

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA.
FACULTAT DE MEDICINA.
DEPARTAMENT DE CIRURGIA.**

***ESTUDIO HEMODINÁMICO DEL
TRASPLANTE HEPÁTICO: ANÁLISIS DE
LA LESIÓN DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN
Y VALORACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN
INTRAPORTAL DE PROSTAGLANDINA E1
EN LA FASE DE REVASCULARIZACIÓN.***

Ernest Hidalgo i Llompart

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA.
FACULTAT DE MEDICINA.
DEPARTAMENT DE CIRURGIA.**

***ESTUDIO HEMODINÁMICO DEL
TRASPLANTE HEPÁTICO: ANÁLISIS DE LA
LESIÓN DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN Y
VALORACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN
INTRAPORTAL DE PROSTAGLANDINA E1
EN LA FASE DE REVASCULARIZACIÓN.***

Dirigida por el Dr. Carlos Margarit Creixell.

**Tesis presentada por *Ernest Hidalgo i Llompart*, para
acceder al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.**

Barcelona, Noviembre de 2002.

D. Carlos Margarit Creixell, profesor titular de Patología quirúrgica de la Universitat Autònoma de Barcelona,

Certifico que,

La tesis Doctoral titulada “**ESTUDIO HEMODINÁMICO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO: ANÁLISIS DE LA LESIÓN DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN Y VALORACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAPORTAL DE PROSTAGLANDINA E1 EN LA FASE DE REVASCULARIZACIÓN**”, realizada por Ernest Hidalgo i Llompart, se ha desarrollado bajo mi dirección y reúne las condiciones necesarias para ser presentada ante el tribunal correspondiente, para optar al título de Doctor.

Barcelona, 15 de Noviembre del 2002.

**Firmado: Dr. Carlos Margarit Creixell.
Profesor Titular de Cirugía.**

Tiago i Rosa, a voltros, que més que
cap altre persona, sabeu que hi ha
darrera de cada trasplantament.

Agraïments,

- Al Dr. Carles Margarit, per confiar i recolzar-me de forma constant des que el vaig conèixer. Al cirugía més brillant, complert i perseverant que mai no he conegut, vull agrair-li la oportunitat que he tingut de treballar al seu costat i la enorme quantitat de coneixements transmesos, els quals sens dubte m'han obert les portes arreu.
- Al Dr. Jose Luís Lázaro, adjunt i malgrat tot amic meu, responsable de la meva incorporació en aquesta unitat. Gràcies per ensenyar-me la *bona praxis* de la cirurgia.
- Al Dr. Ramon Charco, que tot i que ens hem conegut més tard, he pogut aprendre'n moltes coses. Et trobem a faltar.
- Al Dr. E. Murio, sense l'ajut del qual no hauria pogut presentar haches treball.
- A la resta dels membres de la Unitat de cirurgia Hepatobiliopancreàtica i de trasplantament hepàtic, la Dra. I. Bilbao, Dr. J. Balsells, Dr. J.J. Olsina, Dr. M. Asensio i Dr. D. Cura. Molt especialment vull agrair a la Dra. Itxarone Bilbao el temps que he passat al seu costat, professional modèlic i persona excepcional.
- Al Dr. Armadans per la seva col.laboració en la confecció d'aquest treball, sense la qual no hauria estat possible.
- A la Dra. Angela Mora del Servei d'anestesiologia per la seva supervisió, i a tota la resta de membres del Servei d'anestèsia implicats en el trasplantament.
- Al Dr. Manel Armengol, Cap de Servei de Cirurgia, per donar-me la oportunitat de seguir treballant a l' Hospital de la Vall d'Hebron quan vaig finalitzar la meva residència, i poder d'aquesta forma continuar amb la meva formació.
- Al Dr. J. Bonnin Bonnin, amb qui únicament vaig coincidir 4 anys al seu Servei de cirurgia, gràcies pel tracte rebut.
- A tot l'equip d'infermeria implicat en el trasplantament hepàtic, vull agrair la seva professionalitat i cordialitat.
- A tots els residents del Servei de cirurgia general, per les moltes hores de guàrdia que em passat junts, especialment al Dr. Albert Solans, gràcies pel teu entusiasme contagiós.
- A la *gent* de la 9^a planta, pel seu ajut i suport durant la meva llarga estada al seu costat, sobretot Lupe, Marisol, Merçè i Gemma.

ÍNDICE:

1.- INTRODUCCIÓN.....	9.
1.1. Introducción al Trasplante como procedimiento terapéutico	10.
1.2. Descripción de la Hemodinámica sistémica y regional en el paciente afecto de cirrosis:	
a) Fisiopatología de la hemodinámica hepática.....	12.
b) Alteraciones de la hemodinámica regional.....	13.
c) Alteraciones de la hemodinámica istémica.....	16.
d) Monitorización de la hemodinámica regional.....	17.
e) Monitorización de la hemodinámica sistémica.....	20.
1.3. Lesión de Preservación.....	22.
a) Lesión de pre-preservación.....	22.
b) Lesión de isquemia fría: lesión sinusoidal.....	23.
c) Lesión de isquemia caliente.....	26.
d) Lesión de reperfusión.....	27.
1.4. Tratamientos de la Lesión de Preservación.....	32.
Prostaglandina E1.....	34.
2.- JUSTIFICACIÓN.....	37.
3.- HIPÓTESIS.....	40.
4.-OBJETIVOS.....	42.
5.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	44.
5.1. Población de Estudio. Descripción de la serie completa.....	45.
5.2. Diseño del Estudio.....	50.
5.3. Metodología de la determinación Hemodinámica sistémica y regional.....	63.
a) Protocolo de Determinaciones.....	64.
b) Tipo de Variables Determinadas.....	65.
c) Protocolo de la recogida de muestras.....	67.
d) Monitorización de la Hemodinámica regional.....	68.
e) Monitorización de la Hemodinámica sistémica.....	68.

5.4. Variables estudiadas.....	68.
a) Donante.....	68.
b) Receptor.....	70.
c) Intervención.....	73.
d) Postoperatorio.....	74.
5.5. Metodología estadística.....	76.
6.- RESULTADOS.....	77.
OBJETIVO 1.....	78.
Descripción de la hemodinámica basal y regional en los pacientes cirróticos.....	78.
Correlación del grado de hepatopatía con la hemodinámica sistémica.....	82.
Correlación del grado de hepatopatía con la hemodinámica regional.....	86.
OBJETIVO 2.....	89.
Descripción de los cambios Hemodinámicos sistémicos en pacientes afectos de cirrosis después de la reperfusión.....	98.
Descripción de los cambios hemodinámicos sistémicos en función del grado de cirrosis: Comparación de las medias e incrementos.....	91.
Descripción de los cambios hemodinámicos regionales en pacientes afectos de cirrosis después de la reperfusión.....	93.
Descripción de los cambios hemodinámicos regionales en función del grado de cirrosis: Comparación de las medias e incrementos.....	95.
OBJETIVO 3.....	98.
Descripción de los cambios hemodinámicos regionales en los pacientes después de la reperfusión con respecto al grado de Lesión de preservación.	98.
OBJETIVO 4.....	106.
Homogeneización de la serie.....	108.
Tolerancia hemodinámica a la perfusión de PGE1 por vía intraportal. Efecto sistémico (n=79).....	112.
Análisis descriptivo de la administración de PGE1 según intención de tratamiento. Efecto regional(n=79).....	116.

Análisis de la evolución de los pacientes que recibieron PGE1:	
Traducción clínica.....	121.
Análisis de la evolución en pacientes pertenecientes a grupos de riesgo a presentar LP moderada-severa.....	125.
7.-DISCUSIÓN.....	133.
Hemodinámica basal en los pacientes cirróticos.....	134.
Correlación del grado de hepatopatía con la hemodinámica sistémica.....	140.
Correlación del grado de hepatopatía con la hemodinámica regional.....	141.
Cambios Hemodinámicos sistémicos después de la reperfusión.....	143.
Cambios Hemodinámicos regionales después de la reperfusión.....	146.
Cambios hemodinámicos regionales con respecto a la lesión de preservación.....	149.
Homogeneización de la serie.....	151.
Tolerancia hemodinámica sistémica a la perfusión de PGE1 por vía intraportal.....	152.
Análisis descriptivo del Efecto regional de la administración de PGE1.....	154.
La evolución de los pacientes que recibieron PGE1.....	158.
Evolución en pacientes de grupos de riesgo a presentar LP moderada-severa.....	161.
8.- CONCLUSIONES.....	165.
9.- BIBLIOGRAFÍA.....	168.
10.- ABREVIACIONES.....	182.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN:

1.1.- INTRODUCCIÓN AL TRASPLANTE COMO PROCEDIMIENTO TERAPÉUTICO.

Pocos procedimientos han supuesto un cambio tan acusado en la práctica médica como el desarrollo de los trasplantes. La substitución de un órgano enfermo por un injerto sano ha condicionado una nueva manera de abordar la patología, pues hasta entonces, la aparición de una enfermedad crónica desembocaba irremediablemente en una situación terminal donde únicamente cabía el tratamiento sintomático, muy especialmente en el campo de la hepatología.

En el caso concreto de las enfermedades hepáticas, la aparición y posteriormente la consolidación del trasplante hepático ha obligado a enfocar de manera distinta las complicaciones la cirrosis. Antes de la aparición del trasplante, el seguimiento del paciente afecto de una hepatopatía obligaba a tratar la aparición de las diversas consecuencias que se derivaban de la cirrosis, como era el caso de la hipertensión portal y la hemorragia digestiva o el desarrollo de la ascitis refractaria de tal manera que el abordaje quirúrgico era frecuente. En la actualidad estas manifestaciones se deben enfocar de forma diferente, pues el trasplante supone el tratamiento etiológico de la enfermedad en su totalidad, no limitándonos a tratar la consecuencia. Esta posibilidad por otro lado ha condicionado de forma recíproca el tratamiento de estas complicaciones, pues hay que hacerlo teniendo en mente que estos pacientes en un futuro serán trasplantados y por ello cada procedimiento terapéutico debe interferir lo menos posible con la realización del trasplante. Tampoco hay que olvidar, que el paciente una vez sometido al trasplante va a requerir un seguimiento y cuidados especializados y que nuevamente van a condicionar la hepatología, como por ejemplo el manejo de la recidiva de la enfermedad (VHC especialmente), la inmunosupresión y la aparición de las complicaciones a largo plazo de estos pacientes, fruto de la mejoría en la supervivencia (hipertensión, fracaso renal, hipercolesterolemia...).

El trasplante hepático se inicia con Thomas Starzl en el 1963 en la Universidad de Denver (Colorado), siendo los resultados iniciales francamente decepcionantes motivo por el cual fue considerado una técnica prácticamente experimental y únicamente justificada en situaciones de extrema gravedad. Lejos de abandonar, la constancia hizo que finalmente en 1968 se publicaran los primeros trasplantes hepáticos llevados a término con éxito, en términos de supervivencia inmediata. No obstante, a pesar de mejorar la técnica quirúrgica y convertir al trasplante en un procedimiento factible, el

manejo de la inmunosupresión no era satisfactorio, de tal manera que las complicaciones infecciosas y los rechazos gravaban al trasplante con una elevada mortalidad. Sin embargo, no fue hasta la introducción de la Ciclosporina en el 1979 cuando el trasplante hepático experimentó un notable aumento y difusión, convirtiéndose en una realidad terapéutica. Las mejoras fueron innumerables y en múltiples aspectos, tanto en el ámbito quirúrgico como en el inmunológico (Ciclosporina 1979...) y en el de la preservación (solución de Wisconsin 1984...), de tal manera que en 1983 la *National Institute of Health* consolida el trasplante hepático como una modalidad terapéutica.

Dada la enorme complejidad y la implicación multidisciplinaria del trasplante hepático como procedimiento terapéutico, los avances son innumerables así como la proyección que está adquiriendo, como lo demuestra la constante disociación entre la lista de candidatos y la realización de trasplantes.

Este trabajo pretende profundizar en el conocimiento de los cambios hemodinámicos que se aprecian al sustituir el hígado patológico (cirrótico) por un injerto sano, así como en la expresión hemodinámica local que pueda tener un aspecto tan relevante como es la preservación del injerto hepático. Por otro lado, se analiza el posible efecto que pueda tener la perfusión intraportal de prostaglandina E1 sobre la lesión de preservación y por lo tanto sobre la evolución del paciente sometido a trasplante hepático.

1.2. DESCRIPCIÓN DE LA HEMODINÁMICA SISTÉMICA Y REGIONAL EN PACIENTES CON CIRROSIS.

A) FISIOLÓGÍA DE LA HEMODINÁMICA HEPÁTICA

El hígado en los mamíferos se caracteriza por un sistema dual de perfusión, donde el 80% del aporte sanguíneo procede de la vena porta (VP) y el 20% de la arteria hepática (AH). No obstante, la oxigenación es superior en la arteria, la cual se calcula que aporta un 60% del O₂ total. ⁽¹⁾

En condiciones fisiológicas se estima que el volumen total de sangre que recibe el hígado oscila entre 1450mL/min ⁽²⁾ hasta 1860mL/min ⁽³⁾, que a la vez supone un 25-30 % del Gasto Cardíaco ⁽⁴⁾.

Por otro lado, el flujo arterial y el venoso están íntimamente relacionados entre si, pero de forma inversa ⁽⁵⁾, de tal manera que el flujo arterial parece responder inversamente a cambios en el riego portal, no siendo así de forma inversa, motivo por el cual se ha denominado *passive player* la VP en diversos trabajos ⁽⁶⁾. En estos mismos estudios destacó una marcada tendencia a la respuesta inversa (buffer) en relación a variaciones en las resistencias vasculares. ⁽⁷⁾

De hecho, esta autorregulación se basa, en gran medida, en la capacidad de modificar el aporte arterial (especialmente ante variaciones del flujo portal, y más concretamente, ante el descenso del mismo) de forma independiente a la presión ⁽⁸⁾. Sería pues, la regulación del flujo arterial el factor activo de este equilibrio, siendo el flujo portal el factor pasivo (carece de autorregulación dependiente de la presión de perfusión), de manera que el flujo portal no varía cuando lo hace el arterial.

Desde un punto de vista teórico la relación porta/arteria estaría destinada a mantener el flujo hepático total constante y asegurar de esta manera un aporte siempre suficiente.

Según Lautt ⁽⁴⁾ la única manera que tendría el hígado para regular el flujo hepático total es controlando el aporte arterial, pues el riego portal depende de diversos órganos de manera que el hígado se comportaría como simple receptor: este control se basa en la "adenosine washout theory", según la cual sería el acúmulo de adenosina a nivel sinusoidal quien regularía el flujo arterial. No obstante, parece evidente que el control del aporte sanguíneo que recibe el hígado se efectúa a nivel sinusoidal, pues el hígado trasplantado es un órgano denervado. En la actualidad, sabemos que flujo sanguíneo se regula a nivel del denominado **Sistema Hepático**

Microvascular (SHM) el cual incluye el conjunto de vasos con un diámetro inferior a 300 μm : (linfáticos, vénulas portales, arteriolas, sinusoides i vénulas centrales.) ⁽⁹⁾

En el SHM la sangre llega principalmente por las vénulas portales (VP), regulado por los denominados esfínteres aferentes (afferent or inlet sphincters) y finaliza en los sinusoides. La sangre arterial llega a través de las arteriolas hepáticas (AH), las cuales finalizan en los sinusoides, lugar donde se regula el intercambio de solutos entre la sangre y los hepatocitos.

Existen anastomosis arterioportales en dicho nivel, de manera que la composición de sangre que baña el sinusoides (S) varía de forma dinámica. Los S forman una red poligonal con comunicaciones intersinusoidales. La sangre finalmente abandona los S a través de los esfínteres eferentes (efferent sphincters) hacia las vénulas centrales (VC) incorporándose posteriormente a la circulación sistémica.

La regulación del flujo sanguíneo se lleva a cabo en el espacio sinusoidal (SHM), seguramente por las células endoteliales sinusoidales y las de Kupffer, pues ambas han demostrado capacidad de respuesta a numerosos estímulos (farmacológicos, hormonales...).

En cuanto a la Regulación humoral y neurológica ejercida sobre el hígado, los conocimientos son escasos. Evidentemente, las diversas sustancias liberadas tanto por las terminaciones adrenérgicas como colinérgicas tienen su efecto en el SHM, pero no parecen jugar un papel muy relevante, como lo demuestra el hecho de que el injerto hepático está denervado después de su explante. Las hormonas, posiblemente sean más relevantes, tanto las originadas localmente en el SHM como aquellas que proceden del tracto gastrointestinal por vía portal.

De lo dicho anteriormente, se desprende que el SHM y especialmente el sinusoides es una unidad funcional, de manera que cualquier alteración a nivel sinusoidal tendrá su repercusión a nivel hemodinámico regional. De todas las causas que pueden alterar la arquitectura fisiológica del SHM, destaca la cirrosis hepática, especialmente por su elevada frecuencia en nuestro medio. La cirrosis se define por la formación de fibrosis y nódulos de regeneración, de manera que a nivel clínico se traduce por un grado variable de insuficiencia hepática y por la aparición de hipertensión portal (HTP)

B) ALTERACIONES HEMODINÁMICAS REGIONALES

La Hipertensión Portal (HTP) es un síndrome clínico que se caracteriza por un aumento patológico de la presión venosa portal, que implica la formación de numerosas colaterales portosistémicas y que condiciona una alteración hemodinámica

tanto regional (a nivel esplácnico) como sistémico. La causa más frecuente en nuestro medio es la cirrosis hepática, que da lugar a una HTP intrahepática.

Para comprender la fisiopatología es necesario recurrir a las leyes que rigen la hidrodinámica. La dinámica de fluidos se rige por la denominada ley de *Ohm*, donde el incremento o gradiente de presión entre dos puntos (ΔPr) se describe como el producto entre el Flujo (Q) y la Resistencia (R).

Esta ecuación se puede aplicar a los fluidos corporales a pesar del hecho que esta ley se describió inicialmente a través de conductos rígidos con radio fijo, supuesto éste que no se cumple estrictamente en las venas, dada su elasticidad. Por otro lado, la Resistencia se puede extrapolar de la ley de *Poiseuille*, donde:

$$\text{Resistencia} = \Delta Pr / Q \text{ (}\Omega v \text{ o mmHg/ml/min.)} \dots\dots\dots \text{Ley de Ohm}$$

$$\text{Resistencia} = 8 \times \eta \times L / \Pi r^4 \dots\dots\dots \text{Ley de Poiseuille}$$

, siendo:

η el coeficiente de viscosidad de la sangre

L la longitud del vaso

R el radio del vaso

La resistencia al flujo pocas veces se puede calcular en sistemas fisiológicos dada su gran complejidad; no obstante se determina dividiendo el incremento de presión por el flujo, tanto si es laminar o no. La unidad que se obtiene en el S.I es el Pascal-segundo por metro cúbico ($\text{Pa}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-3}$) o bien en $\text{torr}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-3}$ ($1 \text{ torr}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-3} = 1,333 \times 10^8 \text{ Pa}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-3}$) ⁽¹⁰⁾. También se ha descrito el denominado omhnio vascular o bien Ωv o mmHg/ml/min ⁽¹¹⁾.

De esta nueva premisa, se desprende que $\Delta Pr = Q \times 8 \times \eta \times L / \Pi r^4$, (en sentido estricto únicamente para flujo laminar) es decir, que el incremento de Presión en un sistema es directamente proporcional al Flujo existente e inversamente proporcional a los cambios existentes en el Radio del vaso, siendo el resto de los parámetros constantes.

$$\text{Incremento de Presión } (\Delta Pr) = Q \times \text{Resistencia } (8 \times \eta \times L / \Pi r^4)$$

Más simple, la Presión existente en el sistema portal va a depender del Flujo esplácnico y de la arquitectura sinusoidal que a su vez determinará la resistencia. En condiciones normales, el hígado puede compensar aumentos de flujo sin variar la presión (4-8 mmHg) dada su Adaptabilidad, situación que se pierde en estados como la cirrosis.

Si consideramos que la sangre tiene un flujo laminar podemos asumir estas leyes que rigen la hidrodinámica. Por lo tanto, el factor más determinante que originará la HTP será el tamaño de los vasos a nivel del SHM; de hecho se ha correlacionado la HTP con el diámetro del espacio de Disse por acúmulo de colágeno. ⁽¹²⁾

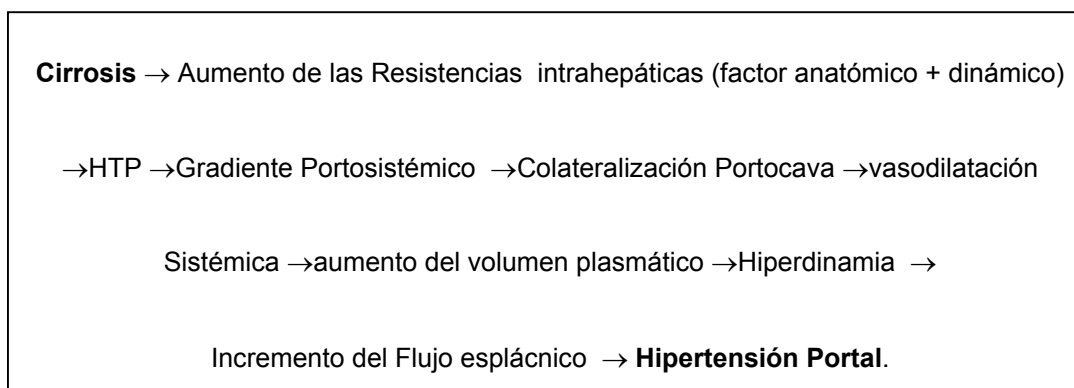
Tradicionalmente se ha considerado que la HTP se debía exclusivamente a un incremento en la Resistencia Vascular Hepática (teoría retrógrada), tanto por la alteración en la ultraestructura del sinusoides como por la modulación dinámica de las resistencias vasculares (constricción activa de los denominados "hepatic lipocysts or miofibroblast-like") mediada por sustancias vasoactivas, hormonas...

Actualmente se cree que la HTP también obedece a un aumento del flujo secundario al estado de hiperdinamia sistémica (teoría anterógrada).

En publicaciones iniciales ^(13, 14) se demostró que la cirrosis condiciona un estado de obliteración vascular progresiva (por la fibrosis y los nódulos de regeneración) que en última instancia supone una mayor resistencia al flujo y por lo tanto un incremento de la presión portal. Este aumento determina la aparición del gradiente portosistémico y la formación de colaterales portosistémicas, que en última instancia implicará el estado de hiperdinamia sistémica que también caracteriza al paciente cirrótico.

Esta colateralización del flujo, a pesar de ser una medida inicialmente compensatoria del incremento de presión portal, acaba siendo al final un factor que agrava y perpetúa la HPT, y de hecho determina gran parte del síndrome clínico que define la hipertensión portal. (Varices, Encefalopatía, Ascitis).

Las variaciones en la resistencia al flujo no son exclusivamente debidas a factores anatómicos (como la fibrosis...) sino también a la modulación del radio de los vasos por sustancias vasoactivas que actuarían sobre las células del endotelio sinusoidal: es el caso del Óxido Nítrico o las Prostaciclina ^(15,16) y otros fármacos sobre los cuales se fundamenta parte del tratamiento médico de la HTP. Estas sustancias finalmente se incorporarán a la circulación sistémica por medio de los shunts establecidos entre el territorio portocava colaborando y manteniendo el estado de hiperdinamia.



C) ALTERACIONES HEMODINÁMICAS SISTÉMICAS

En cuanto a las bases fisiopatológicas de las alteraciones hemodinámicas sistémicas, estas se pueden resumir en un estado de hiperdinamia, donde el factor inicial parece ser el desarrollo de la vasodilatación sistémica ⁽¹⁷⁾. Esta condición de hiperdinamia fue descrita en los años 40 a partir de la observación de los pacientes con cirrosis que presentaban un aumento constante de la frecuencia cardiaca y del Gasto Cardíaco.

El proceso de vasodilatación esplácnica así como la disminución en las resistencias esplácnicas, conduce a la retención de sodio y, por la tanto, a un incremento en el volumen intravascular (plasmático) como mecanismo inicial compensatorio, que perpetúa la hiperdinamia. Esto se va a traducir en un incremento del Gasto Cardíaco, con la reducción de la Presión Arterial Media y una reducción en la Resistencias Vasculares Sistémicas, que dan lugar al denominado Síndrome de circulación hiperdinámica el cual a la vez facilita e incluso agrava la hipertensión portal. ^(18, 19, 20). Existen evidencias que confirman que la situación de hiperdinámica sistémica aparece antes que las manifestaciones clínicas derivadas de la propia cirrosis. ⁽²¹⁾

Por otro lado, la aparición del gradiente portocava condiciona la apertura de numerosas colaterales, de manera que aquellas sustancias responsables de la vasodilatación sinusoidal se pueden incorporar a la circulación sistémica directamente (glucagón, ácido biliar, prostaciclina y muy especialmente el óxido nítrico) colaborando con la patogenia de la circulación hiperdinámica. ^(22, 23)

En el territorio pulmonar son también notables los cambios que se asocian a la hepatopatía en fase de cirrosis. Básicamente los trastornos asociados a la enfermedad hepática se pueden dividir en dos grandes entidades, como son el síndrome hepatopulmonar (SHP) y la Hipertensión Portopulmonar (HPP). Las dos

entidades son opuestas (ver discusión): El denominado Sd. Hepatopulmonar se define mediante la existencia de hipoxemia arterial y de vasodilatación vascular intrapulmonar (disminución de la presión pulmonar y de las resistencias pulmonares), siempre en presencia de hepatopatía. ⁽²⁵⁾ Esta situación se presenta hasta en el 20% de los candidatos a trasplante y tiende a normalizarse con el trasplante hepático, confirmando el marcado carácter funcional que lo define. ⁽²⁶⁾

La Hipertensión Portopulmonar (HPP) se caracteriza por la aparición de vasoconstricción vascular intrapulmonar e insuficiencia cardiaca. En cualquier caso, la fisiopatología es nuevamente una alteración en la regulación del tono vascular secundariamente a la hipertensión portal. ⁽²⁴⁾

D) MONITORIZACIÓN DE LA HEMODINÁMICA REGIONAL

La determinación del flujo sanguíneo intraoperatoriamente y de forma incruenta, se puede realizar en la actualidad mediante tres técnicas, como son las ondas electromagnéticas, el Doppler y el denominado tiempo de tránsito.

MEDIDORES ELECTROMAGNÉTICOS DE FLUJO: El principio de la Flujometría Electromagnética se basa en el hecho que los fluidos son conductores de la electricidad. Se puede aplicar en flujos no laminares, a pesar de ser turbulentos. Cuando este conductor se halla en movimiento, es posible inducir un voltaje si aplicamos un campo electromagnético perpendicularmente al vaso, de manera que el valor del voltaje generado será proporcional al volumen de flujo sanguíneo que se mueve. Este principio permite calcular el flujo sanguíneo si se dispone de un sensor electromagnético que se acople de forma completa al vaso a determinar. Se pueden medir vasos con un diámetro superior a 4 mm. En este caso, el diámetro de la sonda debe encajar perfectamente con la pared del vaso, hecho que en la práctica clínica es difícil y condiciona una mediación poco fiable. Por otro lado, esta técnica precisa calibrar en cada determinación las sondas con un flujo conocido, que normalmente corresponde al cero.

MEDIDORES DE FLUJO MEDIANTE EL EFECTO DOPPLER: el movimiento de Doppler de frecuencia puede utilizarse para medir caudales sanguíneos si se utiliza un detector en el lado opuesto. Cuando una fuente de ondas se acerca al receptor, llegan por unidad de tiempo más ondas de la que se emite, y recíprocamente, cuando se aleja, llegan menos de las que se producen. Se produce un efecto similar cuando la fuente está fija y es el receptor quien se desplaza.

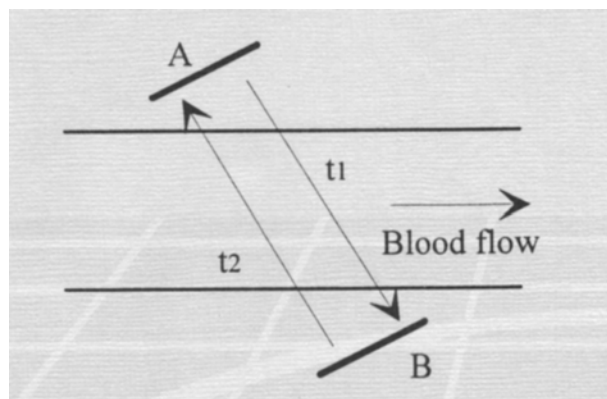
En el caso que nos ocupa, el sonido del transmisor es reflejado por los glóbulos rojos que se alejan de la fuente emisora con una velocidad, que es a su vez detectada por el receptor. Los hematíes actúan como la fuente móvil, de manera que la frecuencia (Doppler) modificada es proporcional a la velocidad del flujo.

La Flujiometría mediante Doppler es un buen procedimiento, pero es muy importante aplicar siempre un mismo ángulo de incidencia para las ondas de ultrasonidos, pues variaciones en este parámetro, arrojan valores diferentes en un mismo vaso. Otro inconveniente es la dependencia del hematocrito y la necesidad de conocer el diámetro del vaso para obtener una correcta determinación.

PRINCIPIO DEL TIEMPO DE TRÁNSITO: La Flujiometría mediante el tiempo de tránsito de los ultrasonidos es conocida desde los años 60. Este principio se basa en el hecho que el tiempo requerido por un ultrasonido para recorrer un vaso es discretamente mayor cuando la fuente se aplica en sentido opuesto en el cual transita el flujo, que si lo aplicamos en el mismo sentido. ⁽²⁷⁾

Es decir, si aplicamos una onda de ultrasonidos (A) en una determinada dirección (t_1) a través de un vaso, y posteriormente se aplica otra fuente (B) en sentido inverso (t_2), obtendremos una diferencia en el tiempo de tránsito del orden de picosegundos (10-12 ps) a través del vaso, que nos va a permitir calcular el flujo de dicho vaso (Figuras 1-3).

Fig. 1. Principio del Tiempo de Tránsito.



Para obtener un registro completo, es necesario cubrir de forma completa el vaso, de manera que el ángulo de aplicación no va a influir en el registro.

Fig. 2. Sección transversal del vaso

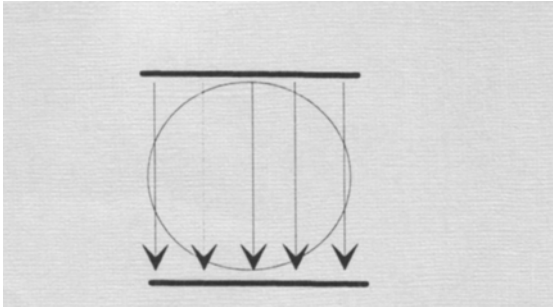
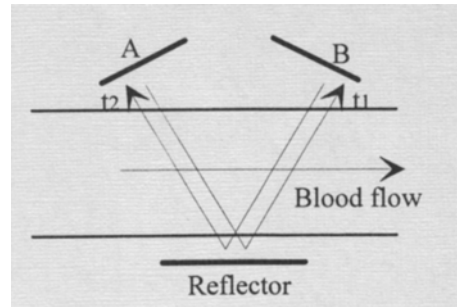
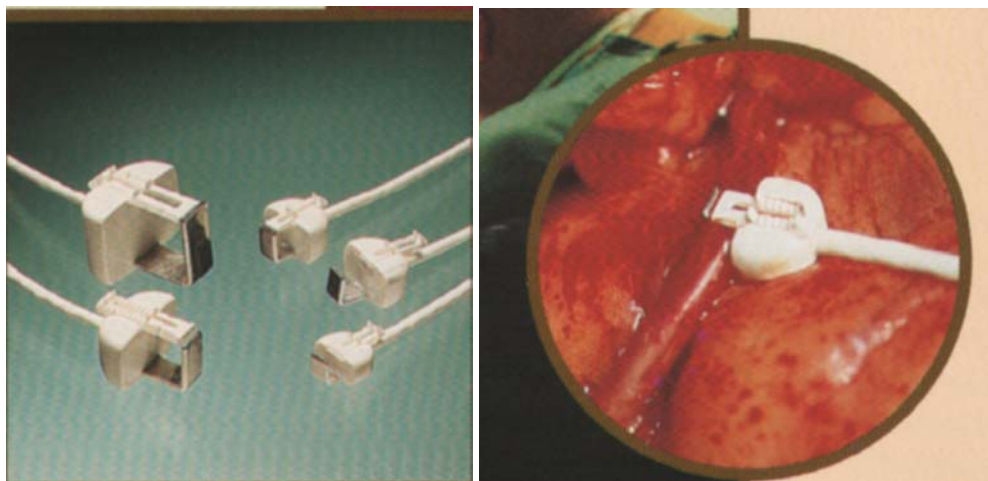


Fig. 3. Diseño de las sondas



Para la determinación de la hemodinámica en este estudio se ha utilizado el CardioMed Flowmeter de Medi-Stim®. Las sondas (figura 4) diseñadas por esta marca están dotadas de dos fuentes emisoras de ultrasonidos (A y B) con un reflector en la vertiente opuesta que permite aplicar la técnica del tiempo de tránsito. Para la correcta determinación es imprescindible evitar la interfase con aire y/o grasa, de manera que los vasos tienen que estar bien disecados y las sondas inmersas en suero en el momento de su determinación.

Fig.4. Sondas Medistim.



Este método presenta como principales ventajas el hecho de no depender del ángulo de aplicación ni de una total aplicación del vaso a la sonda (es aconsejable el máximo contacto posible); tampoco precisa de la calibración ni depender del diámetro del vaso.

(6, 28)

E) MONITORIZACIÓN DE LA HEMODINÁMICA SISTÉMICA: SWAN-GANZ

La introducción del cateterismo de las cavidades derechas mediante el catéter de flotación de Swan-Ganz ⁽²⁹⁾ supuso una revolución en la monitorización de los pacientes. No sólo permitió acceder a las cavidades derechas sino que permitió medir el gasto cardíaco e incluso estimar presiones de las cavidades izquierdas. El catéter de Swan-Ganz (CSG) es un catéter de 4 luces, con un balón de flotación en el extremo distal, que mediante la técnica de Seldinger ⁽³⁰⁾ se puede introducir en el torrente venoso y finalmente situarlo en los capilares pulmonares mediante enclavamiento del mismo. El CSG permite la visualización y registro de la hemodinámica de la aurícula y ventrículo derecho, arteria Pulmonar (PAP) y Presión Capilar Pulmonar o Presión de Enclavamiento Pulmonar (PCP), que equivale a la aurícula izquierda y por lo tanto a la presión de llenado en el ventrículo izquierdo (precarga izquierda).

El Gasto Cardíaco y posteriormente el Índice se pueden calcular por termodilución. En general es importante tener en cuenta que son muchos los factores hemodinámicos y respiratorios que inciden en las determinaciones

Las variables que se estudiarán son:

1.-Presión Arterial Pulmonar (AP): la curva de la AP tiene la configuración típica con onda sistólica, incisura y onda dicrota. Se suele expresar como presión arterial media (PAPM) y su valor normal es de 9-16 mmHg. Se puede monitorizar de forma continua mantiene una relación intensa con la circulación pulmonar así como la aurícula (AI) y ventrículo izquierdo (VI). Cuando la resistencia vascular pulmonar es normal, la presión diastólica se equilibra con la presión capilar pulmonar (PCP), la presión en AI y final diastólica del VI. En condiciones fisiológicas, la presión final diastólica permite estimar la presión de llenado ventricular.

2.- Presión Capilar Pulmonar (PCP): es la presión enclavada que se obtiene al hinchar el balón, enclavándose el CSG en un vaso distal, hasta ocluir la luz. En estas condiciones, la circulación cesa y la presión en la arteria pulmonar distal a la oclusión se equilibra con la presión de la aurícula a través de las venas pulmonares. La PCP media en condiciones normales es 3-12 mmHg y la onda es igual a la AI. La PCP se utiliza como medida de la presión de llenado del VI, equivalente a la precarga del mismo (no obstante y en sentido estricto, la precarga es el grado de estiramiento de las fibras miocárdicas.)

3.- **Gasto Cardíaco / Índice Cardíaco:** es la cantidad de sangre impulsada por el ventrículo por unidad de tiempo, que en condiciones ideales es igual para ambos ventrículos y se expresa en litros por minuto (GC). El Índice Cardíaco (IC) es el gasto referido a la superficie corporal, expresado en litros por minuto por metro cuadrado. Este parámetro es más fiable que el GC, pues este está muy influido por el peso. Se calcula mediante el método de termodilución (solución de dextrosa). En condiciones normales, el CI se estima en 3 L/min/m² (en una persona de 70 Kgrs).

4.- **Índice de Volumen Sistólico (IVS):** es el volumen de sangre desplazado en cada latido, referido a la superficie corporal. Se expresa en ml/min/m².

5.- **Resistencias Vasculares Sistémicas (RVS):** expresa el gradiente de presión entre dos puntos de un fluido en movimiento, referido al flujo. Es una medida que expresa la suma de fuerzas que se oponen a la circulación de la sangre. Se puede expresar en dinas x seg / cm⁵. $RVS = \text{Presión Arterial Media} - \text{Presión AD} \times 79.9 / GC$. No obstante utilizaremos el **Índice de Resistencia Vasculares Sistémicas (IRVS): por unidad de peso**, siendo el rango normal 1,760-2,600 $\text{dn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$,
(31)

6.- **Resistencias Vasculares Pulmonares (RVP):** expresa las resistencias en el territorio pulmonar. Se puede expresar en dinas x seg / cm⁵.

$$RVPI: PAPM - PAI \times 79.9 / GC$$

Índice de Resistencia Vasculares Pulmonares (IRVP): por unidad de peso ($\text{dn} \times \text{seg} \times \text{m}^2 / \text{cm}^5$)

7.- **Trabajo Cardíaco:** es una expresión matemática del trabajo mecánico ejercido por el corazón, siendo el producto del volumen sistólico por la presión desarrollada, referido a la superficie. Se puede calcular para el VI y para el VD.

Índice Trabajo Sistólico Ventricular Izquierdo: ($\text{g} \times \text{m} / \text{m}^2$): $(PAM-PCP) \times IVS \times 0.0136$

Índice Trabajo Sistólico Ventricular Derecho: ($\text{g} \times \text{m} / \text{m}^2$): $(PAM-PAD) \times IVS \times 0.0136$

Tabla1. Valores fisiológicos de las principales variables obtenidas mediante catéter de Swan-Ganz.

	VALOR NORMAL	UNIDADES
GASTO CARDÍACO	5-6	L/min
INDICE CARDÍACO	2.8 – 3.6	L/min/m ²
INDICE VOLUMEN SISTÓLICO	35-45	L/min/m ²
RESISTENCIA VASCULARES SISTEMICAS	1.150 (900-1400)	dn x seg / cm ⁵
ÍNDICE RESISTENCIA VASCULARES SISTEMICAS *	1.642(1285-2000)	$dn \cdot s \cdot cm^{-5} \cdot m^2$
PRESIÓN ARTERIA PULMONAR MEDIA	9-16	mmHg
RESISTENCIA VASCULARES PULMONARES	200 (150-250)	dn x seg / cm ⁵
ÍNDICE RESISTENCIA VASCULARES PULMONARES *	285(214-357)	$dn \cdot s \cdot cm^{-5} \cdot m^2$
INDICE TRABAJO SISTÓLICO VENTRICULAR DERECHO	8-12	g x m / m ²
INDICE TRABAJO SISTÓLICO VENTRICULAR IZQUIERDO	40-63	g x m / m ²

*El peso medio de los receptores fue de 70 Kgrs. IRVS, Índice Resistencia Vasculares Sistémica (rango normal 1.760-2.600 $Dn \cdot s \cdot cm^{-5} \cdot m^2$)⁽³¹⁾

1.3. LESIÓN DE PRESERVACIÓN

Se denomina Lesión de Preservación o Lesión de Isquemia-reperfusión al conjunto de procesos que se suceden durante la obtención de los órganos sólidos para su posterior trasplante, mediante el proceso de hipotermia y posterior reperfusión. Esta secuencia de alteraciones se halla siempre presente pero varía de intensidad, hecho que última instancia va a determinar la viabilidad del injerto.

En el trasplante hepático, durante el proceso de la obtención y preservación de órganos, deben considerarse cuatro componentes que contribuyen desde el punto de vista fisiopatológico y de forma diferente a la lesión de preservación^(32, 33, 34, 35)

A) LESIÓN DE PRE-PRESERVACIÓN

Se trata de la lesión que se produce antes de la obtención del órgano en el donante y puede ser derivada de la condición previa del mismo, por efecto de noxas que pudieran actuar sobre el injerto, como por ejemplo alcoholismo. La patogenia de la lesión de pre-preservación puede resumirse básicamente en aquellos procesos que inducen hipoxia y déficit de sustratos energéticos en el hígado, y que van a ser responsables del daño tisular y celular a través de una serie de mediadores. La lesión producida en esta fase se verá potenciada por el proceso de la preservación y especialmente en el momento de la revascularización. La esteatosis^(36, 37) hepática se asocia a una elevada incidencia de mal-función primaria, y por consiguiente no se recomienda utilizar injertos con esteatosis macrovesicular severa. Otras circunstancias

del donante pueden modificar la viabilidad y la calidad de la función del órgano obtenido: son la inestabilidad hemodinámica, episodios de hipotensión, hipoxia o anemia grave. Alteraciones endocrinas, tan frecuentes en donantes con TCE como la diabetes insípida pueden inducir cambios hidroelectrolíticos con daño celular hepático. En este apartado merece especial atención la hipernatremia ⁽³⁸⁾, la cual expresaría de algún modo el grado de alteración en el control electrolítico.

La lesión de pre-preservación comparte con la lesión de reperfusión una serie de mecanismos que serán estudiados mas adelante con detalle, como son la generación de radicales libres de oxígeno (RLO). Puede afirmarse que el resultado del trasplante va depender significativamente del estado energético del hígado en términos de contenido de ATP. La integridad de la cadena respiratoria mitocondrial, así como el aporte de substratos que mantienen las funciones energéticas celulares son de extrema importancia en la posterior viabilidad del órgano. Es por ello que la hipo o la desnutrición del donante es un factor que contribuye a la frecuencia de mal-función primaria. La producción de endotoxinas es también una fuente potencial de daño hepático, tanto en pacientes sépticos, no tributarios de ser considerados donantes de órganos, como en aquellos no sépticos, debiéndose atribuirse en este caso su origen a un aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal (como ocurre en la nutrición parenteral y el ayuno prolongado). De alguna manera, en la valoración de cualquier injerto, el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos refleja el grado de sufrimiento del órgano. La mejor manera de evitar estos factores de riesgo es seleccionar adecuadamente los donantes; es interesante como el desarrollo del donante vivo ha permitido obviar estos factores.

B) LESIÓN DE PRESERVACIÓN (ISQUEMIA FRÍA): HIPOTERMIA

La preservación de órganos se fundamenta en el principio de la reducción del metabolismo que se obtiene mediante la disminución de la temperatura. La hipotermia es en la actualidad el pilar esencial de las técnicas de preservación. Sin embargo, gran parte de la lesión de preservación se debe a los efectos de dicha hipotermia (consumo de ATP, la producción acidosis metabólica, la generación Radicales Libres de Oxígeno y la inhibición bomba Na^+/K^+). La hipotermia disminuye el metabolismo celular y por consiguiente la actividad enzimática responsable de los procesos autolíticos. La mayoría de los sistemas enzimáticos en animales normotérmicos muestran una disminución de su actividad que es de 1.5 a 2 veces por cada 10 °C de descenso de temperatura (teorema de van Hoff's). La disminución de la temperatura desde 37 °C a

4 °C disminuye, teóricamente, la tasa de actividad metabólica de 12 a 13 veces. Dado que el hígado tolera hasta una hora de isquemia caliente, puede deducirse que con la disminución de la temperatura a 4 °C podría ser preservado de 12 a 13 horas (FO.Belzer, ⁵²). Las células de nuestro organismo obtienen su energía de las reacciones de oxidación-reducción, donde los electrones son transferidos desde un compuesto dador electrónico (*agente reductor*) a un aceptor electrónico (*agente oxidante*), que en nuestro organismo es el oxígeno molecular.

Cuando la célula se halla en condiciones de anoxia el metabolismo se transforma en anaeróbico, debido a la ausencia de O₂ como aceptor de electrones en la fosforilación oxidativa (principal vía de obtención de ATP en condiciones fisiológicas). En estas circunstancias la célula se ve obligada a obtener energía mediante la glucólisis anaerobia, la cual genera un menor rendimiento energético y entra en un balance negativo de producción de ATP hecho que conduce inicialmente a una imposibilidad para mantener el citoesqueleto celular y finalmente a la muerte celular ⁽³³⁾. Los efectos sobre la función mitocondrial son especialmente relevantes en este proceso ya que desempeña un papel central para el metabolismo energético celular. La estabilidad de la membrana mitocondrial y el mantenimiento del gradiente electroquímico son esenciales para el mantenimiento de la capacidad de síntesis de ATP. La degradación de ATP para atender las necesidades energéticas residuales conduce al acúmulo de hipoxantina y xantina, esto es, los metabolitos finales de dicho ácido nucleico. En condiciones fisiológicas la degradación se realiza mediante la forma Xantina-deshidrogenasa del enzima Xantina-oxidoreductasa, pero en situación de isquemia esta se convierte en Xantina-oxidasa (por el incremento del calcio citosólico y activación de proteasas) la cual cataliza la degradación de hipoxantina en Xantina y ácido úrico, con producción de RLO.

No obstante la hipotermia reviste especial importancia pues disminuye el metabolismo, no únicamente a nivel catabólico sino que también a nivel anabólico con un efecto neto beneficioso para la preservación de los órganos como demuestra el hecho que el consumo de ATP es mucho mayor en condiciones de isquemia caliente ⁽³⁹⁾.

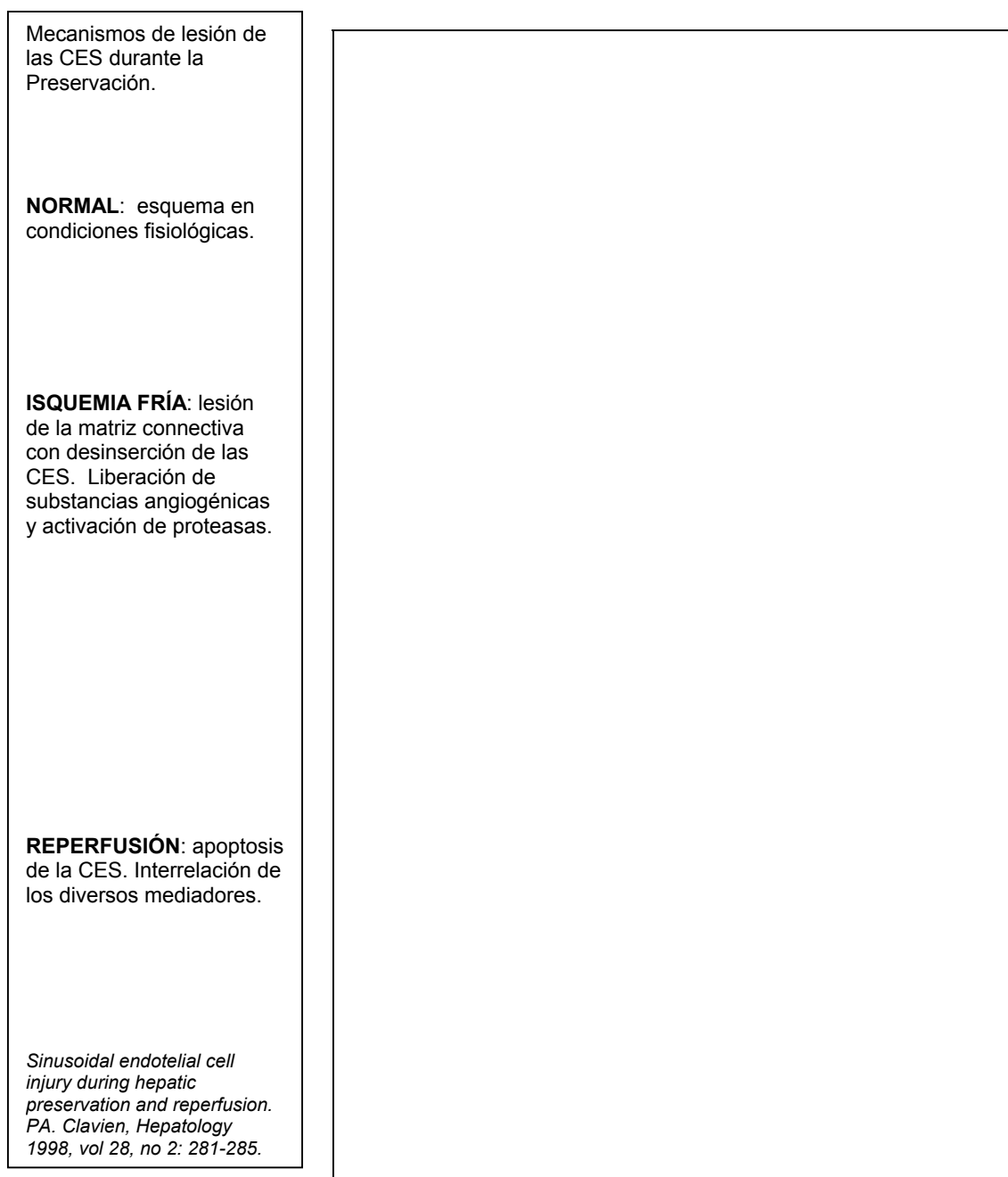
Hasta aquí se han descrito mecanismos clásicos de lesión inducida por la hipotermia en toda clase de órganos. Sin embargo durante la preservación del hígado se produce una lesión específica de las células del sinusoides hepáticos, esto es, de la microcirculación.

Las células del endotelio sinusoidal (CES) son las más sensibles a los mecanismos lesionales que desencadena la hipotermia, de manera que se puede concluir que la lesión de preservación afecta primordialmente al sinusoides, hasta tal punto que se ha correlacionado la duración del tiempo de preservación con el grado de

desestructuración de las CES ⁽⁴⁰⁾. Recientemente se ha observado como los macrófagos tisulares (Kupffer especialmente) son capaces de producir mediadores angiogénicos en situaciones de hipoxia, los cuales a la vez provocan la liberación de numerosas proteasas, siendo estas las responsables de la agresión al citoesqueleto de las CES. En estas condiciones, las CES se desinsertan de la matriz perisinusoidal. Posteriormente, en la reperfusión se puede producir la muerte de las CES mediante apoptosis ⁽⁴¹⁾. Las moléculas responsables de la activación de dicha apoptosis podrían ser los RLO, TNF α , aumento del calcio intracitosólico...

De forma paralela, el daño a las células del endotelio sinusoidal (CES) se amplifica con adhesión plaquetar en la fase de reperfusión y en ciertos casos con coagulación intravascular, seguramente mediada por la activación de las células de Kupffer y del propio endotelio, con liberación de potentes mediadores de la inflamación a lo que contribuyen los neutrófilos activados que tienden a adherirse. La activación del endotelio vascular induce una situación de procoagulabilidad e incremento de la adhesión de neutrófilos y activación en cascada del sistema complemento, que amplificará la lesión iniciada durante la fase de preservación.

Figura 5. Mecanismos de lesión endotelial.



C) LESIÓN DE ISQUEMIA CALIENTE (*rewarming injury*)

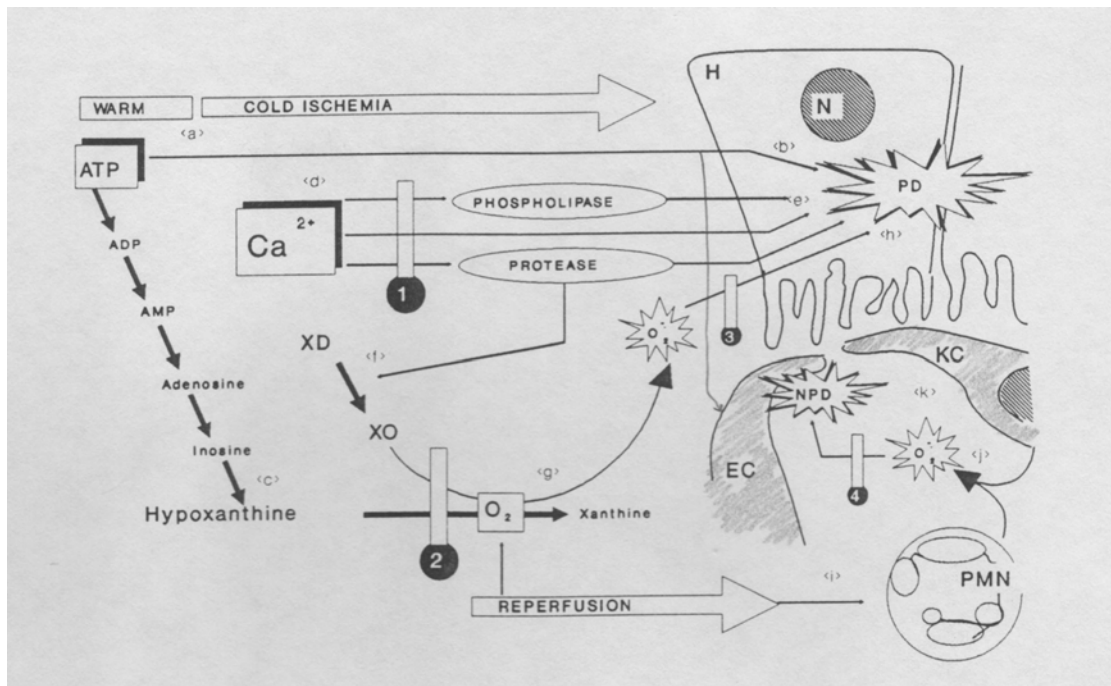
Otro factor que determinará la intensidad de la lesión de reperfusion es el período de preservación poiquilotérmica (isquemia caliente) que se define entre el momento en que el órgano se retira del baño frío y la revascularización sanguínea (portal y/o arterial). Con el incremento de la temperatura, se produce una reactivación enzimática, en condiciones anaeróbicas, con disminución del contenido energético celular tal como

se mencionó anteriormente. Los depósitos de glicógenos disminuyen hasta un 30%. La reperfusión permite la expresión de la lesión generada durante la isquemia fría. Por ejemplo, la producción de radicales libres no tiene lugar hasta el momento de la reperfusión, y será proporcional al tiempo de preservación fría. De la misma forma la adhesión de neutrófilos y la activación de las células de Kupffer no se produce hasta el momento de la reperfusión.

D) LESIÓN DE REPERFUSIÓN

La intensidad de este fenómeno dependerá de la duración de la preservación (del periodo de isquemia fría), de manera que el déficit energético que se produce en la fase de preservación se manifiesta en el momento de la revascularización, pudiendo comprometer la viabilidad del injerto. El restablecimiento del flujo sanguíneo a través del injerto supone el fin de la fase de isquemia pero de forma paradójica supondrá la expresión de la lesión gestada durante la preservación: la revascularización lleva implícita el aporte masivo de O₂ y otros nutrientes celulares a la vez que implicará la incorporación a la circulación sistémica del contenido del órgano isquémico (K⁺, mediadores de la inflamación RLO, H⁺).

Figura 6. Mecanismos implicados en la lesión de isquemia-reperfusión ⁽³³⁾.



a)depleción de ATP; b)lesión del citoesqueleto-membrana celular; c)acúmulo de calcio citosólico; d)activación fosfolipasas, proteasas; e) conversión de XD a XO; f) RLO; g) lesión celular; h)activación PMN; i) activación c. Kupffer. ⁽³³⁾

La lesión de reperfusión se puede dividir en las siguientes fases:

D.1) Expresión de la Lesión sinusoidal

Es la lesión principal generada en la fase de preservación aunque se expresa en la reperfusión. La lesión sinusoidal ha sido documentada por medio de estudios ultraestructurales, por la determinación de niveles de creatinquinasa-BB así como por la presencia de ácido hialurónico (marcador de lesión endotelial) circulante. Las células del endotelio sinusoidal se hallan dispuestas entre los hepatocitos y el sinusoides hepático, de manera que mediante sus fenestraciones forman una red altamente especializada; pues bien, durante el periodo de isquemia fría esta red se colapsa en mayor o menor grado según la intensidad de la lesión, de manera que se precipitan en el sinusoides a la par que dejan los hepatocitos expuestos directamente al sinusoides. Esto condiciona un efecto mecánico directo sobre la resistencia al flujo el cual desencadena una respuesta inflamatoria local, que potenciará esta desestructuración de la arquitectura sinusoidal.

La lesión de las células del endotelio sinusoidal induce alteraciones en la microcirculación, bien caracterizadas por medio de técnicas de microfluorografía in vivo, los cuales determinan una alteración en la resistencia al flujo sanguíneo, predominantemente a nivel portal y que se traducen por un menor aporte de sangre. Son clásicos los fenómenos de no revascularización (non reflow) así como de fracaso de revascularización post-isquémico secundario (reflow paradox).

D.2) Adherencia de leucocitos: complejo leucocito-endotelio.

El fenómeno de adherencia leucocitaria (PMN preferentemente) al endotelio es característico de la reperfusión. Algunos trabajos sugieren que la adhesión leucocitaria se correlaciona incluso con los niveles GPT y tiempo de Protrombina después del trasplante ⁽⁴²⁾. La adhesión leucocitaria parece estar relacionada con los cambios inducidos en la superficie del endotelio por la lesión de preservación. La reoxigenación en modelos de isquemia caliente, induce la liberación de RLO que a su vez estimulan la producción de mediadores por parte de las células endoteliales (leucotrieno B₄, PAF, CD62) que activan y promueven la adherencia de los leucocitos al endotelio microvascular ^(32, 33). Cabe destacar el efecto nocivo *per se* ejercido por los propios RLO sobre las células endoteliales mediante la lipoperoxidación de sus membranas. El lugar de unión de los leucocitos al endotelio se produce entre los receptores de superficie leucocitarios y los receptores del endotelio mediante las llamadas moléculas de adhesión, como son la L-Selectina (responsable del

denominado *rolling* neutrofílico), la ELAM-1 (endothelial leukocyte adhesion molecule-1), la ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1), la VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), con especial afinidad por linfocitos y monocitos o la familia de las Integrinas (CD11/CD18). La reacción inflamatoria que se desencadena es enormemente extensa y compleja, pero queda claro, a modo de resumen, que existe un mecanismo lesional causado por la activación leucocitaria (PMN en su mayor parte) que conduce a la amplificación de la lesión basal, destacando la adhesión leucocitaria y la síntesis de metabolitos y/o sustancias tóxicas.

D.3) Adherencia plaquetar/ complejo plaqueta-endotelio

Las plaquetas también se adhieren al endotelio inmediatamente después de la reperfusión y el grado de adherencia se ha correlacionado con la intensidad de la lesión de preservación ⁽⁴³⁾. La adhesión se produce aún en presencia de heparina y que sugiere un estímulo directo ejercido por el sinusoides alterado. Parece además, el grado de adhesión se relaciona con el estado energético del hígado, de forma que a mayor reserva de glicógeno, menor adhesión plaquetar, al menos en estudios experimentales. De igual forma que con la adhesión leucocitaria, la adhesión plaquetar sugiere un daño de la superficie del endotelio.

D.4) Actividad procoagulante

La hipoxia tisular parece promover la síntesis del Factor X asociado a membrana que activa la coagulación, activación que se potencia en condiciones de acidosis. Otros factores implicados en la situación procoagulante son la supresión de la síntesis de trombospondina así como la desaparición del heparansulfato proteoglicano de la superficie del endotelio, que tienen efectos anticoagulantes. De la misma forma se ha sugerido que la secreción de heparinasa por parte de los leucocitos y la liberación de proteasas (catepsina B, elastasa) que vertidas en la circulación, causan consumo de factores, observación sobre la que se fundamenta el uso de aprotinina ⁽⁴⁴⁾. Finalmente, la actividad procoagulante se ha relacionado con la producción de citoquinas (especialmente IL-1, TNF), que a su vez inducen cambios en la superficie del endotelio y favorece la producción de fibrinógeno. La activación de la célula de Kupffer, leucocitos y plaquetas estimula la liberación de PAF, que a su vez incrementa la adhesión plaquetar.

D.5) Mediadores de la respuesta inflamatoria asociada a la lesión de isquemia-reperfusión:

La lesión de perfusión se debe a los cambios estructurales en la superficie del endotelio originados por la preservación, que inducen posteriormente a la adhesividad de leucocitos y plaquetas del receptor, y que magnificarán la respuesta inflamatoria a través de diversos mediadores, así como a un desequilibrio entre anticoagulación-coagulación. A continuación se describen parte de estos componentes citados con anterioridad. Los más relevantes son:

*.-) **Radicales Libres de Oxígeno (RLO)**: se definen como cualquier átomo o molécula con un número impar de electrones en su órbita, que le confieren una marcada reactividad por su inestabilidad. Actualmente se prefiere el término de Especies Reactivas de Oxígeno, pues no todos estos compuestos interactúan con el medio por reacciones radicalarias. Destacan el radical superóxido (O_2^-) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Estos compuestos se originan en el hígado durante la perfusión ⁽⁴⁵⁾ por acción de la XO sobre el O_2 , que es la forma catalítica de la XOR predominante en anaerobiosis ^(46, 47). Los RLO se originan a nivel de las células endoteliales así como de las células de Kupffer, PMN ⁽⁴⁸⁾ y se cree que tiene una actividad eminentemente local dada su gran inestabilidad. La acción lesiva de los RLO se debe a su capacidad para reaccionar con cualquier componente celular, destacando por su susceptibilidad las proteínas, los lípidos de membrana, ácidos nucleicos (ADN). Cuando los RLO entran en contacto con las membranas de las células determinan la lipoperoxidación de sus componentes lipídicos (ácidos grasos polinsaturados y fosfolípidos), ocasionando una importante desestructuración de la membrana que puede desembocar en la lisis celular. De modo parecido pueden desnaturalizar moléculas proteicas y generar la escisión de diversos polipéptidos, oxidar el ADN, modificar los canales iónicos de la membrana celular.

Las células en condiciones basales disponen de diversos mecanismos de defensa contra la acción lesiva de los RLO, se conocen con el término de *Scavengers*, (Superóxido Dismutasa, Catalasa, Peroxidasas, el propio sistema de oxidación mitocondrial, α -tocoferol, ácido ascórbico, glutathion, β -carotenos, Ubiquinona).

*.-) **Citoquinas**: tal y como se ha descrito anteriormente la lesión de perfusión es un mecanismo eminentemente inflamatorio, esto es, una secuencia amplificada de reacciones mediadas por diversas moléculas polipeptídicas (Citoquinas) que conducen a la lesión celular. Las citoquinas son liberadas por las

células de Kupffer, células sinusoidales y leucocitos circulantes, especialmente por PMN. Destacan TNF o Factor de Necrosis Tumoral, IL-1, γ IFN o γ -interferón, IL-8 .

*.-) **Proteasas:** procedentes de las c. de Kupffer y leucocitos juegan un papel relevante en la producción de RLO; en este aspecto destacan por facilitar la conversión de XD en XO, concretamente la subforma irreversible. Son también trascendentales en la patogenia del mecanismo lesional de las células del endotelio sinusoidal. ^(41, 49)

*.-) **Calcio:** la inversión de las concentraciones intracelular/extracelular de calcio, genera un importante disturbio en la homeostasis celular por el flujo masivo de calcio al interior de la célula secundario a la desestructuración de la membrana así como a la inhibición de la bomba Ca^+ ATPasa y lesión de los canales de calcio. Este hecho se puede validar con la demostración del efecto citoprotector en modelos de isquemia-reperfusión mediante el uso de bloqueadores de los canales de calcio ⁽⁵⁰⁾. Los principales efectos relacionados con el aumento de calcio intracelular serían la activación de fosfolipasa $A_{1,2}$ y C y de la ciclo-oxigenasa, la desestructuración de la membrana plaquetar, y potenciación de la conversión de XD en XO por estimulación de proteasas y la inestabilización de los lisosomas.

*.-) **Óxido Nítrico o Factor relajante derivado del endotelio:** liberado de forma primordial por las CES, activa la adenilato ciclasa y por consiguiente incrementa los niveles de cGMP, ocasionando una marcada relajación del músculo liso e inhibiendo la agregación plaquetar. Conceptualmente ejerce un efecto protector sobre el endotelio, pues preserva su perfusión y actuaría de forma antiinflamatoria. Por otro lado, se ha visto implicado en diversas acciones paradójicas pues podría combinarse con iones superóxido dando lugar al peroxidonitrito, con actividad citotóxica.

*.-) **Fosfolipasa A_2 :** la fosfolipasa (FL) está constituida por un conjunto de enzimas que tiene como principal sustrato de actuación los glicerifosfolípidos , los cuales son degradados por hidrólisis obteniendo ácidos grasos libres, destacando el ácido araquidónico (AA) como primer metabolito obtenido y otros eicosanoides derivados. La Fosfolipasa A_2 para activarse precisa de elevados niveles de Ca^{2+} intracelular.

*.-) **Eicosanoides:** derivados del catabolismo de las FLA₂ sobre los glicerofosfolípidos se obtienen un conjunto de moléculas con actividad

pro/antiinflamatorias, de acción local, conocidas genéricamente con el nombre de autacoides. Se originan en las células de Kupffer y PMN predominantemente, así como c. sinusoidales y se cree que el principal estímulo para su producción serían los RLO. Del conjunto de los autacoides destacan los eicosanoides, que son los derivados del AA y se sintetizan por acción de la ciclo-oxigenasa. Son de especial relevancia las Prostaglandinas, Prostaciclina (PC), el PAF o Factor Activador Plaquetar y el Tromboxano A₂. Todos ellos son mediadores de la inflamación que se liberan en grandes cantidades después de la reperfusión y modulan la amplificación de las lesiones en esta fase. Merecen especial atención las prostaglandinas por su potencial terapéutico en el trasplante:

*.-) **Endotelinas (ET)**: es una familia de polipéptidos de 21 aminoácidos procedente de las c. endoteliales (ET-1, ET-2...) con efecto vasoconstrictor, inhibidor de la ATPasa Na⁺/K⁺. Existen estudios experimentales donde la inhibición con antagonistas de los canales del Ca²⁺ disminuye la lesión de reperfusión. ⁽⁴⁹⁾ El óxido nítrico y la Prostaciclina serían antagonistas naturales. ⁽⁵¹⁾

1.4. TRATAMIENTOS DESCRITOS EN LA LESIÓN DE PRESERVACIÓN:

DESCRIPCIÓN DE LA PGE1

La lesión de isquemia-reperfusión (LIR) es un proceso extremadamente complejo y como se ha visto multifactorial, de manera, que se podría intervenir en múltiples niveles para intentar mitigar su extensión, al menos de forma teórica.

Las posibilidades de intervención terapéuticas se podría resumir en:

1. Optimizar el estado del donante: si consideramos que existe la denominada lesión de pre-preservación, no cabe duda que la optimización del donante (durante su estancia en la UCI) y la correcta selección del mismo son los primeros pasos a tener en cuenta. En este apartado cabría considerar la posibilidad de realizar biopsias peroperatorias, especialmente para cuantificar el grado de esteatosis.
2. Prevenir la lesión sinusoidal: isquemia fría / caliente: en este apartado, es posiblemente uno de los campos donde más se ha estudiado como interferir sobre la LIR. El máximo exponente es la confección de las diversas soluciones de preservación, destacando en la actualidad y por encima de todas, la Solución de la Universidad de Wisconsin ⁽⁵²⁾, la cual debe su origen al estudio fisiopatológico de la LIR y a la adición empírica de sus componentes: esta solución esta compuesta por

una serie de elementos básicos a los cuales se les ha añadido aditivos con serie de propiedades, al menos teóricas, que interfieren en la cadena inflamatoria de la LIR.

En este campo se sigue investigando con la intención de formular distintas soluciones que puedan actuar en los diversos eslabones, a base de añadir nuevos aditivos según se progresa en el conocimiento de la fisiopatología de la LIR.

En cuanto al periodo de isquemia caliente post-extracción del órgano existe unanimidad en que sea lo más breve posible.

No obstante, están surgiendo numerosas evidencias que periodos limitados de isquemia caliente *in situ* (esto es durante la intervención del donante) seguidos de la reperfusión, pueden ser beneficiosos para la posterior extracción del injerto: este fenómeno se denomina pre-condicionamiento isquémico ^(53, 54) y de algún modo parece que “prepara” a la célula (sinusoidal y hepatocitaria) para la posterior preservación.

Tabla 2. Solución de Preservación de la Universidad de Wisconsin.

Componentes Básicos		FUNCIÓN
	Lactobionato k ⁺	Agentes impermeables.
	NaKHPO ₄	Tampón-acidosis.
	MgSO ₄	Estabilizador de membranas.
	Rafinosa	Soporte oncótico.
Aditivos		
	Allopurinol	Inhibidor XOR.
	Hidroxietil almidón	Coloide. (Soporte oncótico)
	Glutation Reducido	Scavenger.
	Adenosina	ATP precursor.
	Insulina	Glucosa/acidosis
	Dexametasona	Antiinflamatorio.
	Penicilina	

Blankensteijn and Terpstra, Hepatology, Vol 13, No 6, 1991:1246 ⁽³³⁾

3. Regular la expresión inflamatoria: reperfusión. En este apartado las posibilidades teóricas son innumerables, pues se podría actuar sobre cada uno de los mecanismos, apartados y mediadores de la inflamación descritos. Destaca la administración de los denominados Scavengers, la adición del enzima Superóxido Dismutasa, de Alopurinol, sustancias reguladores del flujo cálcico (bloqueadores de los canales del calcio, verapamil) o bien sustancias destinadas a neutralizar la

cascada inflamatoria (como anticuerpos monoclonales contra CD11b/CD18, antiagregantes plaquetares, anti-ICAM1...). Resulta indudable que la completa comprensión de la lesión de Isquemia-Reperusión debe permitir diseñar estrategias óptimas, seguramente en las fases iniciales de la reacción inflamatoria, y atenuar la lesión del injerto y por lo tanto su traducción clínica, que sigue siendo en la actualidad un problema importante en la práctica clínica.

4. Modificar la expresión de la apoptosis: tal y como se explicó con anterioridad, la lesión más remarcable producida durante la preservación se origina en las CES, las cuales se ha demostrado que fallecen primordialmente por apoptosis y no por necrosis (coagulativa) como se creía ⁽⁴¹⁾. Recordemos que la apoptosis o “muerte programada” es aquella que ocurre como consecuencia de la acción de los macrófagos, con escaso componente inflamatorio y que es un proceso activo (que requiere consumo de energía para la síntesis de endonucleasas de novo). Por el contra la necrosis o “muerte accidental” es un proceso pasivo y se acompaña de una intensa respuesta inflamatoria local.

En estudios recientes se ha demostrado como la adición de sustancias “antiapoptósicas” a la solución de preservación, en modelos animales, ejerce un efecto citoprotector ⁽⁵⁵⁾.

PROSTAGLANDINA E1 (PGE1)

En la década de los años 30 se aislaron la denominadas *Prostaglandinas*, inicialmente en relación a su efecto sobre las células musculares del útero (U.S. Von Euler) y que se creían originadas en la próstata de forma exclusiva.

Se denomina prostaglandina a una serie de derivados cíclicos de ciertos ácidos grasos no saturados de 20 átomos de carbono que en su cadena incluyen un anillo de 5 carbonos (S. Bergström). Hasta la fecha se han descrito un total de 9 grupos (se designan en función de los substituyentes presentes en el número de dobles enlaces adicionales en la cadena lateral), derivadas del ácido Araquidónico (mediante la acción de la fosfolipasa A2) y todas ellas poseen, en mayor o menor grado, actividad depresora sobre la tensión arterial y contractilidad del músculo liso.

Los primeros trabajos que relacionan la administración de prostaglandinas (PG) con el hígado datan de los años 80 en relación a estudios experimentales, concretamente en modelos de isquemia fría ^(56, 57, 58). Las PGE1 fueron inicialmente utilizadas en el tratamiento del PNF ^(59, 60) y en hepatitis fulminantes ^(61, 62, 63, 64), atendiendo al conjunto de posibles efectos beneficiosos que se han atribuido a las PG.

Las prostaglandinas de la serie E han demostrado tener experimentalmente efectos de tipo inmunológico, citoprotector y hemodinámico:

1. Efecto citoprotector hepático: Clásicamente se ha atribuido la capacidad estabilizadora de membranas ^(65, 66, 67) mediante el aumento del AMP cíclico intracelular y regulando el flujo de calcio hacia el interior de la célula, mecanismos ambos que inhiben la activación de proteasas. Además parecen ejercer una inhibición directa de la producción de RLO

2. Efecto anti-inflamatorio : Por otra parte parecen ejercer un efecto bloqueante de ciertos mediadores inflamatorios como Leucotrienos, TNF o Interleukina-2. Otros efectos atribuidos a la acción de PGE1 son una inhibición de la agregación plaquetar ⁽⁶⁸⁾ y leucocitaria, a través de un incremento en el contenido de AMPc plaquetar con estabilización de las membranas ⁽⁶⁹⁾. A este efecto hay que añadir una acción vasodilatadora que dificultaría la formación de microtrombos. Al mismo tiempo, y a través de su efecto antiagregante leucocitario, impediría la adhesión leucocitaria al endotelio sinusoidal, con la consiguiente disminución de la activación inflamatoria, tal y como parecen demostrar los trabajos de Henley ⁽⁷⁰⁾. Posteriormente se han atribuido efectos inmunomoduladores a la administración de PGE1 a través de una inhibición de la liberación de IL-2, con mejoría de la función hepática en casos de cross-match positivo y reducción de la incidencia de episodios de rechazo agudo. ⁽⁷¹⁾

3. Finalmente, los efectos vasodilatadores a nivel del músculo liso vascular, también denominados “efecto directo” pues aumenta el aporte sanguíneo. Estos ejercerían un efecto protector de la función renal cuando son administrados por vía sistémica, (contrarrestando los efectos vasoconstrictores de ciclosporina A y FK 506 en el postoperatorio) o bien incrementando el flujo hepático cuando se administran intraportalmente ⁽⁷²⁾ pues se ha demostrado como la PGE1 actúa directamente sobre las células del músculo liso a nivel portal ⁽¹⁰³⁾. La vía de administración es crucial, pues como se ha comentado, las PG son sustancias de acción local, de manera que cuando se aplican por vía periférica son metabolizadas hasta en un 70% a nivel pulmonar ^(73,74,75) y carecen por lo tanto de efectos “ a distancia” , como puede ser el hígado. ⁽⁷⁶⁾
 Por el contrario, cuando se administra por vía portal, se ha demostrado que su concentración en las venas suprahepáticas y vena cava inferior era 10 veces menor a la dosis inicial intraportal ⁽⁷⁷⁾.

En vista de lo expuesto con anterioridad, la Prostaglandina E1 reúne gran parte de los requisitos necesarios para prevenir el desarrollo de la lesión de preservación, al menos de forma teórica, en prácticamente todos los eslabones de la misma. No obstante, la mayoría de las virtudes atribuidas provienen de estudios experimentales o en el caso de ser clínicos, en series históricas y no controladas, donde la comparación no es correcta. No existe ningún estudio humano aleatorizado para la administración de PGE1 intraportal en el trasplante. Únicamente se han publicado tres estudios experimentales (ver discusión, página 153) sobre la administración de prostaglandina intraportal mediante aleatorización en relación al trasplante. ^(77, 78, 79)

A pesar de los diversos resultados, queda claro que la PGE1 posee efectos teóricamente beneficiosos, y en caso de poder evaluarse debe ser mediante la infusión inmediatamente posterior a la reperfusión y por vía portal.

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

El trasplante hepático se ha consolidado definitivamente como el tratamiento de elección de las enfermedades hepáticas en fase terminal, pues revierte casi de forma completa el conjunto de manifestaciones que se derivan de la mayoría de hepatopatías.

Desde el inicio del trasplante como procedimiento terapéutico se ha avanzado muchísimo como lo demuestran los resultados actuales, tanto en morbilidad como en mortalidad. Esto ha sido en todos los ámbitos que forman parte del trasplante y lo definen como uno de los actos médicos más complejos.

Atrás quedan los procedimientos quirúrgicos iniciales, descritos en las primeras series a finales de los 60; en la actualidad el trasplante es un procedimiento que se puede efectuar mediante preservación de vena cava inferior durante la fase de hepatectomía e incluso asociar con shunt portocava intraoperatorio en la fase anhepática para asegurar una estabilidad hemodinámica máxima. De igual manera, se ha mejorado la técnica quirúrgica en el implante, hasta disminuir la cifra de complicaciones técnicas a valores similares a otros procedimientos quirúrgicos.

En el campo de la inmunosupresión el avance ha sido tal, que las pautas iniciales de inducción y mantenimiento son históricas, de manera que existen fármacos cada vez más potentes y selectivos que nos permiten tasas de rechazo agudo/crónico cada vez menores a la par que se disminuye la morbilidad asociada. Ha sido tal el avance, que en la actualidad empiezan a adquirir relevancia las enfermedades relacionadas con la longevidad de los pacientes trasplantados, como son la patología cardiovascular, osteoporosis...

No obstante, en el campo de la preservación los avances clínicos han sido escasos, de manera que la última gran aportación ha sido la aparición de la solución de preservación de Wisconsin, formulada en 1987 por FO Belzer. Ha sido precisamente en el campo de la preservación donde se ha avanzado más lentamente dada la gran complejidad fisiopatológica que implica. Como se desprende de la introducción, la lesión de isquemia-reperfusión es una cascada de reacciones en cadena, de manera que cada nueva descripción abre la puerta a innumerables hipótesis subyacentes.

Por otro lado, la consolidación del trasplante, ha disparado las listas de espera de manera que nos vemos obligados a incrementar el pool de donantes, ya sea con las técnicas de Split, el donante vivo o la aceptación de donantes considerados subóptimos, que suponen un reto para la preservación y su posterior viabilidad.

Esta tesis persigue diversos objetivos, como son la descripción hemodinámica del paciente cirrótico, la relación de la lesión de preservación con la neohemodinámica del paciente sometido a trasplante y la posible acción terapéutica de la prostaglandina E1 en este complejo proceso multifactorial que es la lesión de preservación.

Clásicamente la lesión de isquemia-reperfusión se ha cuantificado mediante la función clínica posterior a la finalización del trasplante, siendo su máxima expresión el fracaso del injerto (Fallo Primario del Injerto). El funcionalismo del órgano trasplantado se determina actualmente mediante enzimas que expresan citolisis (AST/ALT), la función de síntesis representada por el tiempo de protrombina (pudiendo incluir el factor V) y la producción de bilis (si existe Kehr). Mediante estos parámetros se han realizado diversas clasificaciones, destacando la de Greig ⁽⁶⁰⁾. Estas clasificaciones tienen un importante valor a nivel clínico, pero no permite discriminar correctamente la gran cantidad de eslabones y procesos implicados en la lesión de isquemia-reperfusión (el grado de lesión endotelial, el grado activación neutrofílica, la acción lesiva de los RLO, el consumo celular de ATP o la liberación de mediadores inflamatorios). Por todo ello y debido al mejor conocimiento de las bases fisiopatológicas de la preservación de órganos, es obligado definir nuevos parámetros para evaluar la lesión de isquemia-reperfusión e incluso establecer un carácter pronóstico que podría orientar sobre la evolución del injerto y determinar la necesidad de terapéutica específica: en este sentido hemos orientado el estudio de la hemodinámica posterior a la perfusión, pues tal y como se ha descrito con anterioridad, la lesión de preservación tiene su máxima expresión a nivel del sinusoides mediante la afectación de las CES y por ende de su arquitectura. Estos cambios microestructurales implican una desestructuración del sistema sinusoidal que provoca una mayor dificultad para la circulación a dicho nivel y que tendrán su expresión a nivel de la hemodinamia regional.

El otro gran objeto de estudio de esta tesis, es el análisis de la administración de prostaglandina E1, que como se ha visto es un fármaco con un perfil óptimo para mitigar, teóricamente, la expresión de la lesión de preservación. Esta sustancia debe administrarse de forma inmediata a la perfusión, pues es el momento crítico donde se desencadenan todos los mecanismos lesiones que se han gestado durante al hipotermia y la isquemia caliente. Por otro lado debe administrarse intraportalmente para conseguir su máxima eficacia y obviar efectos adversos colaterales como son la hipotensión en caso de perfusión sistémica.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS:

1.- En el paciente afecto de una hepatopatía en fase de cirrosis existen unos cambios hemodinámicos, tanto sistémicos como regionales, que se caracterizan por una elevación de la resistencia al flujo portal a nivel sinusoidal. Existirá una correlación entre la hemodinámica y la evolución o estadio de la hepatopatía.

2.- La sustitución del hígado cirrótico por uno sano comportará una normalización de la hemodinámica sistémica y regional.

3.-La lesión de preservación se caracteriza fundamentalmente por una desestructuración del sinusoides hepático y por ende de la microcirculación hepática. Existirá, por lo tanto, una correlación entre el grado de lesión de preservación y el registro hemodinámico regional.

4.- La administración de Prostaglandina E1 por vía intraportal inmediatamente después de la reperfusión no tendrá efectos sistémicos, será bien tolerada y ejercerá una acción o efecto beneficioso, tanto hemodinámico como clínico sobre la lesión de Isquemia-Reperfusión.

OBJETIVOS

OBJETIVOS:

Los objetivos planteados en este estudio se pueden dividir en cuatro apartados:

1.- PRIMER OBJETIVO: DESCRIPCIÓN DE LA HEMODINÁMICA BASAL SISTÉMICA Y REGIONAL DEL PACIENTE CIRRÓTICO SOMETIDO A TRASPLANTE HEPÁTICO Y SU CORRELACIÓN CON EL GRADO DE HEPATOPATÍA.

1.1.-DESCRIPCIÓN DE LA HEMODINÁMICA EN PACIENTES CIRRÓTICOS.

: HEMODINÁMICA BASAL SISTÉMICA Y REGIONAL.

1.2.- HEMODINÁMICA SISTÉMICA vs GRADO HEPATOPATÍA.

1.3.- HEMODINÁMICA REGIONAL vs GRADO HEPATOPATÍA.

2.- SEGUNDO OBJETIVO: DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS HEMODINÁMICOS EN LA FASE DE REVASCULARIZACIÓN DEL INJERTO CON RESPECTO AL ESTADO BASAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS.

2.1.- CAMBIOS HEMODINÁMICOS SISTÉMICOS.

2.2.- CAMBIOS HEMODINÁMICOS REGIONALES.

3.- TERCER OBJETIVO DESCRIPCIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN LA REPERFUSIÓN CON RESPECTO AL GRADO DE LESIÓN DE REPERFUSIÓN.

4.- CUARTO OBJETIVO: ESTUDIO DEL EFECTO DE LA PROSTAGLANDINA E1 ADMINISTRADA POR VÍA INTRAPORTAL EN LA FASE INMEDIATA DE REVASCULARIZACIÓN DEL INJERTO.

4.1.- HOMOGENEIDAD DE AMBOS GRUPOS.

4.2.- TOLERANCIA HEMODINÁMICA A LA PERFUSIÓN DE PGE1 POR VÍA INTRAPORTAL. EFECTO SISTÉMICO.

4.3.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA ADMINISTRACIÓN DE PGE1. EFECTO REGIONAL.

4.4.- TRADUCCIÓN CLINICA DE LA ADMINISTRACIÓN DE PGE1.

4.5.- ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN EN PACIENTES PERTENECIENTES A GRUPOS DE RIESGO A PRESENTAR LESIÓN DE PRESERVACIÓN MODERADA-SEVERA.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

- 5.1. Población de Estudio. Descripción de la serie COMPLETA
- 5.2. Diseño del Estudio.
- 5.3. Método de determinación de la HMDC sistémica y regional (Medistim)
- 5.4. Metodología estadística

5.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA SERIE (155 pacientes):

Para el análisis de este estudio se han incluido un total de 155 trasplantes hepáticos pertenecientes a dos etapas diferentes: 65 de ellos realizados en el período comprendido entre Enero 1996 y Julio del 1997, y el resto (90) pertenecientes al intervalo comprendido entre Enero del 1998 hasta Junio del 2000, donde se incluyeron 90 pacientes para recibir o no PGE1 en la revascularización de forma aleatorizada no ciega.

	Enero 1996- Julio 1997	Enero 1998- Junio 2000	TOTAL SERIE
	65	90	155
Pacientes Aleatorizados para PGE1	-	45 (sí) vs 45 (no)	

En estas dos etapas el procedimiento quirúrgico y el manejo postoperatorio no ha variado, de manera que no existen diferencias. El único criterio de inclusión que se ha seguido fue la disponibilidad en la determinación intraoperatoria de flujos, hecho que en nuestra unidad se inició en Enero de 1996 gracias a la adquisición del medidor y del software correspondiente, de la marca Medistim®. Se tratará por lo tanto de un estudio prospectivo mediante la recogida de los diversos parámetros hemodinámicos y analíticos de los trasplantes incluidos.

Es importante remarcar que para cada objetivo se han seleccionado subgrupos de pacientes, atendiendo a las características estudiadas en cada apartado.

Así, en el primer objetivo planteado se han estudiado únicamente los pacientes con cirrosis (108); en el segundo objetivo se han excluido los pacientes que recibieron

PGE1 (37); para el tercer objetivo se han incluido el total de pacientes excepto el grupo de PGE1 (37) y finalmente para el cuarto objetivo los pacientes aleatorizados para recibir PGE1 (un total de 90 pacientes).

Todos los pacientes se han seguido un mínimo de 1 año (rango de seguimiento 1 año a 5 años y 6 meses).

Manejo Anestésico

A todos los pacientes incluidos en este estudio se les aplicó el mismo protocolo tanto en lo referente al manejo farmacológico como a la monitorización.

Fase de Inducción: Colocación de Electrodo: para el registro continuo electrocardiográfico (DII), así como la pulsioximetría digital para el control de la saturación arterial. Esfingomanómetro en brazo derecho para presión incruenta (en monitor Datex Cardiocap®). Premedicación anestésica intravenosa con Midazolam a dosis de 0,02-0,04 mgrs/kg y Atropina a 0,01mgrs/kg. La inducción se realiza mediante secuencia rápida endovenosa con Propofol (1 mgr/kg), Fentanilo (0,15 mgrs) y relajante despolarizante tipo Succinilcolina (1mgr/kg) para la posterior intubación orotraqueal.

Fase de Mantenimiento: mediante el agente inhalatorio Desflurano y Bisulato de atracurio en perfusión continua a dosis de 0,6 mgrs/kg/h para la relajación muscular. Igualmente se añade Fentanilo en perfusión continua como analgésico a 4µkgr/h. La ventilación mecánica se realizó con un respirador volumétrico y circuito cerrado, manteniendo una mezcla de oxígeno y aire con una fracción inspirada de O₂ al 0,5%, un volumen corriente inspirado de 10 ml/min y una frecuencia respiratoria adecuada a la normocapnia. La temperatura corporal del paciente se preserva mediante la colocación de mantas eléctricas (Blanketrol® II y Warm-touch/Mallinckrodt®).

Una vez alcanzado el nivel anestésico deseado, se procede a la colocación de las vías y accesos vasculares. Inicialmente se colocó un catéter de 18G en la arterial radial izquierda para la toma de sangre y otro en la arterial radial derecha para la determinación de la presión arterial cruenta en monitor Datex Cardiocap®. Se canula la vena yugular interna derecha por punción mediante un sistema introductor de 8 Fr y posteriormente se coloca el catéter radiopaco hasta la arteria pulmonar, de 5 lúmenes (Edwards-lifesciences, Baxter®) siendo una de ellas de fibra óptica para la medición continua de la saturación venosa mixta de oxígeno; las vías con agujero distal y proximal se conectarán a un monitor de presiones por medio de un transductor y cápsula de membrana para el registro de la presión venosa central, la presión de la arteria pulmonar y la presión capilar pulmonar (previo enclavamiento del globo

hinchable); la vía del catéter termosensor se conectará para la medición continua del Índice Cardíaco. Posteriormente se coloca un nuevo catéter de 7 Fr en el antebrazo derecho conectado a un sistema de perfusión con bomba PLB-36 y calentador (Hotline®) para la posible transfusión de hemoderivados. Colocación de catéter de 3 luces mediante punción de la vena subclavia derecha (CVP Catéter Kit, Abbott®) para la infusión de líquidos y drogas.

Tabla 3. Características de la serie (número de casos 155)

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	MEDIA	RANGO
DIAS EN LISTA	49,78 ± 33	1-152
SEXO	64% H / 35% M	
EDAD MEDIA	56,1 ± 10	21-68
PACIENTES >60 AÑOS	41% (64)	
CLASIFICACIÓN CHILD-PUGH		
A	10% (16)	
B	34% (54)	
C	47% (74)	
INDICACIÓN		
URGENTE	9,6% (15)	
ELECTIVO	90,4% (140)	
RETRASPLANTES	10% (16)	
ASCITIS		
NO	67% (105)	
LEVE- MODERADA	20,6,7% (32)	
MASIVA	11,6% (18)	
ENCEFALOPATÍA		
NO	82,5% (128)	
I-II	14,8% (23)	
III-IV	2,5% (4)	
Hemorragia Digestiva Alta		
NO	79,7% (122)	
SI	20,3% (33)	
DERIVACIÓN PORTOSISTÉMICA		
TIPS	2,5% (4)	
PORTOCAVA	1,2% (2)	
ANASTOMOSIS ESPLENORENAL	1,9% (3)	
DERIVACIÓN ESPONTÁNEA	0,6% (1)	
BILIRRUBINA TOTAL	4,9 ± 3,1 mg/dL	0,4 – 41,29
CREATININA	1,34 ± 1,3 mg/dL	0,2 - 10
ALBÚMINA	2,9 ± 0,68 mg/dL	1,5 - 5
TIEMPO QUICK	58% ± 21	7 - 123
TROMBOSIS PORTAL		
PARCIAL	14% (22)	
COMPLETA	6,5 % (10)	

DIAGNÓSTICO (principales indicaciones)		
POSTNECRÓTICA	50%	(78)
TUMOR	29%	(46)
COLESTÁTICA	4%	(6)
FULMINANTE	2,6 %	(4)
RETRASPLANTE	10,3 %	(16)

DESCRIPCIÓN DE LA SERIE COMPLETA

Esta serie incluye un total de 155 trasplantes hepáticos realizados en 139 pacientes, con 16 retrasplantes (en un mismo paciente se realizaron 2 retrasplantes). La edad media de los receptores fue de 56 años, con un tiempo medio de espera de 49,7 días, es decir de casi unos 2 meses. En cuanto al sexo, existe un predominio por la indicación en varones, siendo estos en 64% de la serie. En un 41% de los casos, el receptor tuvo una edad superior a los 60 años.

Del total de trasplantes, un 9,6% de los mismos fueron de indicación urgente (retrasplantes por disfunción primaria e Insuficiencia hepática aguda) y el resto, un 90% electivos. La indicación predominante en nuestro programa sigue siendo la cirrosis postnecrótica, con un 50 % de los pacientes; no obstante destaca la proporción creciente de tumores malignos primarios (hepatocarcinomas sobre hígado cirrótico en su inmensa mayoría) como segunda indicación en orden de frecuencia, con un 29 %.

Del total de pacientes con cirrosis, un 47% de los mismos se hallaban en situación de hepatopatía en fase terminal con estadio C de la clasificación funcional de Child-Pugh, y un 34 % en fase B: esto indica que esta serie se va a caracterizar por pacientes con un importante deterioro de su estado general y un avanzado estado de su hepatopatía.

En cuanto a las descompensaciones propias de la cirrosis, hasta un 20% de los candidatos presentó hemorragia digestiva alta, requiriendo en el 6,5 % de los casos algún tipo de derivación portosistémica. La ascitis se hallaba presente en el momento del trasplante en un 33% de las ocasiones, y la encefalopatía en el 17%. En un 10% de los pacientes se halló trombosis portal completa en la intervención, que en una ocasión obligó a la arterialización de la vena porta y en otro paciente a la interposición de un injerto venoso.

5.2. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio prospectivo sobre pacientes sometidos a trasplante hepático; en un subgrupo de pacientes se administró Prostaglandina E1 de forma aleatorizada no ciego.

A continuación se describen los diversos objetivos formulados para estudiar las hipótesis establecidas y las principales características demográficas de cada uno de ellos:

1º OBJETIVO:

Descripción de la hemodinámica basal regional y sistémica del paciente CIRRÓTICO sometido a trasplante y su correlación con el grado de hepatopatía :

Del total de 155 pacientes, se han excluido para este objetivo aquellos pacientes sin cirrosis (25), los pacientes con datos incorrectos o bien incompletos (22), de manera que finalmente se han incluido un total de 108 (ver tabla)

Tabla 4: relación de pacientes incluidos en el primer objetivo.

TOTAL EXCLUSIONES	47	
Retrasplantes	16	
Insuficiencia Hepática Aguda	5	
Otras Indicaciones	4	
Datos incompletos	22	10 : no determinación 11 : determinaciones incompletas 1 : exitus post-reperusión
TOTAL INCLUSIONES	108	

La gran mayoría de los pacientes que reciben un trasplante hepático (TH) se hallan afectados de una hepatopatía terminal en fase de cirrosis y presentan por lo tanto una enfermedad crónica que lleva implícita un conjunto de alteraciones hemodinámicas. Inicialmente se mostrará el análisis descriptivo de la serie, mediante el estudio detallado de los principales parámetros que definen la misma. De este modo se muestra la descripción pormenorizada de las variables más representativas del receptor (tabla 5), del donante (tabla 6), de la intervención quirúrgica (tabla 7), así como del postoperatorio hasta el alta (tabla 8).

Posteriormente, se analizarán los datos correspondientes a la hemodinámica sistémica y regional preoperatorios en los pacientes sometidos a trasplante para determinar el perfil de este tipo de pacientes.

Para establecer la correlación de la hemodinámica con el grado de hepatopatía se utilizará la clasificación de Child-Pugh ⁽⁸¹⁾ el cual determina el grado de reserva funcional del parénquima hepático y permite estimar el estadio de hepatopatía.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA SERIE CORRESPONDIENTE AL OBJETIVO 1

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL RECEPTOR.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS		
Número de casos : 108 pacientes.		
	MEDIA	RANGO
DIAS EN LISTA	52,76 ± 31	3-148
SEXO	62% M vs 38% F	
EDAD MEDIA	56,28 ± 10	21-68
PACIENTES >60 AÑOS	49% (75)	
UNOS		
III	6,9% (7)	
IV	93,4% (101)	
CLASIFICACIÓN CHILD-PUGH		
A	12% (13)	
B	37% (40)	
C	51% (55)	
ASCITIS		
NO	79% (65)	
LEVE- MODERADA	26% (28)	
MASIVA	14% (15)	
ENCEFALOPATÍA		
NO	80% (86)	
I-II	17,5% (19)	
III-IV	2,5% (3)	
HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA		
NO	75% (81)	
SI	25% (27)	

DERIVACIÓN PORTOSISTÉMICA	9,2%	
TIPS	3,7% (4)	
PORTOCAVA	1,8% (2)	
WARREN QUIRÚRGICO	2,7% (3)	
WARREN ESPONTÁNEO	0,9% (1)	
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dL)	3,58 ± 3,5	0,4 – 22,4
CREATININA (mg/dL)	1,28 ± 1,4	0,23 - 10
CREATININA ≥ 1.5 mgrs/dl	15% (17)	
DIALISIS	5% (5)	
SD. HEPATORRENAL	11,5% (12)	
ALBÚMINA (mg/dL)	2,9 ± 0,68	1,5 – 5.
TIEMPO QUICK	60% ± 19	7 – 100.
TROMBOSIS PORTAL		
PARCIAL	14% (16)	
COMPLETA	6,5 % (7)	
DIAGNÓSTICO		
POSTNECRÓTICA	56% (61)	
TUMOR	38% (41)	
COLOSTÁTICA	5,6% (6)	

Abreviaciones: Num. Casos: número de casos; TIPS: shunt intrahepático portosistémico; M: masculino; F: femenino.

Comentarios al análisis descriptivo de las características del Receptor.

La relación hombre/mujer es de 1.76, siendo el 62% (67 pacientes) de los receptores varones. La edad media de los receptores es 56,28 años con un intervalo de 21-68 años. Un 49% de los pacientes tenían una edad superior a 60 años y en el 9,7% de los casos la edad fue superior a los 65 años (15).

El tiempo medio de espera de los candidatos a trasplante fue de 52,7 días (con un rango de 3 a 148 días) y la mediana de 46,5 días. El 40% de los pacientes estuvo en lista de espera por un tiempo superior a los 2 meses y únicamente un 13% por encima de los 3 meses. El 93,6% de los pacientes se hallaban en estadio IV de la clasificación UNOS y el resto, 4,6% estaban ingresados en la planta de hospitalización.

La indicación más frecuente ha sido la Cirrosis Postnecrótica (56% o 61 pacientes), seguida del Hepatocarcinoma (30%). El 67% de los pacientes tenían la infección por el VHC y el 9,3% fueron VHB. En cuanto al estadio de la hepatopatía, en nuestra serie

el 51% (55 pacientes) de los pacientes se hallaban en estadio C de la clasificación de Child-Pugh y únicamente un 12% (13 pacientes) de los mismos en estadio A. El 40% de los pacientes presentaba ascitis en el momento del trasplante, siendo en el 14% (15 pacientes) de los casos severa. La encefalopatía se había manifestado en el 20% de los pacientes en algún momento de su enfermedad. En un 25% los pacientes habían presentado algún episodio de hemorragia digestiva alta, requiriendo 9 pacientes (4,6%) algún tipo de derivación portocava. Del total de pacientes trasplantados, 7 de ellos presentaron trombosis portal completa que supone un 6,5%, mientras que en el 14% (16 pacientes) la trombosis fue parcial.

La cifra media de bilirrubina total (expresada en mgr/dL) fue de 3,58 con un rango de 0,4 a 22; la cifra media de albúmina fue de 2,9 mgr/dL y el tiempo media de Quick del 60%. En cuanto a la función renal, hasta un 15% de los pacientes tenían una creatinina \geq a 1,5 mg/dl. En 11,5% de los casos el candidato estaba diagnosticado de Sd. Hepatorenal y hasta en un 5% de los casos, el paciente se hallaba en programa de diálisis y se practicaron 5 trasplantes hepatorenales.

En general, se puede observar como esta serie se caracteriza por el avanzado estado de hepatopatía en el cual se hallan estos pacientes, hecho que determinará los hallazgos HMDC basales, propios de una cirrosis evolucionada con una marcada hipertensión portal.

TABLA 6. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL DONANTE.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS		
Número de pacientes: 108		
	MEDIA	RANGO
EDAD MEDIA	44,56 ± 17	17-73
EDAD > 60 AÑOS	17%	
TRASPLANTE GRUPO ABO IDENTICO	78%	
TRASPLANTE GRUPO ABO COMPATIBLE	22%	
DIAS UCI DONANTE (días)	3,3 ± 3,9	1-10
ALBÚMINA DONANTE (mg/dl)	3,09 ± 0,95	1,8 – 6,1
ETIOLOGÍA MUERTE CEREBRAL		
Traumatismo Craneoencefálico	53%	
Accidente Vasculocerebral	40%	
GOT DONANTE (UI/L)	45 ± 51	3 - 389
GPT DONANTE (UI/L)	37 ± 42	5 - 257
SODIO DONANTE (mg/dl)	147,4 ± 10,4	122 -156
TIEMPO DE PRESERVACIÓN (min)	486 ± 111,2	330 - 780
TIEMPO PRESERVACIÓN > 10 HORAS	20%	
ASPECTO MACROSCÓPICO DEL HÍGADO		
Excelente	27,5%	
Bueno	63,9%	
Regular	8,9%	
ESTEATOSIS HEPÁTICA		
No	61 %	
Leve	26,7 %	
Moderada	9,5 %	
Severa (>33%)	2,9 %	

Comentarios al análisis descriptivo de las características del Donante.

La edad media del donante ha sido de 44,4 años, destacando una edad superior a los 60 años en el 17% de los casos. Los trasplantes fueron ABO idénticos en el 78% de los mismos, y compatibles no-idénticos en el 22%. En ninguna ocasión se realizó un trasplante ABO incompatible.

En cuanto a la etiología de la muerte cerebral, sigue prevaleciendo el traumatismo craneoencefálico con un 53%, seguido por los accidentes cerebrovasculares en el 40% de los casos. El donante estuvo en la UCI una media de 3,3 días, con una mediana de 2 días; en el 25% de los donantes la estancia en UCI fue mayor de 4 días,

llegando en una ocasión a los 10 días ingresado. El valor medio del Sodio en sangre del donante fue de 147 mgrs/dL y el tiempo medio de preservación del injerto fue de unas 8 horas, con un intervalo que oscila entre 5 y 13 horas. La perfusión del hígado se realizó con solución de Wisconsin en todos los casos.

Según la valoración macroscópica del injerto realizada por el cirujano en el momento de la extracción, el injerto se mostró como excelente en el 27% de los casos y bueno en el 63%. El grado de esteatosis que mostró la biopsia del injerto (realizada después de la reperfusión) fue mayor al 33% en el 2,9%.

TABLA 7. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA INTERVENCIÓN.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS		
Número de casos: 108 pacientes.		
	MEDIA	RANGO
DURACIÓN INTERVENCIÓN	350 ± 61	240-540
DURACIÓN FASE ANHEPATICA	64 ± 18 min	20 - 180
TÉCNICA ANHEPÁTICA		
Piggyback	99% (107)	
Clampaje	-	
Bypass	1%(1)	
TRANSFUSIÓN CCHH	4 unidades	0 - 23
TRANSFUSIÓN PFC	4 unidades	0 - 18
TRANSFUSIÓN CCHH > 10 UNIDADES	8%	

Comentarios al análisis descriptivo de las características de la intervención.

Todos los trasplantes incluidos en este apartado fueron completos. La duración media de la intervención fue de 5,8 horas con un rango que osciló entre las 4 y las 9 horas. La fase anhepática tuvo una duración media de 64 minutos l el 99% de las ocasiones re realizó mediante la técnica de Piggyback. La técnica de realización del trasplante ha sido descrita en diversas ocasiones: El trasplante hepático fue llevado a cabo según el protocolo regular de hepatectomía con preservación de vena cava inferior (*Margarit C. et al. Transplant International 1998; 11:248-250*), purgando el injerto con sangre portal antes del desclampando de las venas suprahepáticas, revascularización completa y simultánea (arterial y portal); reconstrucción biliar coledococoledocal sin tubo de Kehr o alternativamente cuando sea preciso, hepaticoyeyunostomia T-L en Y de Roux.

La secuencia de reperfusión del injerto ha sido el desclampaje portal para lavado del injerto, posteriormente se retira el clamp de las venas suprahepáticas y finalmente la reperfusión arterial. Exceptuando dos casos de extensa trombosis portal y esplenomesaraica, la secuencia de confección de las anastomosis fue arterial-portal y finalmente desclampaje (98%): en estos casos primero se efectuó la anastomosis portal y dada su complejidad y duración se optó por revascularizar únicamente con la vena portal; posteriormente se confeccionó la anastomosis arterial. (1,8%). La transfusión media de concentrados de hematíes fue de 4 unidades (0-23) y en un 8% los requerimientos fueron superiores a 10 unidades.

TABLA 8. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL POSTOPERATORIO.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS		
Número de pacientes: 108 pacientes.	MEDIA	RANGO
Días de Hospitalización Total	25 ± 11	2- 160 días
Días de ingreso en la UCI	9,42 ± 17,8	2-145 días
Disfunción Primario del injerto	3,7% (4/108)	
Lesión Preservación Leve-Moderada Severa	78,7% (85) 21,3% (23)	
Retrasplante	3,7% (4/108)	
Transfusión media CCHH	1 ± 1,9	0-16
Reintervención	13,9%	
Hemorragia Postoperatoria	5,6%	
Insuficiencia Renal Aguda (Creatinina ≥ 1.5mg/dl)	16,7%	
Necesidad de Depuración Extrarenal	11%	
Rechazo Agudo	41%	
Mortalidad Precoz (≤ 30 días)	7,4% (8)	
Supervivencia del paciente		
6 meses	82%	
12 meses	81%	
18 meses	77%	
24 meses	76%	

2º OBJETIVO

Descripción de los cambios hemodinámicos en la fase de revascularización del injerto en pacientes con cirrosis:

Del total de 155 pacientes, se han incluido 93 pacientes para este apartado pues se excluyeron aquellos que posteriormente recibieron PGE1 de forma aleatorizada (37) y

los pacientes no cirróticos (25) para evitar posibles sesgos debidos a la administración del fármaco. Asumimos que las características demográficas son superponibles a las del objetivo primero.

En este apartado analizaremos los cambios que experimentan los principales parámetros que definen la hemodinámica en el paciente sometido a trasplante hepático en la fase neohepática, tanto en el grupo de pacientes con cirrosis como en el resto de indicaciones.

Por otro lado se estudiará la posible influencia del grado de hepatopatía determinado por la clasificación de Child-Pugh (ver descripción de variables, apartado 5.4) en las variaciones experimentadas, es decir, si la magnitud de los cambios es igual en todos los pacientes afectos de cirrosis.

3º OBJETIVO

Descripción de los cambios hemodinámicos en la fase de revascularización del injerto con respecto al grado de lesión de reperfusión

Para el análisis de este objetivo se han incluidos todos los pacientes sometidos a trasplante con la única excepción de los que recibieron PGE1 por vía intraportal (37 casos), a fin de evitar posibles sesgos atribuidos a la infusión de dicho fármaco. Se ha incluido de forma inicial un total de 118 trasplantes. No obstante, en 15 pacientes los datos recogidos fueron incompletos y finalmente se desestimaron para el análisis, siendo incluidos finalmente 103.

Tal y como se comentó en la introducción, la lesión de preservación tiene su máxima expresión a nivel del sinusoides mediante la afectación de las células y por ende de su arquitectura. Estos cambios microestructurales implican una desestructuración del sistema sinusoidal que provoca una mayor dificultad para la circulación a dicho nivel y que se traduce en un incremento de las resistencias al flujo portal y consecuentemente una disminución de la perfusión del injerto llegando en ocasiones al denominado *non reflow /reflow paradox*, donde el colapso sinusoidal es tal que no existe reperfusión.

Para valorar los cambios acontecidos después de la revascularización, en este apartado se compararán los datos basales con las mediciones obtenidas en la fase neohepática, según los diversos tipos de lesión de isquemia-reperfusión que presenten los injertos, con la finalidad de poder establecer un patrón de comportamiento hemodinámico relacionado con la intensidad de la misma.

Así y de forma arbitraria se ha dividido la Lesión de Reperusión del injerto en Leve/Moderada vs Severa según se detalla a continuación:

TIPO DE LESIÓN DE PRESERVACIÓN	LEVE-MODERADA	SEVERA
<i>CIFRA MÁXIMA TRANSAMINASAS EN LOS 4 PRIMEROS DÍAS (GOT O GPT)</i>	< 1500 UI	>1500 UI
<i>TIEMPO QUICK MÍNIMO EN LOS 4 PRIMEROS DÍAS</i>	>60 %	< 60 %
Total Pacientes	74 (72%)	29 (27%)

Principales características demográficas de ambos grupos.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	Leve/Mod (74)	Severa (29)	significación
Edad del donante	42,2 ± 18,4	51,4 ± 15,3	0,032
Días de UCI del donante	3,14 ± 3,2	3,45 ± 3,11	NS
Sodio del donante (meq/L)	143,1 ± 25,9	139,5 ± 38,4	NS
Tiempo de Preservación (minutos)	330,3 ± 245	344,9 ± 38,4	NS
Esteatosis			NS
No	61,97%	65,6%	
Leve-Moderada	34,5%	31,4%	
Severa	3,6%	3,1%	
CLASIFICACIÓN CHILD-PUGH			NS
A	10,7%	9,4%	
B	31%	43,8%	
C	51%	31,3%	
Edad del receptor	55,7 ± 11	56,6 ± 8,1	NS
Duración IQ en el receptor	320 ± 135	319 ± 180	NS
Transfusión de CCHH en el receptor	3,5 ± 4,7	4,84 ± 7,3	NS

En esta tabla se han resumido los principales parámetros implicados en el desarrollo de la lesión de preservación, para poder valorar si este nuevo subgrupo era comparable. Destacar como la edad del donante fue significativamente superior en el grupo de pacientes que posteriormente presentó una lesión de preservación severa; el resto de parámetros no difiere significativamente, de manera que pensamos se pueden comparar.

4º OBJETIVO

: Estudio del efecto de la prostaglandina E1 administrada por vía intraportal en la fase precoz de revascularización del injerto :

En este estudio se analizarán un conjunto de 90 pacientes los cuales mediante Aleatorización se les administró PGE1 por vía intraportal con el objetivo de comprobar en primer lugar su tolerancia hemodinámica y en segundo lugar objetivar su acción sobre la lesión preservación. Este trabajo fue considerado como ensayo clínico y por lo tanto cuenta con la aprobación del *Comité Ético i Científico del Hospital de la Vall d'Hebron (AC-HG82/98-669)*.

Del total de 90 pacientes, se decidió administrar o no de forma aleatorizada PGE1 por vía intraportal mediante un catéter introducido por una colateral venosa de la raíz del mesenterio (insinuado hasta el tronco portal). La dosis de Prostaglandina E1 (Alprostadil, Pharmacia, Up-John) fue de 0,6µgrs/Kg/hora. La aleatorización se llevó a cabo mediante sobres cerrados, los cuales se abrieron antes de iniciar el trasplante.

De la aleatorización, se formaron 2 grupos de 45 pacientes cada uno, que recibieron PGE1 por vía Intraportal vs el grupo control que no recibió fármaco alguno. Al final del periodo destinado al estudio, se excluyeron 11 pacientes por dificultades técnicas en la determinación de flujos intraoperatorios:

Total Pacientes Incluidos Inicialmente	PGE1	Placebo	Total pacientes excluidos
90	45	45	11
Total Pacientes Analizados Finalmente			
79	37	42	

En este objetivo nos hemos planteado:

4.1.- HOMOGENEIDAD DE AMBOS GRUPOS:

Previamente se demuestra como estos dos grupos son estadísticamente comparables, mediante el análisis exhaustivo de las características demográficas de ambos.

4.2.- TOLERANCIA HEMODINÁMICA A LA PERFUSIÓN DE PGE1 POR VÍA INTRAPORTAL. EFECTO SISTÉMICO:

Demostrar que se puede administrar intraportalmente en todos los pacientes pues no tiene efectos sistémicos.

4.3.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA ADMINISTRACIÓN DE PGE1. EFECTO REGIONAL:

Objetivar su posible acción sobre la lesión preservación comparando el total de pacientes que recibieron dicho fármaco con el resto de la serie, que se comportó como grupo control.

4.5.- TRADUCCIÓN CLINICA DE LA ADMINISTRACIÓN DE PGE1.

En este apartado se analizará la evolución de los pacientes en función de si recibieron o no PGE1, con el objetivo de identificar el posible efecto beneficioso.

4.4.- ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN EN PACIENTES PERTENECIENTES A GRUPOS DE RIESGO A PRESENTAR LP MODERADA-SEVERA.

La valoración global del posible beneficio sobre la administración de PGE1 es prácticamente de imposible determinar como variable única, dada la complejidad del proceso que supone el trasplante hepático y la propia lesión de preservación.

En un intento de acotar los posibles beneficios que pudieran desprenderse de la perfusión portal de PGE1, hemos seleccionado los pacientes con un riesgo teórico de presentar una lesión de preservación, y valorar en ellos la administración de PGE1.

Son diversos los factores descritos en la literatura que pueden condicionar la aparición de una lesión de preservación, que según la introducción hemos visto como actuarían a diferentes niveles.

En nuestro estudio, se han seleccionado como posibles factores de riesgo los parámetros obtenidos de la Tesis de la Dra. Bilbao, *FACTORES DE RIESGO DE MORBI-MORTALIDAD PRECOZ EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO* ^(T1) :

Del extenso análisis realizado, nos hemos centrado en el apartado correspondiente a *Los factores de riesgo de Lesión de Isquemia-reperfusión* (páginas 167 –181). En la tesis se estudian inicialmente los factores mediante análisis univariado correspondientes al Receptor, Donante e Intervención.

Del estudio multivariado posterior se desprende que:

Variables	Sig.	RR	95% IC
Días UCI del Donante >3	0.032	2.180	1.06-4.44
Sodio en Donante > 145 mEq/L	0.006	2.562	1.30-5.04
UNOS I-III	0.000	5.124	1.94-13.47
Esteatosis Hepática		5.877	2.27-15.21

Días de UCI del Donante > 3: este parámetro supuso un riesgo relativo de padecer una lesión de Preservación moderada severa de 2.1. Es un factor relevante pues indica de forma indirecta la posible intensidad de la lesión de pre-preservación que se puede gestar en el donante.

Sodio en el Donante > 145 mEq/l: Este parámetro adquirió un RR del 2.56 y ha sido descrito en diversos trabajos ⁽³⁸⁾

Esteatosis: la presencia de degeneración grasa en el parénquima hepático es un factor reconocido de riesgo a presentar una LP severa e incluso disfunción Primaria del injerto. Los mecanismos descritos para justificar esta elevada susceptibilidad de los hígados grasos a la LP son múltiples ^(82, 105). Para la categorización de la esteatosis, esta variable se ha transformado en si /no según existió esteatosis > 20% (moderada-severa) o < 20% (leve-no).

De los factores descritos se han incluidos todos a excepción del estados previo del paciente según la clasificación de la *United Network for Organ Sharing*, pues como se comentó en los criterios de inclusión para la aleatorización, los retrasplantes urgentes no se han incluido ni tampoco la insuficiencia hepática aguda, de manera que únicamente 5 pacientes de los 79 (6,3%) incluidos estaba ingresado en el hospital (**UNOS III**).

Por otra parte se han incluido otros factores, que a pesar de no adquirir significación estadística en el análisis multivariado, si que lo hicieron el estudio univariado y que consideramos relevantes, como son:

TP > 10 horas: seguramente es el factor más importante, pues determina la cantidad de tiempo que el injerto se halla en hipotermia y en anoxia. Este factor ha sido implicado en numerosos estudios como elemento determinante del grado de lesión de preservación.

Transfusión Intraoperatoria > 10 CCHH: la transfusión de concentrados de hematíes se puede extrapolar como una medida objetiva de la complejidad de la intervención y con este fin se han incluido.

Fase Anhepática > 60 minutos: es el intervalo medio existente entre la finalización de la hepatectomía en el receptor y la revascularización; se aproxima al tiempo de isquemia caliente, periodo también muy influyente en la lesión de IR.

Finalmente, se han incluido como factores de riesgo los siguientes parámetros, también documentados ⁽¹⁰⁵⁾:

Días UCI donante > 3
Sodio donante > 145
Presencia Esteatosis > 20%
TP > 10 horas
CCHH > 10
Fase Anhepática > 60

Así pues, se han clasificado la totalidad de los pacientes (79), previa categorización de las variables descritas, en función del número de factores de riesgo que presentaban, estableciendo 2 grupos según el cut-off:

Pacientes con 3 o más factores de riesgo: 12 de 79.

Pacientes con 2 o más factores de riesgo: 43 de 79.

5.3. METODOLOGÍA DE LA MONITORIZACIÓN:

- a) Protocolo de Determinaciones
- b) Tipo de Variables Determinadas
- c) Protocolo de la recogida de muestras
- d) Monitorización de la Hemodinámica regional
- e) Monitorización de la Hemodinámica sistémica

Este trabajo se basa en el análisis de los datos hemodinámicos, tanto sistémicos como regionales, recogidos durante la realización del trasplante.

El acto quirúrgico del trasplante se ha dividido en una serie de fases con la finalidad de homogeneizar la recogida de datos y poderlos comparar.

El trasplante hepático será llevado a cabo según el protocolo regular de hepatectomía con preservación de vena cava inferior (*Margarit C. Transplant International 1998; 11:248-250*), purgando el injerto con sangre portal antes del desclampando de las venas suprahepáticas, revascularización completa y simultánea (arterial y portal); reconstrucción biliar coledococoledocal sin tubo de Kehr o alternativamente cuando sea preciso, hepaticoyeyunostomía T-L en Y de Roux.

La administración de PGE1 será llevada a cabo canalizando una colateral venosa de la raíz del mesenterio hasta la vena mesentérica superior (próxima a la confluencia portal), iniciándose la perfusión en el momento de la revascularización, siempre y cuando el campo operatorio lo permita (especialmente en términos de hemostasia).

Los pacientes de ambos grupos recibirán PGE1 por vía sistémica al finalizar los 90 minutos postreperfusión y durante el postoperatorio inmediato (4 días) a dosis 4 a 2 ml/h (1 ampolla de 500 µgrs en 50 cc SF), siempre y cuando no existan criterios hemodinámicos que lo contraindiquen, especialmente hipotensión o marcada inestabilidad HMDC.

a) **Protocolo de determinaciones**

La intervención quirúrgica será dividida en 4 fases:

Fase PreD1: equivale a la fase inmediatamente posterior a la inducción anestésica y a la colocación de vías.

Fase D1 o basal: al finalizar la disección del hilio hepático.

En esta fase, únicamente se ha anatomizado el hilio hepático, es decir, se ha expuesto la vena porta y la arteria hepática, sin otras maniobras quirúrgicas que puedan artefactar la situación basal del paciente.

Fase R1 o Post-revascularización Inmediata: después de la revascularización completa del injerto.

Una vez finalizada la fase anhepática, se procede al lavado del injerto mediante la circulación de sangre y manteniendo las venas suprahepáticas clampadas. Cuando se retira este clamp se inicia la reperfusión del hígado a la vez que se inicia la perfusión mediante catéter de la Prostaglandina E1 ; posteriormente al cabo de unos 2-3 minutos se retira el clamp arterial y si las condiciones intraoperatorias lo permite (no sangrado principalmente) se procede a la determinación conocida como R1. Se trata de una fase muy variable entre los diversos pacientes, tanto por el tiempo de determinación (entre 5 y 10 minutos) como por las condiciones hemodinámicas, caracterizadas por una marcada inestabilidad inicial.

Fase R2: a los 90 minutos de la reperfusión.

Después de perfundir la PGE1, se realiza una nueva determinación de la hemodinámica. Esta fase es muy homogénea, pues se ha realizado en todos los pacientes en igual condiciones (de estabilidad y tiempo)

Fase R120: a los 120 minutos de la reperfusión.

Esta fase coincide con la etapa final del trasplante, prácticamente antes de cerrar la laparotomía, a los 30 minutos de finalizar la perfusión.

b) Tipo de variables

1. La hemodinámica hepática.

Mediante un Sistema CardioMed Flowmeter (CM2005) multicanal informatizado (cardioMed Trace System ver. 3.228) de Medi-Stim AS (Oslo, Noruega), que permite obtener:

a) Flujometría por ultrasonidos mediante la Técnica de tiempo de tránsito, mediante sondas de flujo de distintos calibres, adaptados a cada vaso sanguíneo. Este sistema de flujometría por ultrasonidos, contrariamente a las técnicas electromagnéticas y de Doppler, mide directamente el volumen de flujo sanguíneo de forma altamente fiable sin necesitar tener en cuenta el ángulo de incidencia de los ultrasonidos ni el diámetro del vaso sanguíneo. Así mismo, no necesita calibración de la línea basal cero, ni está especialmente influido por el valor del Hematocrito.

Figura 7. CardioMed Flowmeter (CM2005) multicanal.



b) Presiones, mediante cateterización directa de las venas porta y cava inferior.

Se medirá:

- 1.-el flujo en arteria hepática (FAH),
- 2.-el flujo en vena porta (FVP)
- 3.-la presión en la vena porta (PP)
- 4.-la presión de la arteria hepática se considerará igual a la presión arterial sistémica media (PASM).

Se calculará:

- 5.- Flujo Hepático Total (FHT) = flujo arterial + flujo portal (ml/min)
- 6.- Índice de Flujo total hepático (FHTI): = FHT / PAM
- 7.- Gasto Hepático (GH): = FHT en L.min / (Índice Cardíaco) X 100
- 8.- Resistencia portal (RP) = PP / FVP.(Ω v o mmHg/ml/min).
- 9.- Gradiente Portocava: Presión portal – PVC (mmHg)

Todos los datos fueron almacenados en soporte informático con registro digital y gráfico de curvas.

2. La hemodinámica general. Mediante cateterización de arterial radial, para medición continua de la presión arterial directa, e inserción de catéter de Swan-Ganz, para medición de presiones del territorio pulmonar, resistencias periféricas, determinación del gasto cardíaco y medición de la temperatura central.

Se medirá:

- 1.- Índice Cardíaco (IC)
- 2.- Presión Venosa Central (PVC)
- 3.- Presión Arterial Media (PAM)
- 4.- Tensión Arterial Sistólica (TAS)
- 5.- Tensión Arterial Diastólica (TAD)
- 6.- Índice de Resistencias Vasculares Sistémicas (IRVS)
- 7.- Índice de Volumen Sistólico (IVS)
- 8.- Índice de Resistencia Vasculares Pulmonares (IRVP)
- 9.- Presión Arterial Pulmonar Media (PAPM)
- 10.- Índice de Resistencias en el Ventrículo Derecho. (IRVD)
- 11.- Índice de Resistencias en el Ventrículo Izquierdo (IRVI)

c) Protocolo de recogida de muestras

Fase D1.

- Flujo de arteria hepática mediante sondas de calibres entre 4-6 mm
- Presión de arteria hepática (igual a la presión sistémica por medición cruenta)
- Flujo de la vena porta mediante sonda de calibre 12 mm
- Presión venosa del territorio portal, mediante punción directa en porta con catéter Medicut
- Hemodinámica sistémica (mediante Swan-Ganz)

Fase R1.

- Flujo de arteria hepática mediante sondas de calibres entre 4-6 mm
- Presión de arteria hepática (igual a la presión sistémica)
- Flujo de la vena porta mediante sonda de calibre 12 mm
- Presión portal, mediante punción directa.
- Hemodinámica sistémica

Fase R2.

- Flujo de arteria hepática mediante sondas de calibres entre 4-6 mm- Presión de arteria hepática (igual a la presión sistémica)
- Flujo de la vena porta mediante sonda de calibre 12 mm
- Hemodinámica sistémica

Fase R120.

- Flujo de arteria hepática mediante sondas de calibres entre 4-6 mm- Presión de arteria hepática (igual a la presión sistémica)
- Flujo de la vena porta mediante sonda de calibre 12 mm
- Hemodinámica sistémica

d) Monitorización de la Hemodinámica regional: Transit-time flow

La determinación del flujo sanguíneo intraoperatoriamente y de forma incruenta, se puede realizar en la actualidad mediante tres técnicas, como son las ondas electromagnéticas, el Doppler y el denominado tiempo de tránsito. En este estudio las determinaciones se realizaron mediante PRINCIPIO DEL TIEMPO DE TRÁNSITO, utilizando el aparato CardioMed Flowmeter, diseñado por Medi-Stim®.

e) Monitorización de la hemodinámica Sistémica

Para la determinación de la hemodinámica sistémica se utilizará el catéter de Swan-Ganz, de Baxter®, que sistemáticamente se coloca durante la fase de preparación anestésica. Sistemáticamente se verifica mediante radiografía simple de tórax antes de iniciar la intervención.

5.4.-VARIABLES ESTUDIADAS

A continuación se describen las principales variables que serán tratadas en este estudio; estas han sido seleccionadas por su influencia en relación al origen de la lesión de isquemia-reperfusión según los diversos estudios existentes en la literatura.

DONANTE:

ABO: en nuestra serie todos los trasplantes realizados tuvieron compatibilidad de grupo sanguíneo; no obstante en el 22% de los casos el trasplante se efectuó con un injerto compatible no idéntico. Esta ampliamente demostrado el hecho que el trasplante ABO incompatible supone un incremento de la morbilidad difícilmente justificable en nuestro país. ⁽⁸³⁾

Causa exitus donante: este parámetro es uno de los que ha registrado una variación más significativa a lo largo de la historia del Trasplante. Si bien al inicio, la mayoría de los donantes presentaban una muerte encefálica debida a un traumatismo (TCE), en la actualidad el perfil del mismo ha cambiado, de manera que en nuestra serie las cifras de donantes por TCE y los debidos a accidentes vasculocerebrales se han prácticamente equiparado. Se ha sugerido que los donantes afectados de TCE presentarían mayor riesgo de presentar disfunción en el injerto. ⁽⁸⁴⁾

Edad: ha experimentado una variación similar a la etiología de la muerte encefálica, de manera que en la actualidad los pacientes donantes son progresivamente más añosos. Este factor condiciona la calidad del injerto, no tanto en el estado teórico del parénquima hepático como si en la tolerancia y resistencia de los pacientes a las diversas noxas que pudieran afectar al paciente durante su estancia en la UCI y por lo tanto a la lesión de pre-preservación.⁽⁸⁵⁾

Días UCI: se puede considerar como un marcador de morbilidad del paciente en muerte encefálica, indicador igualmente de la potencial la lesión de pre-preservación. La severidad del proceso que conduce a la muerte encefálica del paciente puede condicionar en gran medida el estado del injerto, como son episodios de inestabilidad hemodinámica, sepsis, desnutrición.^(32,33)

Aspecto del hígado: a pesar de ser un parámetro subjetivo por definición y basado en la experiencia del cirujano, sigue siendo posiblemente el parámetro de mayor peso en el momento de proseguir con la extracción del hígado.

En nuestro grupo de trabajo, el aspecto se clasificó en excelente, bueno, regular y malo. De todos modos, existen trabajos que demuestran como el 38% de injertos considerados como buenos (microscópicamente normales) presentaron esteatosis moderada⁽⁸⁶⁾

Esteatosis: es sin duda uno de los factores más relevantes en el proceso de expresión de la LIR, pues el depósito de grasa en el citoplasma del hepatocito es uno de los principales determinantes de capacidad celular de resistir la preservación.^(87, 36) Se ha descrito en estudios experimentales una relación inversa entre el flujo sinusoidal y el grado de esteatosis, pues la balonización de los hepatocitos podría comprimir y distorsionar el sinusoides⁽⁸⁸⁾. También se ha sugerido que las células afectas de esteatosis presentan un acúmulo deficiente de ATP, posiblemente por disfunción mitocondrial⁽⁸⁹⁾ de manera que en situaciones de hipoxemia/anoxia presentan escasas posibilidades de adaptación. Para la categorización de la esteatosis, esta variable se ha transformado en si /no según existió esteatosis > 20% (moderada-severa) o < 20% (leve-no), similar a la descrita por Ploeg⁽⁹⁰⁾ En la literatura, y especialmente en la revisión efectuada por C.I Imber, existe unanimidad en desestimar los hígados con esteatosis severa (>45%), así como valorar los injertos con esteatosis moderada con minuciosidad (características del donante, estado del receptor...) pues también se relacionan con una mayor tasa de "poor initial function".

GOT/ GPT: es un marcador clásico de citolisis. A pesar de ser un dato muy inespecífico del estado del parénquima hepático, es parámetro que nos da información referente al sufrimiento padecido por el hígado (hipotensión, shock...), de manera que *per se* no es un parámetro definitivo, pero colabora a determinar el grado de sufrimiento del injerto ⁽¹⁰⁵⁾.

Albúmina: clásicamente considerado como parámetro de expresión nutricional y por lo tanto refleja de alguna manera el estado del donante. En este sentido, tal y como se comentó en la introducción este factor podría condicionar de algún modo parte de la lesión de pre-preservación; de hecho hay publicaciones donde se correlaciona la intensidad de la LP con los niveles de ATP del hígado ⁽⁹¹⁾, o con el ayuno previo ⁽⁹²⁾.

Tiempo de Preservación: Expresa el intervalo de tiempo existente entre el momento de la perfusión del injerto e inducción de la hipotermia hasta el momento de extracción de la nevera e inicio de la denominada isquemia caliente. Es sin duda el parámetro más determinante de la lesión de isquemia-reperusión pues es por definición el periodo de anoxia que experimenta el hepatocito y que determinará el grado de lesión de reperusión. La relación existente entre el tiempo transcurrido y LP es prácticamente lineal como se ha demostrado en numerosos trabajos. Clásicamente se ha considerado que un descenso de unos 10 °C supone la disminución de 1.5-2 veces en la actividad enzimática de cualquier sistema enzimático, de manera que el hígado toleraría una isquemia de 12-13 horas teóricamente. ^(93, 94)

Sodio del Donante: La determinación de la concentración plasmática de sodio en el donante se ha mostrado en diversos estudios como factor independiente de riesgo de disfunción del injerto. A pesar del hecho que no se conoce fehacientemente el mecanismo fisiopatológico, se cree que el nivel de sodio elevado (> 155 meq/L) determinaría una elevada osmolalidad que tanto en el donante como posteriormente en el implante (no hipernatremia en el receptor) condicionaría la lesión del hepatocito. ^(95, 84, 38)

RECEPTOR:

Edad: la edad del paciente es un factor de riesgo conocido y común a los diversos procedimientos terapéuticos, hasta tal punto que ha ido variando a lo largo de los años la edad de corte para la inclusión de los pacientes en lista de trasplante. En

nuestro programa, la edad máxima se ha establecido en 70 años. Según nuestra experiencia, el grupo de pacientes con edades superiores a los 65 se comportó de forma similar al resto de pacientes en cuanto a la supervivencia actuarial (memoria de la Unidad 2001). Según los datos publicados por la ONT (memoria del 2001), la edad media de los receptores en el Estado Español es de 50 años.

Sexo: si bien existen diversas publicaciones que relacionan el sexo con la incidencia de complicaciones, especialmente inmunológicas (aparición de rechazos), no es un factor ampliamente contrastado.

Días en lista espera: se ha incluido esta variable para determinar si la estancia en lista de espera se asociaba con algún tipo de morbilidad; en nuestro medio y dada la elevada tasa de donaciones por habitante, los tiempos de lista de espera se pueden considerar cortos, especialmente si se comparan con otros países (EUA). En el Estado Español, el tiempo medio de lista de espera para los receptores adultos se situó en 149 días (datos de la ONT-2001)

Indicación: la indicación es también un factor determinante de la evolución del trasplante, de manera que no todas las indicaciones tienen igual supervivencia. En nuestro medio y según datos de la ONT, la principal causa de indicación es la cirrosis postnecrótica no biliar (63%) seguida por los tumores primarios de hígado (18%). Si nos fijamos en los resultados del *European Liver Transplant Registry* (2001), podemos comprobar como los tumores representan un 11% de los casos y las denominadas cirrosis colestáticas ascienden al 11%, mientras que las postnecróticas representan el 59%. Destacar el 9% de hepatitis fulminantes en el conjunto de Europa.

UNOS: la clasificación establecida por la United Network for Organ Sharing es sin duda uno de los factores que más impacto registran sobre la evolución del paciente sometidos a trasplante pues reflejan el estado del receptor.

I	Paciente en urgencia 0
II	Paciente ingresado en la UCI
III	Paciente ingresado en el Hospital
IV	Paciente en el domicilio

Trombosis Venosa Portal Completa: considerada en las series iniciales como una contraindicación absoluta al trasplante, se considera en la actualidad una

contraindicación relativa, pues existen diversas opciones de revascularización del injerto como la trombectomía, la confección del llamado *venous jump graft*, la arterialización portal ⁽⁹⁶⁾, transposición de cava...

Clasificación de Child-Pugh: En un intento de correlacionar el estado funcional de hígado en pacientes afectos de cirrosis, y para evaluar el riesgo de los diversos procedimientos terapéuticos, se diseñó la clasificación de Child y su posterior modificación ⁽⁸¹⁾. El estado previo del receptor en la actualidad es uno de los factores con más trascendencia en la evolución del trasplante, presente en la gran mayoría de estudios.

Tabla 9. Clasificación de Child-Pugh ⁽⁸¹⁾

	A	B	C
<i>Encefalopatía</i> 1 = No 2 = I-II 3 = III-IV	No	I-II	III-IV
<i>Ascitis</i> 1 = No 2 = Ligera 3 = Masiva	No	1	2
<i>Bilirrubina Total</i> 1 = < 2 mgr/dL 2 = 2-3 mgr/dL 3 = > 3 mgr/dL	< 2	2-3	>3
<i>Albúmina</i> 1 = > 3,5 mgr/dL 2 = 3-3,5 mgr/dL 3 = < 3 mgr/dL	>3,5	3,5-3	>3
<i>Tiempo Quick</i> 1 = > 50 % 2 = 30-50 % 3 = < 30 %	>50	50-30	<30
PUNTUACIÓN	5-6	7-9	10-15

Bilirrubina total pretrasplante, Albúmina pretrasplante, Tiempo de Quick pretrasplante: estos parámetros indican el grado de función del injerto y por lo tanto del estado del receptor. Están incluidos en la clasificación de Child, pero también se analizarán individualmente.

Creatinina pretrasplante: en numerosos estudios la función renal del receptor se ha establecido como variable independiente de riesgo para la evolución del trasplante, de manera que merece ser evaluada individualmente.

Ascitis, encefalopatía, HDA: son las típicas expresiones de la enfermedad hepática por cirrosis, cuando los mecanismos inicialmente compensatorios fracasan y la hipertensión portal adquiere un protagonismo clínico determinante. Son por lo tanto expresión de una enfermedad hepática evolucionada y que indican un estado precario del receptor.

Shunt previo: la existencia de cirugía previa de la hipertensión portal tampoco es en la actualidad una contraindicación para efectuar el trasplante ni supone una mayor morbilidad. Únicamente existe la complejidad de la reintervención y en el caso de existir una portocava previa o shunt de Warren facilita una mayor estabilidad hemodinámica en la fase anhepática. Posteriormente debe valorarse la oclusión del shunt. ⁽⁹⁷⁾

Sd. Hepatorenal: la disfunción renal sin alteración orgánica del mismo es igualmente frecuente en los pacientes con cirrosis y supone un reto diagnóstico en la evolución del candidato a trasplante, requiriendo en ocasiones la práctica de una biopsia. ⁽⁹⁸⁾ El sd. Hepatorrenal se diagnosticó en aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave e hipertensión portal con los siguientes criterios:

Criterios Mayores:(todos presentes)

1. creatinina sérica mayor de 1,5 mgr/dl o aclaramiento menor a 40 ml/min.
2. ausencia de shock, infección activa, fármacos nefrotóxicos.
3. ausencia de mejoría en la función renal tras la supresión de diuréticos y expansión de volumen.
4. proteinuria inferior a 500mg/dl, descartándose uropatía obstructiva y enfermedad parenquimatosa.

Se pueden incluir datos adicionales como son (1) un volumen urinario inferior a 500 ml/día, (2) sodio en orina inferior a 10 meq/L, (3) osmolaridad urinaria superior a la plasmática, (4) no hematuria y (5) sodio sérico menor a 130 meq/L.

INTERVENCIÓN:

Técnica anhepática: al finalizar la hepatectomía en el receptor se inicia la denominada fase anhepática, la cual ha experimentado notables avances desde su descripción inicial. De forma sistemática desde 1991, se realiza la técnica de preservación de la vena cava inferior (*Piggyback*).

Tiempo de fase anhepática: se define como el intervalo de tiempo que discurre entre la desvascularización hepática y la reperfusión. Este periodo en la actualidad no es tan crítico como inicialmente cuando se utilizaba el clampaje, donde el control hemodinámico podía llegar a ser complejo

Transfusión de concentrados de Hematíes, Plasma fresco congelado y plaquetas: se han incluido como un marcador de complejidad de la intervención, especialmente los requerimientos de hematíes.

Duración intervención: refleja también la dificultad de la intervención.

Necesidad de drogas vasoactivas: la perfusión de dopamina, dobutamina, noradrenalina o adrenalina se han incluido como marcadores de complejidad en la intervención, pues de alguna manera cuantifican la inestabilidad hemodinámica durante la intervención. Estas variables se han categorizado (si/no) a la vez que no se ha contemplado la perfusión de dopamina como diurético, es decir a dosis bajas.

POSTOPERATORIO:

Días de ingreso en la UCI: esta variable se ha incluido como marcador de morbilidad posterior al trasplante, especialmente de las complicaciones más severas en el postoperatorio inmediato.

Días de ingreso hospitalario: incluye la estancia global de los pacientes en el hospital, siendo también reflejo de la morbilidad del postoperatorio.

No Función Primaria del Injerto: aunque la definición del fracaso primario del injerto es difícil de establecer, en este apartado se incluyen aquellos injertos que tras la preservación no funcionaron (descartando complicaciones técnicas), de manera que la LP sufrida fue de tal intensidad que se practicó un retrasplante. Es sin duda la máxima expresión del fracaso en la preservación.

Retrasplante: la necesidad de un retrasplante puede obedecer a múltiples causas, en función del momento de aparición. Se pueden clasificar en urgentes, normalmente en el postoperatorio inmediato y en el contexto de un PNF o bien por alguna complicación técnica (trombosis arterial o portal), o en electivos (en este caso suelen deberse a recidiva de la enfermedad inicial, trombosis arterial tardía...)

Reintervención: la necesidad de una reintervención en el postoperatorio es sin duda un marcador de morbilidad. Se suele deber a sangrado postoperatorio o bien a la aparición de alguna complicación técnica, como son arteriales (trombosis), portal (trombosis) o bien en relación al tracto biliar (estenosis o dehiscencia). En este apartado no se consideran los retrasplantes.

Insuficiencia Renal Aguda: Definida por la aparición de una cifra de creatinina sérica superior a 1,5 mgr/dL, el desarrollo de fracaso renal agudo es una de las complicaciones que se asocian a mayor morbilidad, tanto por la complicación *per se* como por ser el resultado de complicaciones mayores que desembocan entre otras, en el fracaso renal. Evidentemente la Necesidad de depuración extrarenal, como máximo exponente de la insuficiencia renal, representa también un signo de gravedad y de morbilidad en el postoperatorio. Se han incluido tanto la hemodiálisis convencional como la hemodiafiltración venovenosa continua.

Transfusión media de CCHH: la cuantificación de la cantidad de hemoderivados requeridos en el postoperatorio es también un índice de morbilidad. En este caso se han determinado el número de concentrados de hematíes (400 cc) que se requirieron desde la finalización del trasplante hasta el alta.

Rechazo agudo: una de las complicaciones más frecuentes del trasplante hepático es la aparición de rechazo agudo, que en nuestro programa se cifra entorno al 30% (media de los tres últimos años recogida en la memoria de la unidad). La pauta de inmunosupresión habitual consistió en la inducción mediante Tacrolimus a 0,15mgrs/Kg asociado a 6-metilprednisolona. El diagnóstico de rechazo se efectuó mediante biopsia en la mayoría de casos, existiendo un reducido número de pacientes en los cuales se desestimó la práctica de la misma y el diagnóstico fue clínico por exclusión.

Mortalidad precoz: incluimos aquellas defunciones que se presentaron antes de los 30 días post-trasplante.

5.5. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA:

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa estadístico SPSS versión 9. Inicialmente se verificó el tipo de distribución que seguían las variables mediante el análisis de Kolmogorov-Smirnov y los diagramas de caja. Cuando la distribución fue normal se estudiaron las variables cuantitativas mediante test paramétricos, principalmente los test de Student o bien de Anova para las variables numéricas

Si las variables no seguían una distribución normal o bien el número de la muestra era escaso se aplicaron pruebas no paramétricos como son el test de Kruskal-Wallis (para comparar más de dos grupos) o la U de Mann-Whitney (para comparar 2 grupos).

Para estudiar la relación entre variables normales consideradas independientes y una variable categórica se utilizó el test de Student para datos independientes. Para comparar tres o más variables normales consideradas independientes se utilizó el test de Anova con posterior corrección de Bonferroni. Los datos apareados se analizaron con la T de Student para datos apareados si las variables seguían una distribución normal o bien la T de Wilcoxon cuando no fue así. Para estimar la asociación entre variables continuas se estimó el coeficiente de correlación de Spearman.

En el caso de comparar variables categóricas se utilizó el test de Chi Cuadrado, con corrección de Fisher si el número de casos esperados en alguna de las casillas fue inferior a 5.

Los valores se expresan con la media y la desviación típica en las variables normales; en el caso de variables no normales se expresa los valores de la mediana. Para todas las pruebas la existencia de significación se aceptó cuando la p fue $< 0,05$.

BIVARIADO	NUMÉRICAS, CONTINUAS, CUANTITATIVAS, DE UN SOLO HECHO	CATEGÓRICAS
	NORMALIDAD: T-STUDENT/ANOVA	CHI CUADRADO
	NO NORMALIDAD: U –MANN-WHITNEY (2 GRUPOS) KRUSKAL-WALLIS (>2 GRUPOS)	FISHER si $n < 5$
Test normalidad	KOLMOGOROV-SMIRNOV	

RESULTADOS

RESULTADOS: OBJETIVO 1

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA HMDC BASAL SISTÉMICA Y REGIONAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS (108)

1.2. CORRELACIÓN DEL GRADO DE HEPATOPATÍA CON LA HMDC SISTÉMICA

1.3. CORRELACIÓN DEL GRADO DE HEPATOPATÍA CON LA HMDC REGIONAL

1.1.- DESCRIPCIÓN DE LA HEMODINÁMICA BASAL EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.

Los resultados de la determinación hemodinámica sistémica se obtuvieron mediante la colocación del Catéter de Swan-Ganz (Edwards-lifesciences, Baxter®) y la determinación regional se obtuvieron mediante la técnica de *transit time flow* para esta fase, tal y como se indicó en el apartado de material y Métodos; los registros corresponden a:

PRED1	FASE DE MONITORIZACIÓN ANESTÉSICA
D1	FASE DE DISECCIÓN DEL HILIO HEPÁTICO

HEMODINÁMICA SISTÉMICA

TABLA 1. Descripción de la Hemodinámica sistémica basal.

(número de registros=108)		Media	Rango	Desv. Típica	c.n.
Índice Cardíaco PRED1	L/min/m2	3,896	1,9 - 6,2	1,0573	2,8-3,6
Índice Cardíaco D1	L/min/m2	4,6854	1,2- 9,9	2,08	
CI > 5 L/min/m2		25%			
CI > 6 L/min/m2		13%			
Presión Venosa Central D1	mmHg	9,395	1-10	6,68	5-10
Presión Arterial Media D1	mmHg	70	33-105	14,2	
Tensión Arterial Sistólica	mmHg	105	165-57	23,9	
Tensión Arterial Diastólica	mmHg	51	24-83	12,5	
Índice Resistencia Vasculares Sistémicas*	$Dn \cdot s \cdot cm^{-5} \cdot m^2$	1298,7	428-2745	529,61	1760-2600*
Índice Volumen Sistólico	ml/min/m2	52,02	21-123	21,2	35-45
Índice Resistencias Vasculares Pulmonares*	$Dn \cdot s \cdot cm^{-5} \cdot m^2$	101,52	28-337	55,9	214-357
Presión Arterial Pulmonar Media	mmHg	16,01	5 – 33	4,76	9-16
Índice Trabajo Sistólico Ventrículo Derecho	g-m/m2/b	4,97	1-12	2,7	8-12
Índice Trabajo Sistólico Ventrículo Izquierdo	g-m/m2/b	41,78	10-108	18,2	40-63

c.n. = condiciones normales; * adulto de 70 Kgrs; * = Little et al. (31)

HEMODINÁMICA REGIONAL O ESPLÁCNICA

TABLA 2. Descripción de la hemodinámica regional basal.

(número de registros =108)		Media	Rango	Desv. Típica	c.n.
Flujo Hepático Total	mL/min	933,9	87-2860	603,41	1450-1860
Índice de Flujo Hepático Total		13,47	1,09-40,7	8,8	
Flujo Arterial en D1	mL/min	254,02	9-970	187,5	
Flujo Arterial > 400 mL/min		20%			
Flujo Portal en D1	mL/min	664,2	-238 - 2700	584,41	
Flujo Portal > 500 mL/min		44%			
Gasto Hepático		20,26	12-62	13,5	48**
Presión Portal	mmHg	24,79	10-39	6,15	4-8 mmHg
Presión Portal > 20 mmHg		75%			
Resistencia Portal (Ωv)*	mmHg/ml/min	0,084	0,01-1,05	0,14	
Gradiente PortoCava	mmHg	14,8	2-29	6,5	
Gradiente PC >12 mmHg		60%			

** GH estimado para adulto con IC de 3ml/min. * La Resistencia vascular se puede expresar en Ohmios vasculares (Ωv) o bien en el Sistema internacional en Pa-s-m⁻³

Comentarios a la descripción de la hemodinámica basal

A pesar que muchos autores han utilizado el Gasto Cardíaco como medida, pensamos que dada su enorme variabilidad que experimenta en función del peso, es más objetivo trabajar con el Índice Cardíaco, es decir, el gasto cardíaco por metro cuadrado de superficie corporal.

El **Índice Cardíaco o CI** obtenido por medición continua con el catéter de Swan Ganz (Edwards-lifesciences, Baxter®) en la fase denominada D1 en los pacientes sometidos a Trasplante Hepático fue de $4,68 \pm 2,08$ L/min/m².

Acorde con este hallazgo, destacar como también el **Índice de Volumen Sistólico** fue también superior a los valores considerados fisiológicos, 52 ml/min/m².

En cuanto al **Índice de las Resistencias Vasculares Periféricas (RVSI)** en la fase de inicio de la intervención fue de 1298 dyn-sec-m²/ cm⁵.

Por otro lado a nivel sistémico, la **Presión Venosa Central** (extrapolable a la presión en las venas suprahepáticas) fue de 9,3 mmHg en los pacientes cirróticos, comprendida en los límites de la normalidad. Este parámetro fluctúa mucho con el manejo de la infusión de líquido, pues refleja la presión de llenado de la Aurícula Derecha.

Tanto la **Presión Arterial Media (PAM)** como las presiones Sistólica (TAS) y Diastólica (TAD) manifestaron igualmente la situación de hipotensión generalizada. La PAM media fue de 70 mmHg.

Los valores referentes a la **Resistencia Vascular Pulmonar** (IRVP) mostraron una resistencia pulmonar igualmente disminuida, siendo de 101 mmHg de media (vs los 150-200 mmHg considerados normales) a pesar del hecho que la **Presión Pulmonar** (PAPM) se mantuvo dentro del rango considerado fisiológico. Las cifras correspondientes al trabajo sistólico ventricular, tanto Derecho como Izquierdo, fueron similares a las consideradas fisiológicas.

En cuanto a los registros hemodinámicos regionales, describiré inicialmente los valores obtenidos en el **Flujo Hepático Total (FHT)**, definido como la suma aritmética del flujo portal y de la arteria hepática.

En nuestra serie, el FHT medio al inicio de la intervención (D1) fue de 933mL/min, marcadamente menor a las cifras basales consideradas ideales en hígados no cirróticos: hasta un 70% de los pacientes tenían un flujo inferior a 1000mL/min.

El **Índice de Flujo Hepático Total o FHTI** (definido como $FHT / TAS\text{-media}$, en un intento de obviar posibles valores sesgados por las diferencias de presión sistémica) ha sido de 13,4. Este valor se duplica en la fase de revascularización como se verá posteriormente.

Del total del flujo recibido, **Flujo Portal en D1** medio fue 664mL/min, esto es, casi la mitad del considerado normal. La mediana del Flujo Portal en D1 fue 592 mL/min (que equivale al percentil 50%). Si relativizamos el Flujo Portal en D1 con el FHT, se observa como este supone el 71% del aporte sanguíneo total de hígado.

El **Flujo Arterial en D1** medio procedente de la arteria hepática fue de 254 mL/min, que a su vez supone un 28% del FHT en D1. La mediana fue de 228 mL/min y hasta en un 20% de los pacientes, el flujo fue superior a 400mL/min, hecho que evidencia la respuesta buffer que experimenta el hígado en estadios cirróticos y la denominada arterialización hepática.

Tal y como se puede observar, el hígado cirrótico presenta una clara disminución del aporte sanguíneo total, a expensas del flujo portal (por la colateralización portosistémica), manteniendo el aporte arterial o incluso incrementándolo, de manera que el porcentaje de sangre arteria/porta medio en D1 fue 71 y 28% respectivamente.

El **Gasto Hepático o GH** ($FHT/CI \times 100$) inicial fue de 22,6. Este parámetro expresa el porcentaje del Índice Cardíaco que se destina al hígado, y como se verá posteriormente aumenta de forma considerable en la fase neohepática. En

condiciones ideales, para un paciente de unos 55 años con un IC de 3 L/min/m² y un FHT de 1450 mL/min, el GH correspondería a 48 %.

Los registros de **Presión Portal (PP)** son posiblemente el factor más determinante y característicos en la cirrosis. La PP media en la fase D1 fue de 24,7 mmHg con una mediana de 24 mmHg; en el 75% de los pacientes la PP obtenida fue superior a 20 mmHg.

La **Resistencia Portal** al flujo hepático es el principal determinante de la condición de cirrosis hepática, pues expresa la dificultad del aporte sanguíneo en el sinusoides. La media de la Resistencia Portal en D1 fue de 0,084 (Ω_v o mmHg/ml/min.) Pa-s-m⁻³, marcadamente superior a los valores considerados fisiológicos.

En cuanto **Gradiente Portocava (GPC)** las diferencias son notables con respecto al estado fisiológico. El **GPC** fue inicialmente descrito como el Gradiente de Presión existente entre la Vena Hepática y la Porta ⁽⁹⁹⁾, En este estudio, al igual que en otros trabajos, lo hemos definido como el incremento de presión existente entre el sistema portal (por punción directa) y el venoso sistémico (PVC). Así pues el GPC registró una media de 14,8 mmHg. En un 60% de los pacientes, el GPC fue superior a 12 mmHg, indicando el avanzado estado de cirrosis de la muestra.

1.2.- DESCRIPCIÓN DE LA HEMODINÁMICA SISTÉMICA BASAL EN EL PACIENTE CIRRÓTICO. CORRELACIÓN CON EL GRADO DE HEPATOPATÍA.

TABLA 3. Descripción de la Hemodinámica sistémica basal en relación al grado de cirrosis.

(Análisis mediante test Kruskal-Wallis.)

	Child-Pugh	N	Media D1	Mediana D1	Error típico	IC al 95% Límites	Sign.	Valores normales
INDICE CARDÍACO ml/min/m ²	A	13	3,1	3,1	0,25	2.26-4.06	ns	2,8-3,6
	B	40	4,38	4,31	0,31	3.5-5.2		
	C	55	4,28	4,08	0,3	3,4-5.11		
PVC mmHg	A	13	7,3	6	1,3	5-13	ns	5-10
	B	40	7,7	9	0,7	6-9		
	C	55	9,4	9	0,7	7-11		
PAM mmHg	A	13	88	88	9,5	47-129	Ns	
	B	40	68	68	3,7	60-76		
	C	55	69	64	3,2	62-76		
TAS mmHg	A	13	132	145	12,6	73-182	Ns	
	B	40	101	101	5,5	89-113		
	C	55	105	104	4,5	95-114		
TAD mmHg	A	13	63	59	9,2	23-102	Ns	
	B	40	49	46	2,2	42-55		
	C	55	51	49	2,1	46-57		
IRVS $Dn \cdot s \cdot cm^{-5} \cdot m^2$	A	13	2018	1694	264	650-3085	Ns	1760-2600
	B	40	1327	1158	160	948-1670		
	C	55	1232	1078	98	1025-1439		
IVS ml/min/m ²	A	13	44	47	4,3	26-61	Ns	35-42
	B	40	50	50	4,7	41-60		
	C	55	52	50	5,5	40-63		
IRVP $Dn \cdot s \cdot cm^{-5} \cdot m^2$	A	13	122	103	25,4	68-146	Ns	214-357
	B	40	107	85	18,2	74-117		
	C	55	95	94	10,2	68-146		
PAPM mmHg	A	13	15	15	1,08	8,4-21	Ns	9-16
	B	40	15	15	1,04	12-17		
	C	55	16	16	0,8	14-17		
ITSVD g-m/m ² /b	A	13	4,3	4,03	0,3	2.8-5.7	Ns	8-12
	B	40	5,1	4,5	0,7	3.7-6.6		
	C	55	4,7	4,7	0,6	3.4-6.03		
ITSVI g-m/m ² /b	A	13	43	43	1,1	38-47	Ns	40-63
	B	40	38	38	2,7	32-44		
	C	55	42	42	5,1	31-53		

PVC: presión venosa central; PAM: presión arterial media; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas; IVS: índice de volumen sistólico; IRVP: índice resistencia venosas pulmonares; ITVSD: índice trabajo sistólico ventricular derecho; ITSVI: índice trabajo sistólico ventricular izquierdo; PAPM: presión arterial pulmonar media.

A-BCTABLA 4. Descripción de la hemodinámica sistémica basal en relación al grado de cirrosis.
(Test de U-Mann Whitney)

	Child-Pugh	N	Media D1	Mediana D1	Error Típico.	IC al 95% Límites	Sign.	Valores normales
ÍNDICE CARDÍACO ml/min/m ²	A BC	13 95	3,1 4,1	3,1 3,8	0,2 0,3	2,26-4 3,4-4,8	0,046	2,8-3,6
PVC mmHg	A BC	13 95	7,3 9,3	6 9	0,31 0,85	3,5-5,2 7,4-11,1	0,041	5-10
PAM mmHg	A BC	13 95	88 70	88 67	9,5 3,75	47-129 62-78	0,43	
TAS mmHg	A BC	13 95	132 103	145 103	9,8 4,1	73-192 94-112	0,077	
TAD mmHg	A BC	13 95	63 53	59 48	13,8 3,2	102-50 46-60	0,15	
IRVS $\frac{Dn \cdot s \cdot cm^{-1}}{5 \cdot m^2}$	A BC	13 95	2018 1272	1694 1216	364,8 117,7	450-3085 1022-1522	0,048	1760-2600
IVS ml/min/m ²	A BC	13 95	44,2 52,5	47 55	4,04 4,4	26-61 43-61	0,47	35-42
IRVP $\frac{Dn \cdot s \cdot cm^{-1}}{5 \cdot m^2}$	A BC	13 95	122 93	103 91	25,3 9,67	68-146 72-113	0,346	214-357
PAPM mmHg	A BC	13 95	15,1 15,5	15 15,5	1,5 1,08	8,4-21 13-17	0,6	9-16

PVC: presión venosa central; PAM: presión arterial media; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas; IVS: índice de volumen sistólico; IRVP: índice resistencia venosas pulmonares; ITVSD: índice trabajo sistólico ventricular derecho; ITVSI: índice trabajo sistólico ventricular izquierdo; PAPM: presión arterial pulmonar media.

Comentarios a la descripción hemodinámica sistémica en paciente cirrótico en función del grado de hepatopatía

Mediante análisis de Kolmogorov-Smirnov se ha estimado el tipo de distribución más apropiada para las variables que se presentan, de manera que se ha optado por utilizar los tests no paramétricos, como son el análisis de Kruskal-Wallis y la U de Mann-Whitney. Para comparar los registros obtenidos en los pacientes de los grupos Child A, B y C. Parece lógico pensar que el grado de alteración hemodinámica se correlaciona con el grado de hepatopatía.

A-B-C

El **Índice Cardíaco** fue mayor en los pacientes pertenecientes al grado C de la clasificación funcional, siendo este de 4,28 vs 3,1 mL/min/m² en los pacientes Child A, a pesar de no obtener significación estadística. Igualmente sucedió con el **Índice de las Resistencia Vasculares Sistémicas**, donde el valor absoluto fue progresivamente menor en los diversos estados funcionales.

El **Volumen Sistólico Índice** fue mayor en los pacientes Child B y C. El resto de parámetros no mostró unas diferencias destacables entre los diversos estadios de Child-Pugh. La **Presión Venosa Central** fue mayor en el grupo C, aunque sin alcanzar significación; por otro lado decir que este parámetro depende de la precarga y del manejo anestésico. La Presión Pulmonar (PAPM) se mantuvo dentro de los valores normales (9-12 mmHg) aunque la Resistencia en dicho territorio fue menor.

Las cifra de tensión arterial, tanto la **PAM**, como la **TAS** y **TAD**, fueron menor en los pacientes con un grado avanzado de hepatopatía, hecho que podría sugerir una mayor alteración hemodinámica sistémica, expresando un mayor grado de vasodilatación periférica; estas diferencias tampoco llegaron a adquirir significación.

A vs BC

Si agrupamos los pacientes afectados de cirrosis en dos grupos, el grupo A de la clasificación de Child-Pugh, donde la cirrosis es inicial y por lo tanto ha inducido menos trastornos, vs los grupos BC, los resultados son más definitivos (análisis de la U de Mann-Whitney).

El **Índice cardíaco** en el grupo A fue 3,1 mL/min/m², significativamente menor que en el grupo BC (p=0,046) que fue de 4,1 mL/min/m², hecho que traduce un mayor estado hiperdinámico en las cirrosis más evolucionadas.

El registro de la **TAS** media, también fue mayor en los pacientes del grupo A (p= 0,43), expresando un estado de mayor hipotonía en los pacientes con cirrosis evolucionada. Las cifra de **TAD** y **MAP** fueron igualmente menores en los pacientes Child BC, aunque sin significación. Nuevamente la **Presión venosa central** es menor en los pacientes Child A, con significación, hecho que se podría relacionar con un mayor volumen plasmático y por lo tanto mayor precarga (p=0,041)

Como era de esperar, el **Índice de las Resistencia Vasculares Sistémicas** fue también menor en el grupo de pacientes con una clasificación funcional BC (p= 0,06), con una media de 1272 vs 2018 dyn-sec-m²/ cm⁵ en los pacientes Child A.

También el **Volumen Sistólico Índice** fue superior en los pacientes BC, sugiriendo un mayor estado de hiperdinamia en este grupo, a pesar de no ser significativo.

En cuanto a la hemodinámica referente al territorio pulmonar, no se objetivaron diferencias en la **Presión Pulmonar**, a pesar de ser las **Resistencias Pulmonares** menores en los pacientes Child BC (ns).

De estos resultados se desprende que conforme avanza el estado de hepatopatía, objetivado clínicamente por la clasificación de Child-Pugh, mayor es también la repercusión de los cambios hemodinámicos sistémicos, que básicamente se pueden definir en un descenso de la RVSI y un incremento compensador del IC, que definen el Sd. Hiperdinámico del paciente cirrótico. También se desprende que los pacientes en estadio B y C se comportan de la misma manera, no así aquellos que se incluyen en el apartado A, donde la hepatopatía es más inicial.

1.3.- DESCRIPCIÓN DE LA HEMODINÁMICA REGIONAL EN EL PACIENTE CIRRÓTICO. CORRELACIÓN CON EL GRADO DE HEPATOPATÍA.

TABLA 5. Descripción de la Hemodinámica regional basal en relación al grado de cirrosis.
(Análisis mediante test Kruskal-Wallis.)

	Child-Pugh	N	Media D1	Mediana D1	Error Típico.	IC al 95% a la media Límites	Sign.
FLUJO HEPÁTICO TOTAL ml/min	A	13	1029	904	141.7	708-1350	0,7
	B	40	877	808	80.9	711-1043	
	C	55	1024	917	109.6	801-1247	
FHT ÍNDICE	A	13	13,5	12,7	1.9	9.3-17	0,8
	B	40	13,3	11,2	1.4	10.8-16	
	C	55	15,7	12,9	1.7	12.1-19	
FLUJO ARTERIAL ml/min	A	13	296	232	81.9	111-481	0,2
	B	40	218	154	38.3	138-297	
	C	55	249	230	30.9	188-311	
FLUJO PORTAL ml/min	A	13	732	676	95.5	516-948	Ns
	B	40	659	610	74.02	506-811	
	C	55	774	600	105.8	559-990	
GASTO HEPÁTICO	A	13	31,6	30,0	3,9	22-40	0,4
	B	40	22,6	20,4	2,1	18-26	
	C	55	23,7	25,4	2,5	16-26	
PRESIÓN PORTAL mmHg	A	13	19,9	19	1.8	16-23	0,000*
	B	40	22,2	23	1.1	20-25	
	C	55	26,5	26	0.9	24-28	
GRADIENTE PORTOCAVA mmHg	A	13	12.6	12	1.1	9.6-15	0,06
	B	40	13.48	12	1.22	10.9-15.9	
	C	55	16.6	16	1.17	13.29-18.34	
RESISTENCIA PORTAL Ω v	A	13	0,032	0,027	0,005	0,019-0,045	0,2
	B	40	0,072	0,040	0,017	0,035-0,113	
	C	55	0,114	0,037	0,038	0,038-0,194	

A-BC

TABLA 6. Descripción de la Hemodinámica regional basal en relación al grado de cirrosis.
(Test de U-Mann Whitney)

	Child-Pugh	N	Media D1	Mediana D1	Error típico	IC al 95% a la media Límites	Sign.
FLUJO HEPÁTICO TOTAL ml/min	A BC	13 95	1029 953	904 858	141 68	708-1350 815-1091	0,83
ÍNDICE FHT	A BC	13 95	13,5 13,5	12,7 12,7	1.9 1.1	9.3-17 12,6-16,9	0,99
FLUJO ARTERIAL ml/min	A BC	13 95	296 234	232 201	81.9 24.2	111-481 186-283	0,5
FLUJO PORTAL ml/min	A BC	13 95	732 718	676 610	95.5 65,1	516-948 588-849	0,9
GASTO HEPÁTICO	A BC	13 95	31,6 27,6	30 22,8	3,9 1,6	22-40 19-26	0,085
PRESIÓN PORTAL mmHg	A BC	13 95	19.9 24.7	23,2 24	1.5 0.7	16,3-23,3 23,2-26,2	0,003
RESISTENCIA PORTAL Ωv	A BC	13 95	0.0326 0.0959	0,027 0,039	0.005 0.021	0,019-0,045 0,051-0,138	0,088
GRADIENTE PORTOCAVA mmHg	A BC	13 95	12.6 14.8	12 14,5	1.1 0.87	9,6-15,9 13,1-16,5	0,2

Comentarios a la descripción hemodinámica regional en el paciente cirrótico en función del grado de hepatopatía

Mediante análisis de Kolmogorov-Smirnov se ha estimado el tipo de distribución más apropiada para las variables que se presentan, de manera que se ha optado por utilizar los tests no paramétricos, como son el análisis de Kruskal-Wallis y la U de Mann-Whitney, para comparar los registros obtenidos en los pacientes de los grupos Child A, B y C.

A-B-C

Cuando analizamos los registros hemodinámicos regionales, sorprende que el **Flujo Hepático Total** no varió en los estadios A, B o C, o lo que es lo mismo, el FHT no discriminó los diversos grados de hepatopatía. Tampoco se hallaron diferencias

significativas en cuanto al **Flujo Portal** ni al **Flujo Arterial** ni con el **Índice de Flujo Hepático Total**.

Una vez más, los datos realmente destacables fueron los pertenecientes a la **Presión Portal**, la cual aumentó de forma progresiva y significativamente con los diversos estadios de la clasificación de Child: la PP media en el grupo A fue de 19,9, en el B de 22,2 y en el C de 26,5 mmHg respectivamente. Se alcanzó significación estadística al comparar C con el resto de grupos. ($p=0,000$).

El **Gradiente Portocava** se pudo correlacionar con los estadios, aunque sin significación, dada su dependencia con la Presión Venosa Central (parámetro muy variable): este fue de 12, 13 y 16 para los grupos A, B y C respectivamente (0,06)

A-BC

Tampoco en este apartado fueron las determinaciones de los diversos flujos arteriales y/o portales, los parámetros discriminantes del grado de enfermedad hepática. No hubo diferencias significativas en cuanto al aporten de sangre portal, arterial o flujo hepático total según el estadio de Child, catalogado A vs BC.

La **Presión Portal** nuevamente fue diferente de forma significativa, siendo de 19 mmHg en el grupo A y 24,7, mmHg en el grupo BC (0,003). La **Resistencia Portal** prácticamente adquirió diferencia significativa, siendo de $0,09\Omega v$ (mmHg/ml/min o $\text{Pa}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-3}$) en el grupo BC y de $0,03\Omega v$ en al A ($p=0,08$).

En cuanto al **Gradiente portocava**, existieron diferencias en términos absolutos, sin llegar a la significación estadística. El **Gasto Hepático** fue de 31% para los pacientes del grupo A vs 27 en los BC, con una $p=0,085$.

Nuevamente se puede observar como los pacientes catalogados como Child A se hallan en un estadio menos severo de cirrosis y por lo tanto de alteración hemodinámica regional, que se define preferentemente mediante la Presión y la Resistencia Portal.

RESULTADOS: OBJETIVO 2

DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS HEMODINÁMICOS EN PACIENTES DESPUÉS DE LA REPERFUSIÓN.

2.1. Descripción de los cambios Hemodinámicos sistémicos en pacientes afectos de cirrosis después de la reperfusión.

2.1.1 Descripción de los cambios hemodinámicos en función del grado de cirrosis: Comparación de las medias e incrementos.

2.2. Descripción de los cambios hemodinámicos regionales en pacientes afectos de cirrosis después de la reperfusión.

2.2.1 Descripción de los cambios hemodinámicos en función del grado de cirrosis: Comparación de las medias e incrementos.

2.1. DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS HEMODINÁMICOS SISTÉMICOS EN PACIENTES AFECTOS DE CIRROSIS DESPUES DE LA REPERFUSIÓN.

Para la realización de este apartado se han excluido los pacientes no cirróticos (25) y aquellos que recibieron PGE1 en la reperfusión (37), así como los pacientes con datos incompletos (22). El total de pacientes para este análisis fue de 93 PACIENTES.

Mediante el análisis de t-Student para medias pareadas se compararon los registros obtenidos en la fase inicial, D1, y en la fase final, a los 90 minutos post-reperfusión. No se han introducido los datos en R1, que equivale a los 5 minutos post-reperfusión, por la gran variabilidad que presenta este momento de la intervención, enormemente influenciado por el estado hemodinámico del paciente.

HEMODINÁMICA

TABLA 7. CAMBIOS HEMODINÁMICOS SISTÉMICOS DESPUÉS DE LA REPERFUSIÓN (t-Student para medias pareadas; media y desviación típica)

	D1 (93)	R90 (93)	Significación	c.n
Índice Cardíaco (L/min/m ²)	4,6272±4,4162	4,8828±1,6868	NS	2,8-3,6
Presión Venosa Central (mmHg)	9,79 ± 3,73	11,925 ± 3,111	0,000	5-10
Presión Arterial Media (mmHg)	69,82 ± 13,84	70,15 ± 13,22	NS	
Tensión Arterial Sistólica (mmHg)	105±23,3832	111 ± 23,7993	NS	
Tensión Arterial Diastólica (mmHg)	52±12,5613	51 ± 10,9935	NS	
SVI ml/b/m ²	52 ± 30	55 ± 29	NS	35-45
SVRI dn-s-m ² /cm ⁵	1222 ± 441	1028 ± 450	0,013	1760-2800
ITSVD g-m/m ² /b	5,1379±4,1895	7,3517 ± 3,1795	0,025	8-12
ITSVI g-m/m ² /b	40,94±15,34	45,9 ± 3,55	NS	40-63
PAPM mmHg	16,71± 5,45	20,87 ± 3,67	0,000	9-16
IRVP dn-s-m ² /cm ⁵	95,47±39,1	85,78 ± 36,8	NS	214-357

PVC: presión venosa central; PAM: presión arterial media; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas; IVS: índice de volumen sistólico; IRVP: índice resistencia venosas pulmonares; ITVSD: índice trabajo sistólico ventricular derecho; ITSVI: índice trabajo sistólico ventricular izquierdo; PAPM: presión arterial pulmonar media.

Comentarios a los cambios hemodinámicos sistémicos.

El análisis se ha realizado mediante el test de Student para medias pareadas. La descripción de los cambios hemodinámicos sistémicos después de la revascularización y por lo tanto en la fase neohepática, no mostraron diferencias en cuanto a los registros del **Índice Cardíaco**, manteniendo valores similares e incluso ligeramente superiores a los basales. De hecho, existen diversas publicaciones donde se describe la persistencia del estado hiperdinámico hasta 6 y 12 meses después del trasplante. En cuanto a las variaciones experimentadas por el **Índice de Resistencias**

Vasculares Periféricas, se puede objetivar un descenso al final de los 90 minutos de las mismas, hecho que traduce el incremento del Índice Cardíaco. Las RVSI medias D1 fueron de 1222 dn-sec-m²/cm⁵, pasando a ser de 1028 dn-sec-m²/cm⁵ a los 90 minutos. Las cifras de tensión arterial, tanto la PAM, TAS como la TAD no experimentaron cambios significativos cuando se comparan las fases D1 y R90. No obstante, estos valores están muy sujetos a la estabilidad hemodinámica y al curso de la intervención. Cabe destacar el incremento significativo que experimentó la PAMP, pasando de 16,3 a 20,3 mmHg, que a pesar de mantenerse entre los límites de la normalidad a la vez que se acompañó de un incremento en el ITSVD, igualmente significativo (0,025), que pone de manifiesto el aumento del volumen circulante efectivo. No se objetivaron cambios significativos en la PVRI. En general, los valores se han mantenido antes y después de la reperfusión, con un discreto aumento en la PAM.

2.1.1. DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS SISTÉMICOS EN FUNCIÓN DEL GRADO DE CIRROSIS:

Cuando se analizan las variaciones sistémicas en función del grado de hepatopatía existente, según la clasificación de Child-Pugh hemos directamente seleccionado los pacientes A y agrupado los BC dadas las diferencias previas.

TABLA 8. CAMBIOS HEMODINÁMICOS SISTÉMICOS DESPUÉS DE LA REPERFUSIÓN SEGÚN EL GRADO DE HEPATOPATÍA.

A vs BC: análisis de las medias (Test de U de Mann-Whitney)

	Child-Pugh	N	Media R90	Mediana R90	IC para la media al 95%	Error Típico	Sign.
INDICE CARDÍACO l/min/jm ²	A	11	3,65	3,4	2,7-4,5	0,37	0,001
	BC	82	5,25	5,2	4,7-5,71	0,26	
PVC mmHg	A	11	9,8	8	7,4-12,3	1,04	0,047
	BC	82	12,5	13	11-13,8	0,49	
PAM mmHg	A	11	70	72	59-80	4,69	Ns
	BC	82	68	66	64-73	2,6	
IRVS dn-s-m ² /cm ⁵	A	11	1404	1051	880-1929	227	0,046 (A vs B y C)
	BC	82	1025	917	819-1129	52,5	

PVC: presión venosa central; PAM: presión arterial media; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas; IVS: índice de volumen sistólico; IRVP: índice resistencia venosas pulmonares.

TABLA 9. A-B-C: análisis del incremento.

	Child-Pugh	N (93)	Media R90- D1	Mediana R90- D1	Error típico	IC para la media al 95%	Sign.
INDICE CARDÍACO l/min/jm2	A	11	-0,018	-0,2	0,38	-0,87-0,83	0,17
	B	34	0,759	0,8	0,255	0,23-1,28	
	C	48	-0,102	0,65	0,94	-2,01-1,81	
IRVS dn-s-m2/cm5	A	11	8,4	-61	209	-475-491	0,44
	B	34	-305	-200	103	-521-88	
	C	48	-152	-136	113	-396-91	
PAM mmHg	A	11	-6	-4	6,41	-20,2-8,29	0,3
	B	34	-2,46	-1,5	2,93	-8,4-3,5	
	C	48	4	3	2,71	-1,47-9,52	

Mediante el test de Kruskal-Wallis

Comentarios a los cambios hemodinámicos sistémicos en función del grado de hepatopatía A vs BC.

Como se ha demostrado en los apartados anteriores, parece evidente que los pacientes Child A se comportan de forma diferente a los BC, dada su estadio más precoz de la hepatopatía. Por ello se analizan directamente estos dos grupos. En este apartado analizaremos las medias de los registros hemodinámicos sistémicos más relevantes en función de los diversos grados de hepatopatía.

Cuando comparamos las medias obtenidas al final de los 90 minutos, se puede observar como el **Índice Cardíaco** sigue siendo mayor en los pacientes con un estadio BC de la clasificación de Child-Pugh respecto a los pacientes del grupo A. De igual modo, el **Índice de Resistencias Vasculares Sistémicas** se comporta de manera inversa (una relación inversamente proporcional) al IC, pues fue significativamente mayor en el grupo de pacientes Child A. Destacar que la **Presión Venosa Central** fue mayor en los pacientes Child BC vs los pacientes Child A, dato significativo estadísticamente. La PAM fue discretamente superior en los pacientes A vs BC, tal y como sucedió en las determinaciones basales, pero sin significación.

En la tabla 9 se analiza el incremento experimentado por cada grupo, definido como el valor final en R90 menos el valor basal en D1, aplicado a las variables más representativas del estado de hiperdinamia. Estos incrementos no registraron diferencias significativas entre si, que equivale a decir que se mantuvieron los patrones iniciales, es decir que las diferencias previas del pacientes en D1 se mantuvieron en R90: los pacientes Child BC continuaron con un IC mayor y un IRVS disminuido.

2.2. DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS HEMODINÁMICOS REGIONALES EN PACIENTES AFECTOS DE CIRROSIS DESPUÉS DE LA REPERFUSIÓN.

TABLA 10. CAMBIOS HEMODINÁMICOS REGIONALES DESPUÉS DE LA REPERFUSIÓN (test de Student para muestras repetidas; media y desviación típica)

	N	D1	R90	Significación
Flujo hepático total ml/min	93	844,4 ± 570	1934, ± 780	0,000
Flujo hepático total Índice	93	12,3 ± 8,5	27,05 ± 13,2	0,000
Flujo Arterial ml/min	93	272,55 ± 212,05	193,05 ± 125,32	0,007
Flujo Portal ml/min	93	544,1 ± 520,38	1747,13 ± 757,7	0,000
Gasto Hepático	93	20,01 ± 1,4	40,17 ± 1,5	0,000
Presión Portal mmHg	93	25,5 ± 6,2	17,1 ± 6,2	0,000
Resistencia Portal Ωv	93	0,089 ± 0,013	0,012 ± 0,007	0,001
Gradiente Portocava mmHg	93	15,23 ± 7,03	5,05 ± 8,00	0,000

Comentarios a los cambios hemodinámicos regionales.

En este apartado se aplicaron test paramétricos dado el volumen de la muestra.

Los cambios hemodinámicos regionales objetivados en la fase anhepática son muy marcados e inmediatos, como los demuestran los resultados, siendo por lo tanto la hemodinámica regional más sensible a la nueva fase que la sistémica.

La fase neohepática conlleva la desaparición de la resistencia al flujo hepático a nivel sinusoidal (a excepción que se desarrolle una lesión de preservación severa) y por lo tanto un descenso de la presión portal, con la práctica eliminación del gradiente portocava y el incremento del flujo hepatopetal.

La **Presión Portal** pasa de ser 25 en la fase D1 a 17 mmHg de media a los 90 minutos post-reperfusión, siendo la mediana de 18 mmHg. De forma paralela la **Resistencia Portal** desciende de 0,098 a 0,012 Ωv , que significa un descenso de prácticamente 8 veces, y esto se traduce en un incremento del **Flujo Portal**, que pasa de 544 a 1747 mL/min a los 90 minutos post-reperfusión. De forma vicariante, el aporte arterial del hígado se reduce (buffer response), de manera que el estado de arterialización del hígado cirrótico retorna a la normalidad, como lo refleja una media de 193 mL/min de **Flujo arterial** vs los 272 mL/min del hígado cirrótico nativo.

El **Gasto Hepático**, que traduce el consumo sanguíneo del hígado pasa de 20,1 a 40,17 % esto es, se dobla en la fase neohepática. Finalmente, tal y como era de esperar, el **Gradiente portocava**, que mide la diferencia de presiones entre los sistemas venosos porta y sistémico, regresa a los valores casi fisiológicos, con una media de 5 mmHg y una mediana de 4 mmHg.

2.2.1. DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS REGIONALES EN FUNCIÓN DEL GRADO DE CIRROSIS:

Cuando analizamos las medias así como las variaciones experimentadas en la fase de revascularización de los parámetros hemodinámicos regionales podemos comprobar como la magnitud de estas variaciones están influenciadas en parte por el estado basal de su hepatopatía.

TABLA 11. CAMBIOS HEMODINÁMICOS REGIONALES DESPUÉS DE LA REPERFUSIÓN SEGÚN EL GRADO DE HEPATOPATÍA.

A vs B vs C: (Test de Kruskal-Wallis)

	Child-Pugh	n	Media R90	Mediana R90	IC para la media al 95%	Error típico	Sign.
PRESIÓN PORTAL mmHg	A B C	11 34 48	14 15 19	15 18 18,5	5,7-23 11,6-18,3 16-21,7	3,1 1,5 1,1	0,099
GRADIENTE PORTOCAVA mmHg	A B C	11 34 48	4,4 2,1 6,8	4 3 6,5	-7,5-16,3 -6-4,6 4-9	4,2 1,19 1,18	0,13
FLUJO PORTAL ml/min	A B C	11 34 48	1100 1847 2056	891 1540 2165	876-1221 1554-2141 1639-2208	148 141 138	0,000
FLUJO HEPÁTICO TOTAL ml/min	A B C	11 34 48	1213,2 1880 2206	1035 1665 2219	796-1734 1734-2327 1800-2383	140 143 142	0,001
FLUJO ARTERIAL ml/min	A B C	11 34 48	237 184 168	190 166 117	123-351 134-231 125-210	50,3 23,5 20,7	0,5
GASTO HEPÁTICO	A B C	11 34 48	33,33 41,13 43,40	29,6 35,1 45,5	23-43 35-47 37-50	4,3 2,8 3,1	0,17
RESISTENCIA PORTAL Ω v	A B C	11 34 48	0,016 0,014 0,016	0,0152 0,0097 0,0096	0,005-0,021 0,005-0,014 0,006-0,015	0,004 0,0019 0,009	0,34
FLUJO HEPÁTICO TOTAL ÍNDICE	A B C	11 34 48	19,5 30,3 29,5	18,1 25,09 30	11,4-21,5 26-34 24,3-35,5	2,2 1,9 2,7	0,002

TABLA 12. CAMBIOS HEMODINÁMICOS REGIONALES: ANÁLISIS DEL INCREMENTO EXPERIMENTADO DESPUÉS DE LA REPERFUSIÓN SEGÚN EL GRADO DE HEPATOPATÍA. A vs B vs C: (Test Kruskal-Wallis)

	Child-Pugh	n	Media R90-D1	Mediana R90-D1	IC al 95% Límites	Sign.
PRESIÓN PORTAL mmHg	A	11	-7,7	-8,5	-15,5-0,29	0,396
	B	34	-7,5	-6	-10,4 a -4,6	
	C	48	-9,6	-6	-9,6 a -10	
GRADIENTE PORTOCAVA mmHg	A	11	-9	-6,5	-22,9-4,9	0,19
	B	34	-8,6	-134,9	-12,7 a -4,6	
	C	48	-13	18,2	-15 a -10,3	
FLUJO PORTAL ml/min	A	11	341	326	12-671	0,001
	B	34	1375	1147	1050-1700	
	C	48	1328	1495	1094-1563	
FLUJO HEPÁTICO TOTAL ml/min	A	11	274	355	-96-645	0,005
	B	34	1305	1154	977-1633	
	C	48	1177	1270	907-1448	
FLUJO ARTERIAL ml/min	A	11	-67	-97	-207-72	0,7
	B	34	-62	0	-158-34	
	C	48	-98	-110	-187 a -9,6	
GASTO HEPÁTICO	A	11	7,7	4,2	-3,7-19,2	0,042
	B	34	22	21	15- 28,7	
	C	48	23	26	17-29,3	
RESISTENCIA PORTAL Ωv	A	11	-0,029	-0,020	-0,06 a 0,005	0,5
	B	34	-0,109	-0,047	-0,185 a -0,03	
	C	48	-0,111	-0,052	-0,22-0,002	
FLUJO HEPÁTICO TOTAL ÍNDICE	A	11	4,9	4,9	-0,3 – 10,28	0,001
	B	34	18,2	16,9	13,3-23,1	
	C	48	17,9	18,1	11,9-23,9	

Comentarios a los cambios hemodinámicos regionales en función del grado de hepatopatía.

En este apartado hemos comparado los valores de la hemodinamia regional obtenidos tras la reperfusión, en función del grado de hepatopatía (tabla 11) así como el incremento experimentado entre los valores nativos y al final de los 90 minutos (tabla 12).

La media de la **Presión Portal** a los 90 minutos fue de 14 mmHg en los pacientes pertenecientes al Grupo A mientras que en el resto fue de 15 y 19 mmHg para los grupos B y C respectivamente ($p=0,099$). En este caso no existen diferencias relevantes, únicamente cuando se analiza el grupo C individualmente, en cuyo caso la presión portal permaneció superior a la media (ver tabla 10).

Así la **Presión Portal** experimenta un descenso más marcado en el grupo de pacientes que pertenecen al grupo C y B como era de esperar: el incremento medio de presión fue de $-9,6$ mmHg en el grupo C y -7 mmHg en el B, vs al -5 en los pacientes Child A cuando se compara con los valores iniciales.

El **Gradiente Portocava** se redujo también en los diversos grupos de la clasificación de Child de forma gradual. Al final de los 90 minutos postreperusión, el GPC en los pacientes A fue de $4,4$ mmHg y de $6,8$ mmHg en los pacientes C; el grupo B tuvo un GPC de $2,1$, inferior a los anteriores (no significativo) debido a la existencia de diversos valores negativos, es decir pacientes en los cuales la presión portal fue menor que la PVC. En este apartado no fueron significativas las diferencias de los incrementos. En cuanto a las **Resistencias Portales**, no aparecieron diferencias entre los diversos grupos de pacientes, siendo similares al final de la reperusión.

Llama poderosamente la atención los registros obtenidos para los flujos portal y hepático total. El **Flujo Portal** en los pacientes Child A fue significativamente menor (1100 ml/min) respecto los pacientes B y C (1847 y 2056 ml/min), es decir que los pacientes con mayor grado de hepatopatía experimentaron un mayor incremento, superando incluso los valores considerados normales. En los pacientes Child C el incrementó medio del flujo portal fue próximo a 1300 ml/min, mientras que en el grupo A fue de casi 400 ml/min ($p=0,001$).

Igual sucedió con el **Flujo Hepático Total** y el **Flujo Hepático Total Índice**, donde las medias y los incrementos fueron gradualmente en aumento en los diferentes estadios de la clasificación de Child.

Las medidas referentes al **Flujo Arterial** no mostraron diferencias importantes en R90, a pesar de ser mayor en los pacientes Child A como era de esperar, dado el menor aporte de flujo portal (Buffer). No obstante los cambios experimentados a nivel del riego arterial no fueron significativos, hecho que apoya la hipótesis que la regulación del Flujo arterial no depende de las resistencias hepáticas.

Cuando analizamos las variaciones en el **Gasto Hepático**, estas fueron Child dependientes de forma significativa, objetivándose un incremento medio mayor en los pacientes BC con respecto al grupo A ($0,042$).

RESULTADOS: OBJETIVO 3

DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS HEMODINÁMICOS REGIONALES EN LOS PACIENTES DESPUÉS DE LA REPERFUSIÓN CON RESPECTO AL GRADO DE LESIÓN DE PRESERVACIÓN.

Para la realización de este apartado se han considerado todos los trasplantes realizados a excepción de los pacientes que recibieron PGE1. Los pacientes se han clasificado en dos grupos según la Lesión de Preservación (LP) que presentaron, esto es, Leve-Moderada vs Severa. El número total de pacientes fue finalmente 103. En este apartado el número de la muestra permite la aplicación de test paramétricos pues las variables siguieron una distribución normal.

TABLA 13. Comparación de las medias obtenidas en las fases R1 y R90. (t de Student para muestras independientes; media y desviación típica).

	Lesión Preservación Leve-Moderada (74)	Lesión Preservación Severa (29)	Significación
Flujo Hepático Total			
R1	1760 ± 708	1460 ± 752	0,077
R90	1929 ± 802	1484 ± 824	0,013
Flujo Hepático Total Índice			
R1	28,39 ± 11,8	26,55 ± 13,5	0,63
R90	27,33 ± 10,3	22,78 ± 10,3	0,39
Flujo Portal			
R1	1609 ± 683	1409 ± 725	0,22
R90	1746 ± 737	1302 ± 798	0,017
Flujo Arterial			
R1	141 ± 93	111 ± 86	0,6
R90	184 ± 87	172 ± 131	0,17
Gasto Hepático			
R1	47 ± 16,3	39 ± 16	0,19
R90	41 ± 25	33 ± 14	0,042
Presión Portal			
R1	18 ± 4,99	17 ± 5,6	0,4
R90	17 ± 5,8	16 ± 7,1	0,5
Resistencia Portal			
R1	0,0134 ± 0,007	0,0126 ± 0,008	0,59
R90	0,0126 ± 0,006	0,0127 ± 0,008	0,79

Comentarios a los valores obtenidos en la fase R90

En este apartado no se ha realizado el estudio multivariado porque las únicas variables con significación estadística son las derivadas del flujo portal, que equivale a decir que son dependientes de la misma. En la tabla 13 se expresa la comparación entre los valores medios (inter-sujeto) mientras que en la tabla 14 se analiza la variación experimentada entre R1 y R90 mediante el análisis de las varianzas para datos repetidos, es decir se compara el incremento y la significación intra-sujetos.

Cuando analizamos (t Student para muestras independientes) los datos obtenidos al final de la intervención, comparando los valores medios obtenidos para los grupos de Lesión de Preservación Leve-Moderada vs Severa, podemos comprobar como estos se comportaron de forma diferente.

La media del **Flujo Hepático Portal** en los pacientes con LP Leve-Moderada fue superior en R90 a la registrada para los pacientes con LP Severa: 1746 vs 1302 ml/min ($p = 0,012$) que supone una diferencia media de unos 448 ml/min; Estas diferencias ya se evidencian en R1, es decir a los 5-10 minutos de la reperfusión , de manera que se puede comprobar como los pacientes con un LP considerada severa no sólo tiene menos flujos inicialmente sino que se incrementa a lo largo de la intervención.

Por otro lado, la media de **Flujo Arterial** fue similar en ambos grupos, que una vez más confirma el hecho que la regulación del aporte arterial es sistémica y no sinusoidal. Como era de suponer, la media del **Flujo Hepático Total** fue también significativamente superior en R90 en los pacientes con LP Leve-Moderada, 1929 vs 1484 ml/min ($p = 0,013$). Este hecho también se puso de manifiesto en las fases iniciales de la reperfusión, R1, mostrando incluso un descenso neto con el transcurso del tiempo.

El **Gasto Hepático** que se objetivó en los pacientes con LP Severa se mostró significativamente menor, con un valor medio de 33 vs 41 ($p = 0,048$), hecho que traduce en definitiva un mayor aporte de sangre a los injerto con menor LP.

La **Presión Portal** no registró diferencias significativas en ambos grupos ni tampoco la **Resistencia Portal**, la cual presentó valores similares en R1 para los dos grupos, tanto en los pacientes con LP leve-moderada con severa; en R90 tampoco se aprecia diferenciación entre ambos grupos, a pesar de los valores del flujo portal.

Llama la atención la no traducción, en términos de significación estadística, de estas variaciones en la **Resistencia Portal**, que conceptualmente debería ser el responsable de los cambios en los registros hemodinámicos.

Estos resultados ponen de manifiesto que el hígado se comporta hemodinámicamente de forma diferente en función del grado de lesión de preservación, estos es, del grado de desestructuración sinusoidal que presenta. ^(100, 101, 102)

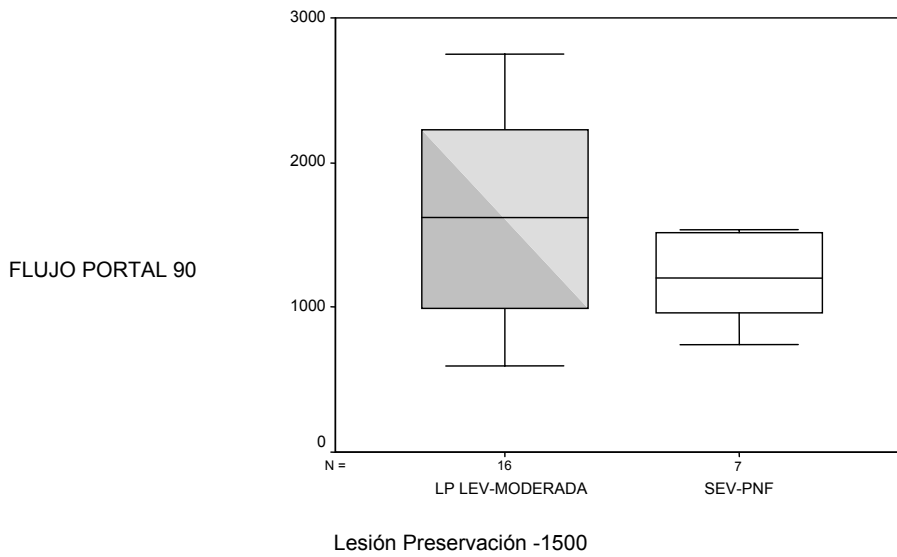


Diagrama de caja.

TABLA 14. Cambios hemodinámicos en función del grado de Lesión de Preservación.
Análisis de las varianzas para medidas repetidas.

	n	R1	R90	Significación Intra-sujeto
Flujo Hepático Total				
Lesión Preservación Leve-Mod	74	1760 ± 708	1929 ± 802	0,066
Lesión Preservación Severa	29	1460 ± 752	1484 ± 824	
Índice Flujo hepático Total				
Lesión Preservación Leve-Mod	74	28,39 ± 11,8	27,33 ± 10,3	0,35
Lesión Preservación Severa	29	26,55 ± 13,5	22,78 ± 10,3	
Flujo Portal				
Lesión Preservación Leve-Mod	74	1609± 683	1746± 737	0,065
Lesión Preservación Severa	29	1409 ± 725	1302 ± 798	
Flujo Arterial				
Lesión Preservación Leve-Mod.	74	141± 93	184± 87	0,49
Lesión Preservación Severa	29	111 ± 86	172 ± 131	
Gasto Hepático				
Lesión Preservación Leve-Mod.	74	47 ± 16,3	41 ± 25	0,18
Lesión Preservación Severa	29	39 ± 16	33 ± 14	
Presión Portal				
Lesión Preservación Leve-Mod.	74	18 ± 4,99	17 ± 5,8	0,7
Lesión Preservación Severa	29	17 ± 5,6	16 ± 7,1	
Resistencia Portal				
Lesión Preservación Leve-Mod.	74	0,0134 ± 0,007	0,0126 ± 0,006	0,96
Lesión Preservación Severa	29	0,0126 ± 0,008	0,0127 ± 0,008	

Comentarios a las variaciones hemodinámicas en función del grado de Lesión de Preservación

En la tabla 14 se expresan los valores obtenidos mediante el análisis de varianza, es decir no solo se comparan los valores medios sino el incremento experimentado y si las diferencias son atribuibles al efecto de la variable Lesión de Preservación (prueba de los efectos intra-sujetos) .

La media del **Flujo Hepático Total** experimentó un incremento más notable en los pacientes con LIR leve-Moderada, hecho que se puede atribuir a la diferente lesión de preservación con una con una significación del 0,066.

Nuevamente si analizamos el origen de estas diferencias, aparece el **flujo portal** como exponente de este diferente comportamiento: mientras que en el grupo de LP leve-moderada el incremento es de casi 200 ml, en los pacientes con una LP severa el incremento es negativo, con una disminución media de unos 100ml. Este comportamiento se puede atribuir a la lesión de preservación con una p del 0,065.

Estas diferencias no se apreciaron en el comportamiento del **flujo arterial**.

En el **Flujo Hepático Total Índice** podemos observar como se incrementa inicialmente en ambos grupos de forma similar, pero posteriormente desciende en los pacientes con LP severa, a pesar de no adquirir significación.

Cuando se analiza el denominado **Gasto Hepático**, los resultados son similares a los obtenidos para el flujo portal, de manera que aquellos pacientes que desarrollaron una LIR severa obtuvieron un menor GH ya inicialmente (R1) y además mostró un descenso posterior importante.

En cuanto a la **Presión Portal** tampoco se registraron variaciones significativas al comparar ambos grupos.

En vista de los hallazgos, uno se plantea si existe algún valor que nos permita catalogar un flujo portal como indicador de lesión de preservación severa. Para ello se ha realizado una curva ROC (área bajo la curva de 0,71)

Interpretando las coordenadas se pudo ver como el valor 1400 ml/min presentaba una sensibilidad del 70% y una especificidad también del 70%. De todas maneras, tal y como se puede ver en el diagrama de caja, existe una cantidad importante de valores que se sobreponen en ambos grupos.

Figura 1. Flujo Portal.

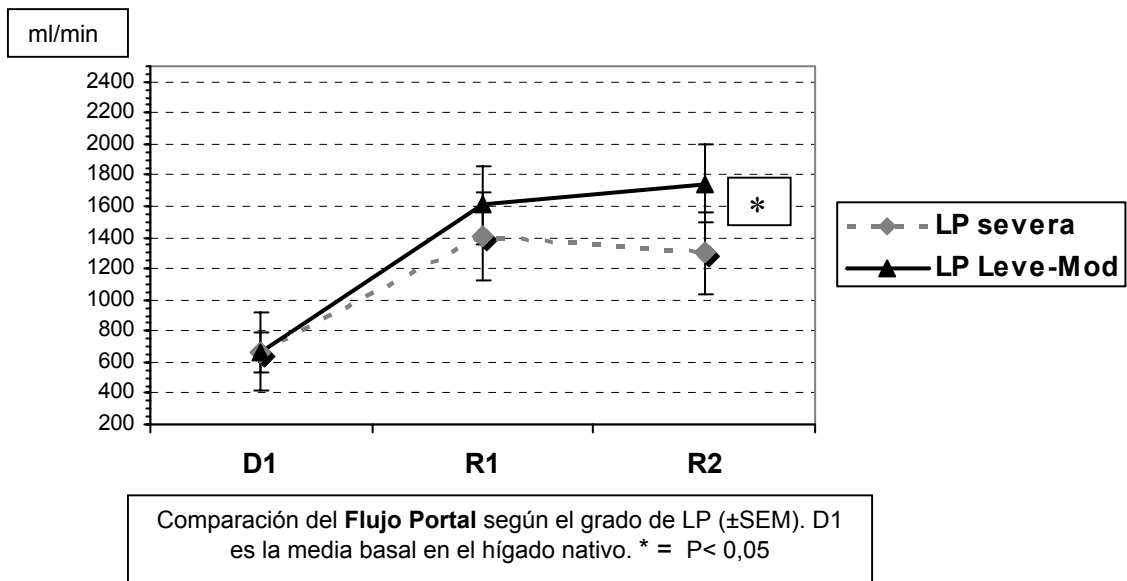


Figura 2. Flujo Hepático Total.

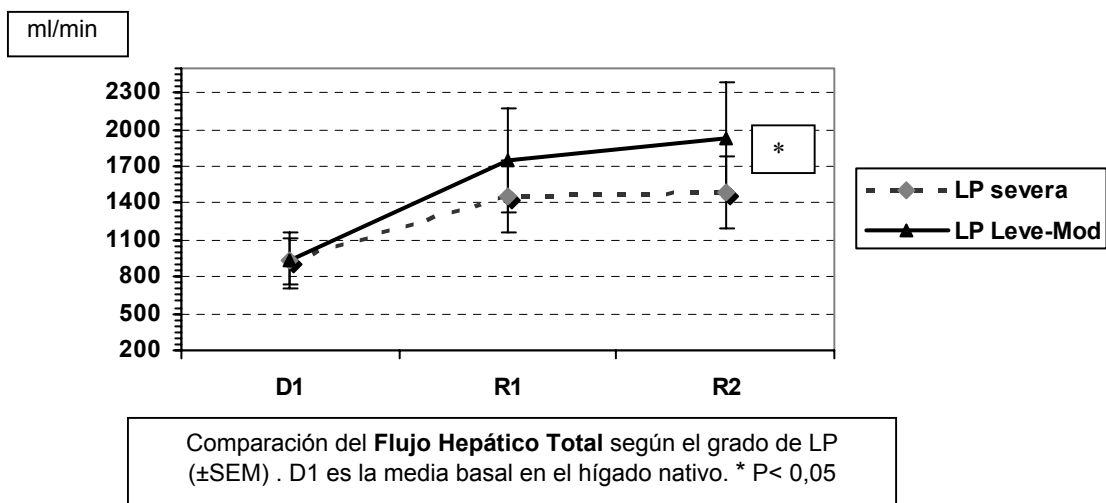


Figura 3. Flujo Arterial.

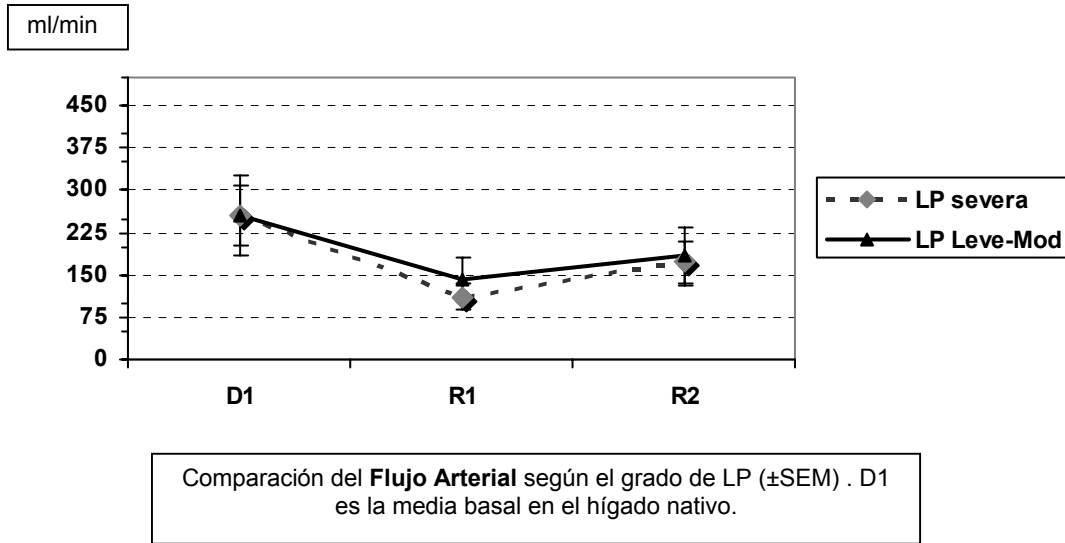


Figura 4. Gasto Hepático.

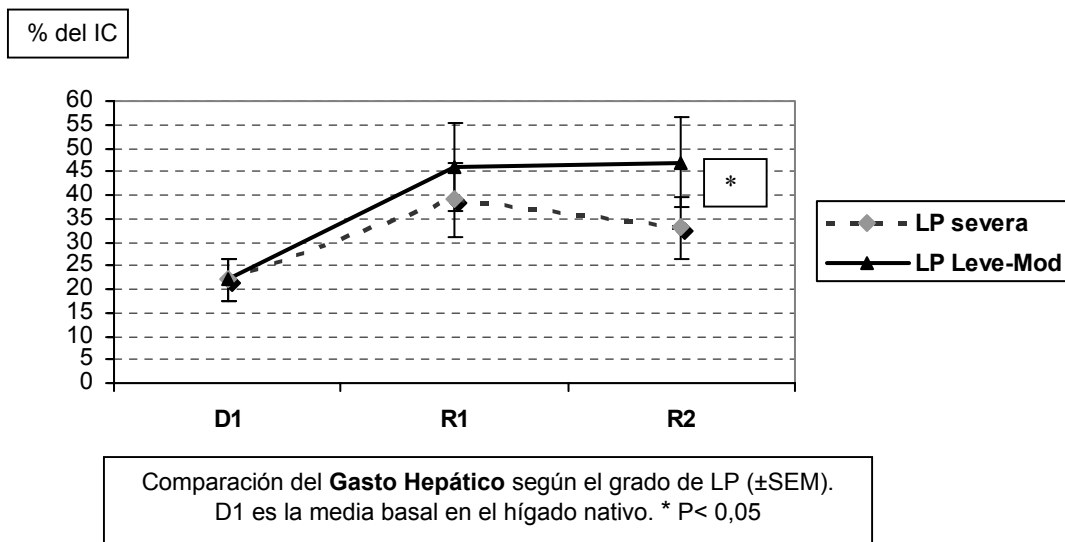


Figura 5. Índice del Flujo Hepático total.

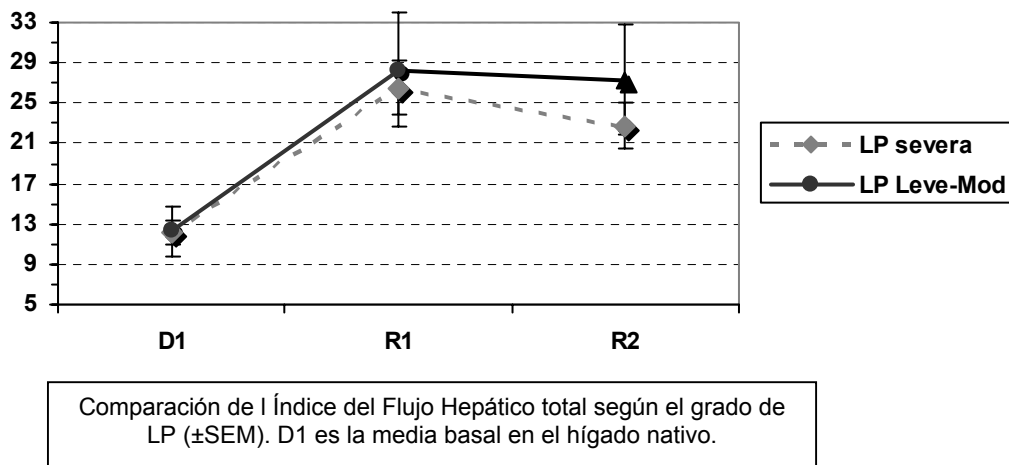


Figura 6. Presión Portal.

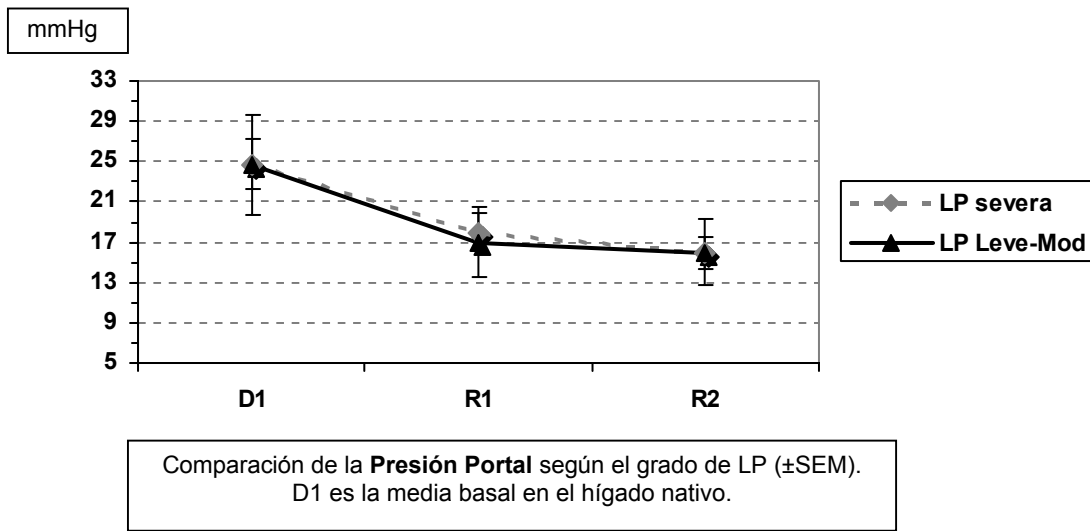
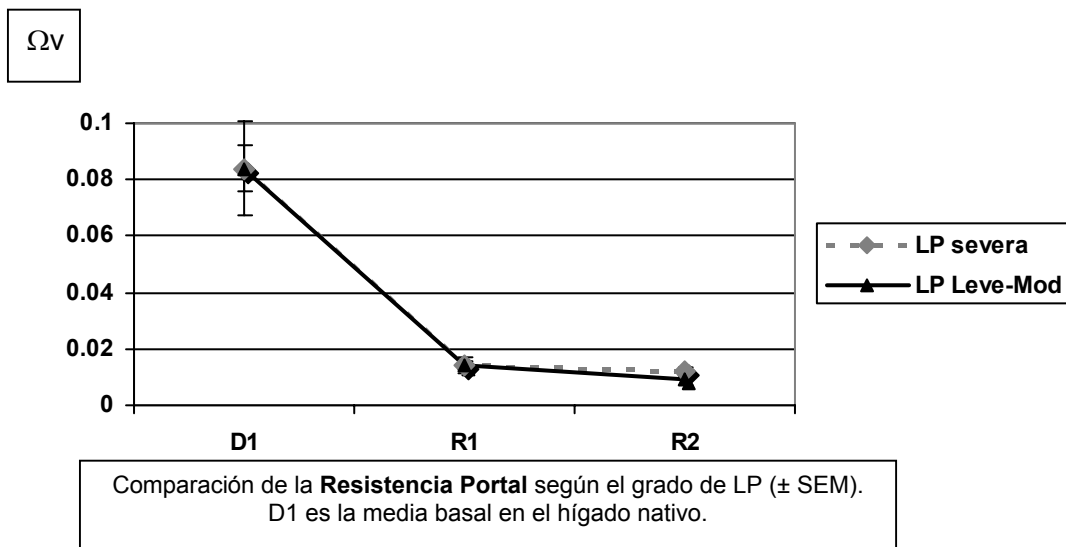


Figura 7. Resistencia Portal.



RESULTADOS: OBJETIVO 4

ESTUDIO DEL EFECTO DE LA PROSTAGLANDINA E1 ADMINISTRADA POR VÍA INTRAPORTAL EN LA FASE INMEDIATA DE REVASCULARIZACIÓN DEL INJERTO.

4.1.- HOMOGENEIZACIÓN DE LA SERIE

4.2.- TOLERANCIA HEMODINÁMICA A LA PERFUSIÓN DE PGE1 POR VÍA INTRAPORTAL. EFECTO SISTÉMICO (n=79).

4.3.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA ADMINISTRACIÓN DE PGE1 SEGÚN INTENCIÓN DE TRATAMIENTO. EFECTO REGIONAL(n=79).

4.4.- ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN EN PACIENTES PERTENECIENTES A GRUPOS DE RIESGO A PRESENTAR LP MODERADA-SEVERA (n=43).

4.5.- ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON PGE1: TRADUCCIÓN CLÍNICA.

En este estudio se analizarán un conjunto de 90 pacientes a los cuales mediante aleatorización se les administró PGE1 por vía intraportal con el objetivo de comprobar en primer lugar su tolerancia hemodinámica y en segundo lugar objetivar su acción sobre la lesión preservación. Todos los pacientes fueron tratados posteriormente en la UCI mediante la perfusión endovenosa de PGE1 durante un intervalo de 4 o 5 días, con excepción de aquellos pacientes que presentaron inestabilidad hemodinámica (dosis: 500 µgrs de PGE1 en 50 cc SF a 4-2 ml/h). En este grupo únicamente se incluyeron pacientes con trasplante hepático completo y ortotópico, realizados entre Enero del 1998 y Julio del 2000, desestimando otro tipo de trasplantes que se realizaron en este período, como son retrasplantes (7), trasplante auxiliar heterotópico (1), trasplantes dominó (1).

Del total de 90 pacientes se decidió administrar o no de forma aleatorizada PGE1 por vía intraportal mediante un catéter introducido por una colateral venosa de la raíz del mesenterio (insinuado hasta el tronco portal). Previamente se informó al CEIC y se solicitó el consentimiento informado al paciente. De la aleatorización, se formaron 2

grupos de 45 pacientes cada uno, que recibieron PGE1 por vía Intraportal vs grupo control.

En estos dos grupos teóricos, se perdieron los siguientes pacientes para su inclusión final en el estudio:

Pacientes excluidos de la aleatorización (Problemas técnicos intraoperatorios): 11

No disponibilidad de medición de flujos.....9 ocasiones.

Imposibilidad para cateterizar colateral.....2 ocasiones.

ALEATORIZACIÓN INICIAL 90:

INCLUIDOS 79. EXCLUIDOS 11

4.1.- HOMOGENEICIDAD DE AMBOS GRUPOS:

A pesar de la aleatorización de ambos grupos, conviene analizar los principales parámetros que definen la demografía del receptor, donante e intervención, con el fin de descartar posibles sesgos con respecto a la formación de los dos grupos a comparar.

Tabla 15. Datos del Receptor

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	Control (42)	PGE1 (37)	
	media	media	Significación
DÍAS EN LISTA	49,79 ± 30	50,49 ± 34	NS
SEXO			
M	73 %	56 %	NS
F	26 %	43 %	
EDAD MEDIA	53,5 ± 9	56,1 ± 10	NS
CLASIFICACIÓN CHILD-PUGH			
A	2,4%	10,8%	NS
B	35,7%	35,1%	
C	61,9%	54,1%	
UNOS			
I (urgencia 0)	-	-	NS
II (paciente en la UCI)	-	-	
III (paciente ingresado)	4,9% (2)	8,1% (3)	
IV (paciente en casa)	95,1% (40)	91,2% (34)	
PACIENTES CON DIÁLISIS	7,3% (3)	2,7% (1)	NS
PACIENTES CON SD. HEPATORRENAL	14% (6)	8,1% (3)	NS
PACIENTES CON CREATININA ≥ 1,5 mgr/dl	14,6% (6)	5,4 % (2)	NS
BILIRRUBINA TOTAL mgr/dl	3,53 ± 2,1	3,52 ± 3,7	NS
CREATININA mgr/dl	1,23 ± 1,3	1,02 ± 0,5	NS
ALBÚMINA mgr/dl	2,7 ± 0,66	3,0 ± 0,75	NS
TIEMPO QUICK	59% ± 19	60% ± 18	NS
DIAGNÓSTICO			
POSTNECRÓTICA	59%	67%	NS
TUMOR	31%	29%	
COLESTÁTICA	4,8%	-	
OTRAS	4,8 %	2,6 %	

Comentarios de los datos referentes a las características del receptor.

Los pacientes incluidos en ambos grupos no presentaron diferencias significativas en cuanto a los principales parámetros referentes al receptor. Así la edad media fue parecida, discretamente superior en el grupo de pacientes que recibió PGE1 (56,1 años) y los días de espera fueron igualmente similares. En cuanto al estado preoperatorio del paciente, si se utiliza la clasificación de la *United Network for Organ Sharing*, se puede comprobar como la gran mayoría de los pacientes incluidos en este estudio se hallaban en casa en el momento de la realización del trasplante, estando únicamente un 4,9 y un 8% de los pacientes respectivamente ingresados en el hospital (sin significación). En esta serie ningún paciente se hallaba en la UCI. En cuanto a la clasificación funcional de su hepatopatía, la distribución en los estadios A, B y C de Child-Pugh no mostró diferencias significativas a pesar que el grupo de pacientes en estadio C fue mayor en los pacientes que no recibieron PGE1 (62% vs 54%). Las cifras de Albúmina, Bilirrubina Total y Tiempo de Quick fueron similares en los dos grupos.

Uno de los factores más determinantes de morbilidad postrasplante es la función renal y es por ello que se ha analizado en profundidad. La cifra media de creatinina fue parecida en los dos brazos del estudio; no obstante, el porcentaje de pacientes con una cifra de creatinina superior a 1,5 mgr/dl fue mayor en los pacientes que no recibieron PGE1 (14,6% vs 5,4%) al igual que el número de pacientes con Sd. hepatorenal (14% vs 8,1%), aunque sin adquirir significación estadística.

Tabla 16. Datos del Donante.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	Control (42)	PGE1 (37)	
	media	media	significación
EDAD MEDIA	48,56 ± 18	44,09 ± 15	NS
EDAD > 60 AÑOS	23%	11%	NS
DIAS UCI DONANTE	3,15 ± 3,3 días	3,83 ± 4,9 días	NS
ALBÚMINA DONANTE mg/dl	3,09 ± 0,95	3,09 ± 0,95	NS
ETIOLOGÍA MUERTE CEREBRAL			
TCE	%	%	NS
AVC	%	%	
GOT DONANTE UI/L	41 ± 59	49 ± 37	NS
GPT DONANTE UI/L	31 ± 29	38 ± 39	NS
SODIO DONANTE mg/dl	145 ± 7,4	148 ± 7,7	NS
TIEMPO DE PRESERVACIÓN min	484 ± 91	484 ± 104	NS
TIEMPO PRESERVACIÓN > 10 HORAS	9,8% (4/42)	16% (6/37)	NS
ASPECTO MACROSCÓPICO DEL HÍGADO			
Excelente	26,2 %	25 %	NS
Bueno	61,9 %	66,9 %	
Regular	11 %	8,3 %	
ESTEATOSIS HEPÁTICA			
No	54,7%(23)	45,9%(17)	0,095
Leve	26% (11)	43,2% (16)	
Moderada	11,9%(5)	10,8 %(4)	
Severa (>33%)	7,3% (3)	-	

Comentarios a los datos referentes a las características del donante.

Si analizamos los datos referentes al donante, tampoco encontramos variables que difieran de forma significativa. La edad media de los donantes fue discretamente menor (44 años vs 48 años) en los pacientes que recibieron PGE1, al igual que el porcentaje de donantes con edad superior a los 60 años, aunque sin significación. Los días de ingreso en la UCI fueron similares para ambos grupos. El tiempo de preservación fue de 484 minutos para los dos grupos. El sodio plasmático fue de 145 meq/dl en el grupo de pacientes control vs 148 meq/dl en los pacientes que recibieron PGE1 (ns).

En cuanto al aspecto del hígado, a pesar de ser un parámetro extremadamente subjetivo, sigue siendo el factor decisivo para la aceptación del órgano. Los porcentajes (aspecto excelente, bueno o regular) fueron similares en ambos grupos, quizá destacar que hasta en una 80% de los casos en ambos grupos, el hígado fue considerado bueno o regular. Los datos correspondientes al grado de esteatosis (obtenidos mediante el estudio anatomopatológico diferido de la biopsia rutinaria que se realiza al finalizar la intervención) nos permitieron clasificar el grado de esteatosis en leve, moderada o severa.

La incidencia de los diversos grados de esteatosis fue similar en ambos grupos, a excepción de la esteatosis severa (>33%) que los tres casos objetivados se dieron en el grupo de pacientes que no recibieron la perfusión de PGE1, con una significación de 0,095.

Tabla 17. Datos de la Intervención.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	Control (42)	PGE1 (37)	
	media	media	significación
DURACIÓN INTERVENCIÓN	349 ± 65	347 ± 48	NS
DURACIÓN FASE ANHEPÁTICA	62 ± 13 min	62 ± 27 min	NS
PRESERVACIÓN DE VCI	100%	100%	
TRASFUSIÓN CCHH	6,5 unidades	5,8 unidades	NS
TRASFUSIÓN PFC	7,1 unidades	4,8 unidades	NS
TRASFUSIÓN CCHH > 10 UNIDADES	8%	8%	NS
ADMINISTRACIÓN DE DOPAMINA	26% (11/42)	32% (12/37)	NS
ADMINISTRACIÓN DE DOBUTAMINA	23% (10/42)	27% (10/37)	NS
ADMINISTRACIÓN DE NORADRENALINA	4,7% (2/42)	5,4% (2/37)	NS
ADMINISTRACIÓN DE ADRENALINA	19% (8/42)	24% (9/37)	NS

Comentarios a los datos referentes a las características de la intervención.

Existe homogeneidad en ambos grupos al comparar las variables dependientes de la intervención. La duración media de la misma fue similar, así como el intervalo comprendido en la fase anhepática, donde la técnica usada fue la misma (Piggy-back en todos los casos).

La necesidad de hemoderivados durante la intervención fue parecida en ambos grupos, de manera que la dificultad técnica se puede considerar igualmente comparable.

Se ha comparado la necesidad de drogas vasoactivas en ambos grupos con el objetivo de valorar por un lado si la intervención fue comparable en los diferentes grupos y por otro para intentar correlacionar la perfusión de PGE1 con estas drogas.

Así pues, se puede concluir que ambos grupos, los que recibieron PGE1 por vía intraportal y los del grupo control, no presentaron diferencias significativas en cuanto a las principales características del donante, receptor e intervención quirúrgica. Son por lo tanto grupos homogéneos y comparables. Destacar únicamente una mayor incidencia de esteatosis severa en el grupo control que no alcanzó significación estadística.

4.2.- Tolerancia hemodinámica a la perfusión de PGE1 por vía intraportal. Efecto sistémico. Tabla 18. Análisis de varianzas para medidas repetidas.

		Control (42)	PGE1 (37)	Significación
Índice Cardíaco (L/min/m ²)	D1	4,41 ± 1,71	4,70 ± 1,62	NS
	R1	4,36 ± 1,71	3,92 ± 1,22	NS
	90	4,84 ± 1,72	4,47 ± 1,20	NS
	120	4,98 ± 2,20	4,87 ± 1,77	NS
Análisis de varianza para muestras repetidas: efecto Intra -sujeto: 0,63				
Presión Venosa Central (mmHg)	D1	8,62 ± 3,2	8,71 ± 3,3	NS
	R1	11,5 ± 4,2	9,7 ± 3,1	NS
	90	10,7 ± 3,8	10,2 ± 3,9	NS
	120	12,06 ± 3,4	11,3 ± 2,5	NS
Análisis de varianza para muestras repetidas: efecto Intra -sujeto: 0,54				
Presión Arterial Media (mmHg)	D1	69,2 ± 16,2	70,5 ± 16,2	NS
	R1	63,2 ± 16,2	59,7 ± 19,2	NS
	90	68,3 ± 18,1	67,0 ± 18,0	NS
	120	73,2 ± 18,5	74,9 ± 15,10	NS
Análisis de varianza para muestras repetidas: efecto Intra -sujeto: 0,9				
Tensión Arterial Sistólica (mmHg)	D1	106 ± 24	107 ± 25	NS
	R1	92 ± 28	85 ± 24	NS
	90	110 ± 31	103 ± 24	NS
	120	114 ± 33	112 ± 21	NS
Análisis de varianza para muestras repetidas: efecto Intra -sujeto: 0,52				
Tensión Arterial Diastólica (mmHg)	D1	52 ± 12	50 ± 13	NS
	R1	46 ± 12	42 ± 12	NS
	90	49 ± 14	54 ± 9	NS
	120	49 ± 18	54 ± 12	NS
Análisis de varianza para muestras repetidas: efecto Intra -sujeto: 0,7				
IVS ml/b/m²	D1	49 ± 21	52 ± 16	0,09
	R1	43 ± 20	39 ± 11	NS
	90	59 ± 30	57 ± 29	NS
	120	46 ± 20	44 ± 19	NS
Análisis de varianza para muestras repetidas: efecto Intra -sujeto:				
IRVS dn-s-m²/cm⁵	D1	1271 ± 745	1321 ± 16,2	NS
	R1	917,1 ± 416	1131 ± 483	NS
	90	1046 ± 458	937 ± 421	NS
	120	1171 ± 401	1218 ± 396	NS
Análisis de varianza para muestras repetidas: efecto Intra -sujeto: 0,92				
ITSVD g-m/m²/b	D1	4,7 ± 3,2	5,3 ± 3,4	NS
	R1	6,8 ± 3,9	4,1 ± 2,12	NS
	90	8,44 ± 3,32	6,75 ± 3,41	NS
	120	7,07 ± 2,72	6,16 ± 3,92	NS
Análisis de varianza para muestras repetidas: efecto Intra -sujeto: 0,6				
ITSVI g-m/m²/b	D1	34,2 ± 25,1	41,2 ± 20,6	0,09
	R1	30,1 ± 15,8	25,7 ± 15,8	NS
	90	48,2 ± 14,7	35,1 ± 10,2	NS
	120	44,6 ± 10,7	43,5 ± 23,6	NS
Análisis de varianza para muestras repetidas: efecto Intra -sujeto: 0,33				
MPAP (mmHg)	D1	15,3 ± 5,2	16,7 ± 4,2	NS
	R1	21,4 ± 5,4	17,6 ± 5,4	NS
	90	20,6 ± 5,1	19,8 ± 4,4	NS
	120	21,6 ± 5,2	20,7 ± 4,5	NS
Análisis de varianza para muestras repetidas: efecto Intra -sujeto: 0,06				
IRVP dn-s-m²/cm⁵	D1	139,5 ± 94,2	108,6 ± 30,2	0,09
	R1	131,7 ± 103,0	103,7 ± 74,9	NS
	90	95,4 ± 46,6	95,4 ± 46,3	NS
	120	116,7 ± 62,8	124,9 ± 63,3	NS
Análisis de varianza para muestras repetidas: efecto Intra -sujeto: 0,5				inter-sujeto

TABLA 18: T-test para muestras independientes (variación **Intra-sujeto**) y Análisis de varianzas para muestras repetidas (variación **Inter-sujetos o efecto atribuible al fármaco**)

PVC: presión venosa central; PAM: presión arterial media; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas; IVS: índice de volumen sistólico; IRVP: índice resistencia venosas pulmonares; ITVSD: índice trabajo sistólico ventricular derecho; ITVSI: índice trabajo sistólico ventricular izquierdo; PAPM: presión arterial pulmonar media.

Comentarios a la tolerancia hemodinámica de la perfusión de PGE1 por vía intraportal: efecto sistémico.

En este apartado se han aplicado los test paramétricos, pues, los datos siguieron una distribución normal. La tabla expresa los resultados en términos significación inter-sujeto (que equivale a la comparación de las medias) y en términos de comparación Intra-sujeto o lo que es lo mismo el efecto atribuible al fármaco.

Uno de los principales inconvenientes de la administración de PGE por vía sistémica es su efecto sobre la hemodinamia, especialmente el efecto vasodilatador (disminución de la RVSI) que pueden contraindicar su administración en aquellos pacientes con labilidad HMDC, que por otro lado pueden ser aquellos pacientes que más podrían necesitar los efectos de la misma.

En este apartado se puede observar como la PGE1 se pudo perfundir directamente por vía portal precisamente en el momento de revascularizar el injerto sin apreciar efectos adversos. De hecho, no se interrumpió su perfusión en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio.

Previamente se han comparado todos los parámetros en la fase D1 con el fin de ver si existía algún sesgo entre ambos grupos. Al comparar los respectivos parámetros en D1, llama la atención como el IRVP fue inferior en el grupo de pacientes control (ns) a pesar de ser la presión pulmonar y el ITVSD similares.

El **Índice cardíaco** no mostró diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes, a pesar de ser inicialmente inferior en R1 cuando se perfundió PGE1, 3.9 vs 4.36 ml/min/m² (no significación); posteriormente ambos registros tienden a los mismos valores. En cuanto al **Índice de Resistencias Vasculares Sistémicas** (IRVS) destacar que en R90 fueron de 1046 en el grupo control vs 937 dn.s.m².cm⁵ en el grupo de PGE1 (no significación). Tanto las variaciones del IC como del IRVS no fueron diferentes en función o no de la aplicación de PGE1 como se desprende de la tabla, es decir del análisis de las diferencias entre sujetos. Recordar (tabla 7) que las resistencias vasculares sistémicas al final de los 90 minutos fue de 1028 para el conjunto del a población estudiada.

Por lo tanto, el IC como el IRVS no se vieron afectados por la administración de PGE1, hecho que sin duda confirma nuestra hipótesis referente a la tolerancia de su administración por vía intraportal: la perfusión de la misma no tuvo efecto vasodilatador a nivel periférico. Los valores referentes al **Volumen Sistólico Índice** mostraron diferencias entre los dos grupos.

Cuando se analizan las cifras de tensión arterial, mediante **Tensión Arterial Media**, **Tensión Arterial Sistólica** y **Diastólica**, los registros obtenidos fueron similares para los dos grupos de pacientes en todas las fases.

Tampoco en los parámetros referentes a la circulación pulmonar se evidenciaron cambios significativos: la **PAPM** y las **IRVP** fueron similares, hecho que sugiere un primer metabolismo local intrahepático ⁽¹⁰³⁾ pues está demostrado que cuando la PGE1 se administra por vía sistémica ejerce un efecto vasodilatador sobre el territorio pulmonar ^(73, 74, 75)

Figura 8. Índice Cardíaco. (L/min/m²)

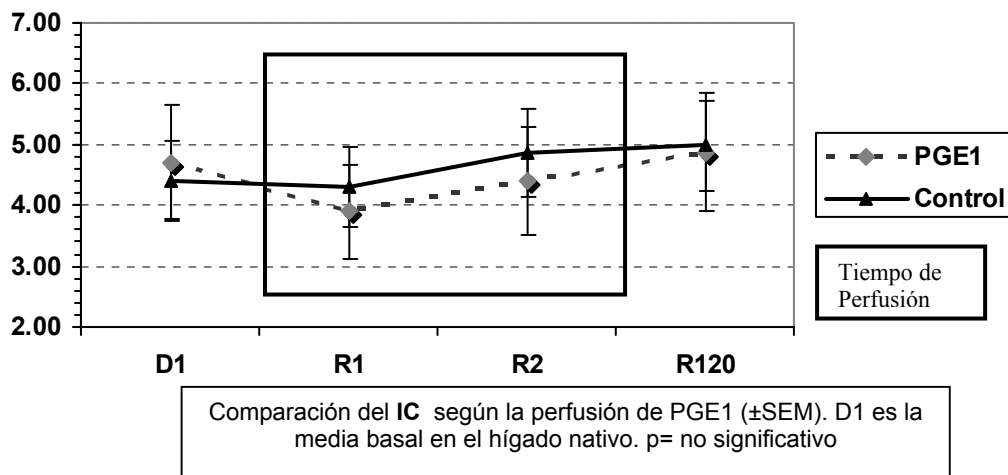


Figura 9. Índice de Resistencia Vascular Sistémica (dn-s-m²/cm⁵)

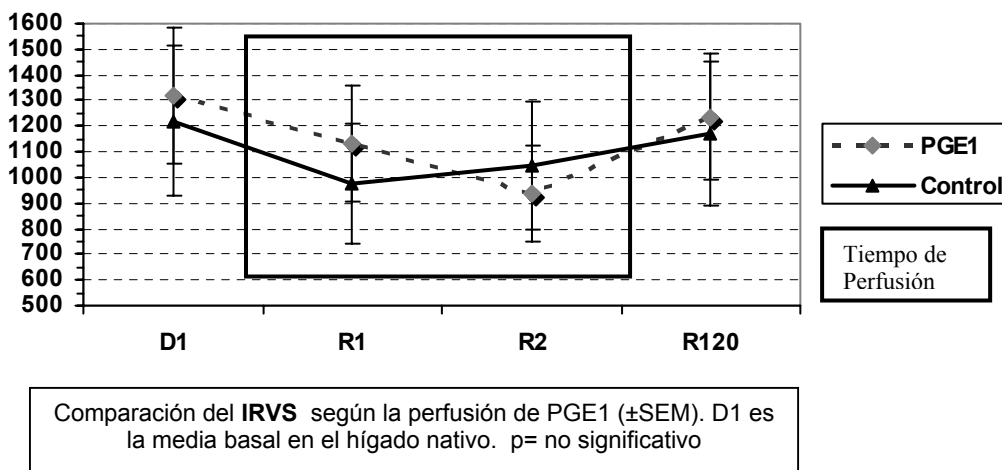
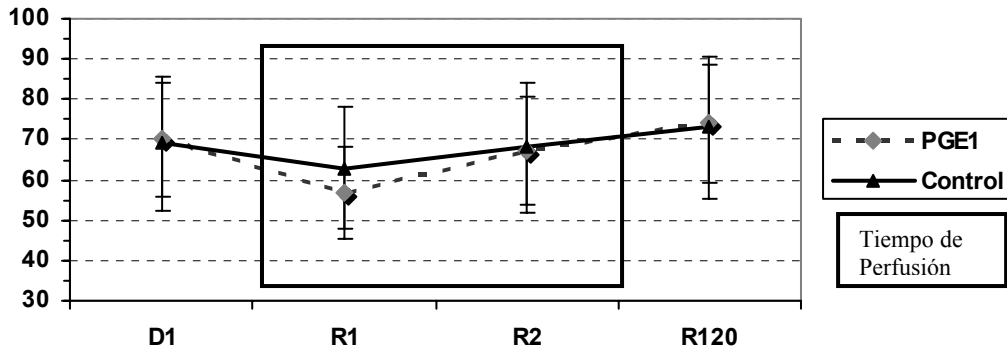
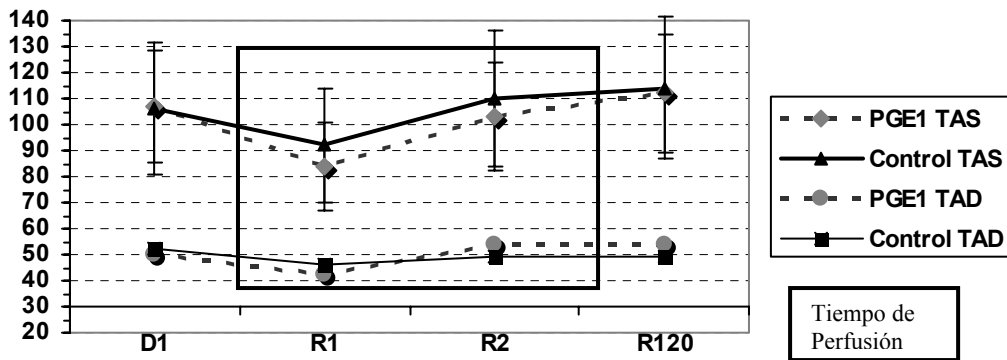


Figura 10. Presión Arterial Media. (mmHg)



Comparación del **PAM** según la perfusión de PGE1 (\pm SEM). D1 es la media basal en el hígado nativo. p= no significativo

Figura 11. Tensión Arterial Sistólica y Diastólica.(mmHg)



Comparación de la **TAS y TAD** según la perfusión de PGE1 (\pm SEM). D1 es la media basal en el hígado nativo. p= no significativo

4.3.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA ADMINISTRACIÓN DE PGE1. EFECTO REGIONAL

Tabla 19. Comparación de valores medios a R1 y R90.

(T-Student; media \pm desviación típ.)

	Control (42)	PGE1 (37)	Significación
Flujo Hepático Total (L/min)			
D1	862 \pm 559	1090 \pm 634	NS
R1	1874 \pm 861	1841 \pm 936	NS
R90	2080 \pm 875	2086 \pm 835	NS
Índice FHT			
D1	12,5 \pm 7,7	15 \pm 9	NS
R1	28,7 \pm 14	33,2 \pm 22	NS
R90	29,8 \pm 15	30,5 \pm 13	NS
Flujo Portal (ml/min)			
D1	650 \pm 552	820 \pm 588	0,07
R1	1747 \pm 848	1727 \pm 919	NS
R90	1982 \pm 859	1906 \pm 795	NS
Flujo Arterial (ml/min)			
D1	250 \pm 187	215 \pm 588	NS
R1	127 \pm 85	112 \pm 71	NS
R90	189 \pm 98	168 \pm 98	NS
Presión Portal (mmHg)			
D1	26,0 \pm 4,3	23,9 \pm 5,2	0,095
R1	18,8 \pm 4,3	18,7 \pm 5,2	NS
R90	18,6 \pm 4,4	16,3 \pm 4,4	NS
Resistencia Portal ml/b/m2			
D1	0,077 \pm 0,001	0,075 \pm 0,03	NS
R1	0,0324 \pm 0,09	0,0143 \pm 0,01	NS
R90	0,0171 \pm 0,007	0,0078 \pm 0,004	0,012
Gasto Hepático (%)			
D1	23 \pm 1,46	24 \pm 1,26	NS
R1	46 \pm 2,1	51 \pm 3,6	NS
R90	42,1 \pm 1,68	45,1 \pm 1,68	NS

Tabla 20. Análisis de la varianza para muestras repetidas.
(Media \pm desviación típ.)

	FHT D1(ml/min)	FHT R1	FHT R90	Significación
PGE1 (n=37)	1090 \pm 634	1841 \pm 936	2086 \pm 835	0,4
Control (n=42)	862 \pm 559	1874 \pm 861	2080 \pm 875	
	FP D1 (ml/min)	FP R1	FP 90	
PGE1 (n=37)	820 \pm 588	1727 \pm 919	1906 \pm 795	0,5
Control (n=42)	650 \pm 552	1747 \pm 848	1982 \pm 859	
	FA D1 (ml/min)	FA R1	FAR 90	
PGE1 (n=37)	215 \pm 588	112 \pm 71	168 \pm 98	0,3
Control (n=42)	250 \pm 187	127 \pm 85	189 \pm 98	
	PP D1(mmHg)	PP R1	PP R90	
PGE1 (n=37)	23,9 \pm 5,2	18,7 \pm 5,2	16,3 \pm 4,4	0,28
Control (n=42)	26,0 \pm 4,3	18,8 \pm 4,3	18,6 \pm 4,4	
	RP D1 (Ωv)	RP R1	RP R90	
PGE1 (n=37)	0,075 \pm 0,03	0,0143 \pm 0,01	0,0078 \pm 0,004	0,048
Control (n=42)	0,077 \pm 0,001	0,0324 \pm 0,09	0,0171 \pm 0,007	
	GH D1	GH R1	GH R90	
PGE1 (n=37)	24 \pm 1,26	51 \pm 3,6	45,1 \pm 1,68	0,27
Control (n=42)	23 \pm 1,46	46 \pm 2,1	42,1 \pm 1,68	

FHT: flujo hepático total; FP: flujo portal; FA: flujo arterial; PP: presión portal; RP: resistencia portal; GH: gasto hepático.

Comentarios al análisis descriptivo de la administración de PGE1 según intención de tratamiento

Se han aplicado los test paramétricos para el análisis de estas variables. Los datos referentes al análisis de las posibles diferencias en la hemodinámica regional según intención de tratamiento, se hallan en las tablas 19 y 20. Establecer diferencias mediante este análisis es muy difícil, pues el proceso del trasplante y la LP son muy complejos y dependen de muchas variables.

Inicialmente en la tabla 19 se han comparado los valores en D1 (hígado nativo) para verificar una vez más si existían diferencias entre los dos grupos. En este apartado

destaca la diferencia que existió entre el flujo portal en D1 al comparar los dos grupos (820 ml/min vs 650 ml/min en el control), que si bien no fue significativa, llama la atención. Teniendo en cuenta que el flujo portal no resultó correlacionarse en nuestro estudio con el grado de hepatopatía y que el resto de parámetros demográficos fueron similares, no creemos que este dato sea el resultado de ningún sesgo. Otro parámetro relevante, fue la Presión Portal en D1, que resultó ser superior en el grupo de pacientes control (26 mmHg) aunque sin significación. Este dato si que se correlacionó con el grado de hepatopatía de la clasificación de Child (ver resultado 2.2.1); no obstante el resto de parámetros demográficos son similares y la administración aleatorizada, de manera que no pensamos que invalide el análisis posterior.

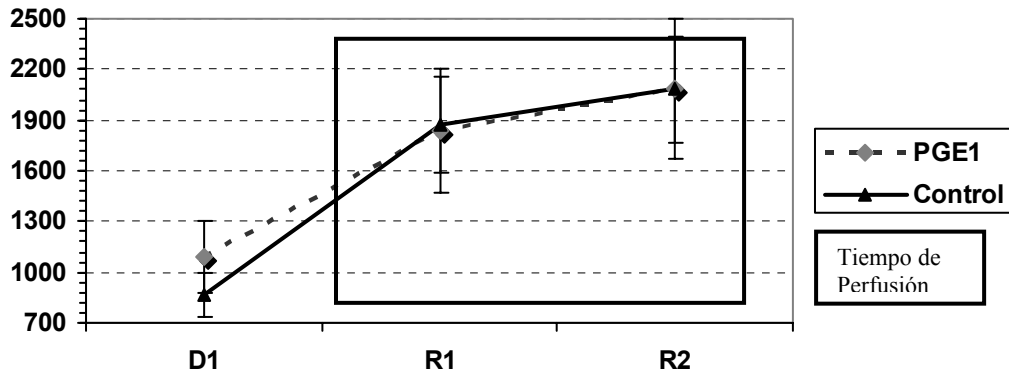
No obstante de los resultados se desprende que la infusión de PGE1 por vía intraportal podría ejercer cierto efecto sobre los valores finales (R90) a nivel de las **Resistencias Portales**: los pacientes de ambos grupos que presentaron unos valores medios similares en la fase R1, esto es al inicio de la perfusión de PGE1; posteriormente estos valores fueron inferiores a los 90 minutos en aquellos pacientes que recibieron PGE1. La Resistencia Portal en R90 fue de $0,0078 \Omega v$ vs $0,0143 \Omega v$ ($p=0,012$) hecho que podría indicar cierto efecto hemodinámico regional sobre el injerto ^(104,105). De igual modo, en el análisis de varianza, la resistencia portal resultó diferente en el estudio intra-sujeto (0,048) de manera que podrían atribuirse las diferencias al efecto farmacológico.

Las determinaciones de **Flujo Hepático Total**, **Flujo Portal** y **Arterial** no mostraron diferencias significativas de manera que no se puede afirmar que la infusión de PGE1 en este grupo de pacientes ejerza un efecto directo sobre el aporte sanguíneo al hígado.

El **Gasto Hepático** y el **FHTI** tampoco expresaron diferencias significativas, a pesar de ser ambos mayores, en términos de valores absolutos, en R90 cuando se perfundió la PGE1.

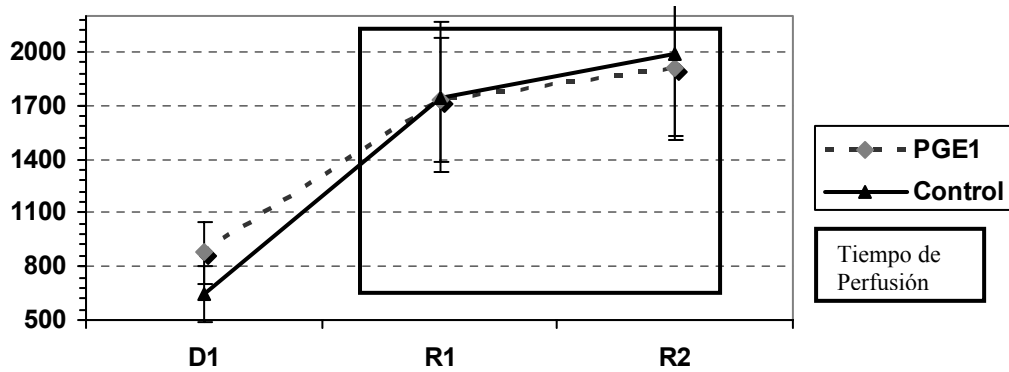
También aparecieron diferencias al comparar las medias de **Presión Portal**, aunque en términos absolutos sin significación estadística. Podría ser esta tendencia, la que da lugar a las diferencias en las Resistencias Portales, que recordemos refleja de algún modo y de forma teórica, el estado del sinusoides.

Figura 12. Flujo hepático total (ml/min).



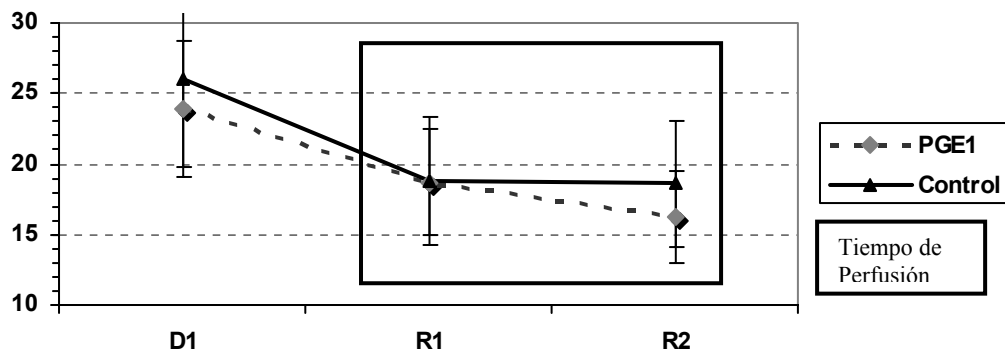
Comparación del **FHT** según la perfusión de PGE1 (\pm SEM). D1 es la media basal en el hígado nativo. p= no significativo

Figura 13. Flujo Portal (ml/min).



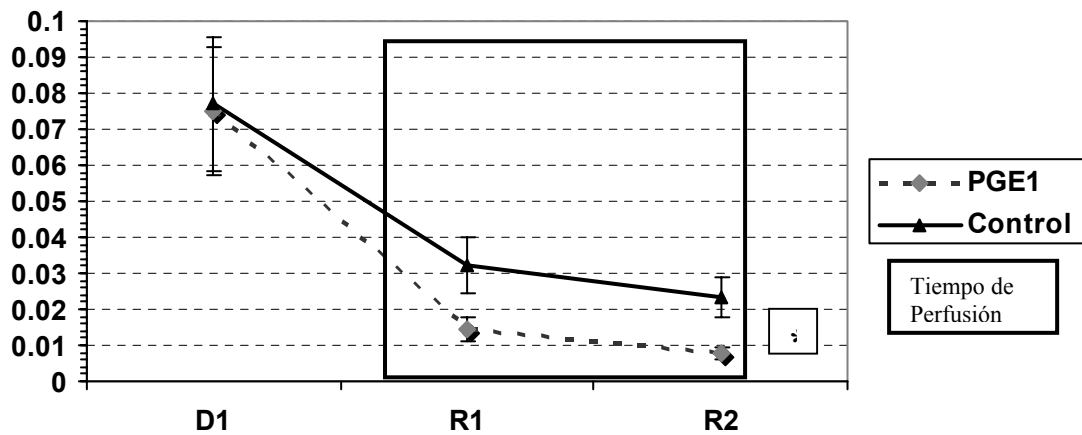
Comparación del **Flujo Portal** según la perfusión de PGE1 (\pm SEM). D1 es la media basal en el hígado nativo. P = no significativo

Figura 14. Presión Portal (mmHg).



Comparación de la **Presión Portal** según la perfusión de PGE1 (\pm SEM). D1 es la media basal en el hígado nativo. P = no significativo.

Figura 15. Resistencia Portal (Ωv).



Comparación de la **Resistencia Portal** según la perfusión de PGE1 (\pm SEM). D1 es la media basal en el hígado nativo. * $p=0,012$.

4.4.- ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON PGE1: TRADUCCIÓN CLÍNICA.

Según aleatorización (n=79)

Tabla 21.

EVOLUCIÓN : POSTOPERATORIO	Placebo (42)	PGE1 (37)	
	media	media	significación
TIPO DE LESIÓN DE PRESERVACIÓN LEVE-MOD SEVERA	73% (31) 26% (11)	81% (30) 19% (7)	ns
NO FUNCIÓN PRIMARIA INJERTO	1(tx: 364)	-	ns
PICO MÁXIMO DE TRANSAMINASAS GOT GPT	930±867 UI 765±644 UI	834±652 UI 752±518 UI	ns
TQ MÍNIMO	51±10 %	54±15 %	ns
ADMINISTRACIÓN PGE1 EN UCI	38/42	35/35	ns
RETRASPLANTE URGENTE ELECTIVO	1 1	- 2	ns
DIAS UCI RECEPTOR	8,91 ± 10,23	7,88 ± 7,19	ns
REINTERVENCIÓN	16%(7/42)	10% (4/37)	0,12
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	26% (11/42)	21% (8/37)	0,1
DEPURACIÓN EXTRARENAL	22% (9/42)	10% (3/37)	0,08
INCIDENCIA DE RECHAZOS	23% (10/42)	37% (14/37)	ns
PACIENTES CON TRIPLE TERAPIA*	16% (7/42)	13% (5/37)	0,4
PACIENTES CON MONOTERAPIA*	14,2% (6/42)	13% (5/37)	0,4
TRASFUSIÓN POSTOPERATORIA CCHH PFC PQ	2,7 ± 4 2,3 ± 4 4,1 ± 6	1,8 ± 3 1 ± 3 2,4 ± 6	Ns Ns Ns
DIAS INGRESO HOSPITALARIO	20,07 ± 12,6	23,97 ± 14,18	ns
MORTALIDAD PRECOZ (<30 días) **	16% (7/42)	-	0,012
MORTALIDAD GLOBAL	31% (13/42)	18% (7/37)	0.15
SUPERVIVENCIA 30 días 60 días 90 días 120 días 360 días	80% 78% 75% 73% 66%	100% 100% 100% 100% 69%	LogRank 0.125

*: Mono o Triple terapia al alta hospitalaria. **: Pacientes fallecidos ≤ 30 días.

Comentarios al análisis de la evolución clínica según intención de tratamiento

Para este apartado se han comparado los datos numéricos mediante la t-Student y el test de Chi Cuadrado con corrección de Fisher para $n \leq 5$.

En esta tabla se hallan reflejados los principales parámetros indicadores de la evolución clínica de los pacientes sometidos a trasplante, categorizados en función de la administración de PGE1 o no.

En primer lugar, se puede observar como la aparición de lesión de preservación severa fue similar en ambos grupos, aunque discretamente superior cuando no se administró PGE1 (no significación). De igual modo, el pico máximo de transaminasas (GOT y GPT) fue levemente mayor en el grupo de placebo. El tiempo de Quick mínimo fue similar. En el primer grupo de pacientes (placebo) se presentó un caso de Disfunción Primaria del Injerto que obligó al retrasplante urgente con evolución posterior favorable. También se realizaron 2 retrasplantes electivos en este grupo de pacientes que recibió PGE1, uno por recidiva severa del VHC y otro por trombosis arterial. El paciente con retrasplante electivo en el grupo control fue por trombosis arterial tardía. La estancia media en la UCI del receptor fue similar para ambos grupos, discretamente inferior cuando se administró PGE1 (7,8 días vs 8,9 días).⁽⁷⁰⁾

En cuanto a la estancia global hospitalaria, la media para ambos grupos fue de 20,7 en el control vs 23,9 días para el grupo PGE1 (ns). La mediana fue de 16 vs 19 días respectivamente.

La necesidad de reintervención quirúrgica a lo largo del postoperatorio inmediato no difirió en términos estadísticos a pesar de ser discretamente mayor en los pacientes sin PGE1. También en relación a la morbilidad del postoperatorio, se evaluaron los requerimientos transfusionales en los dos grupos. Destacar que se pudo observar una mayor necesidad de los tres hemoderivados (concentrados de hematíes, plasma y plaquetas) en términos absolutos en ausencia de PGE1, sin significación.

Cuando revisamos la evolución de la función renal, hallamos una mayor frecuencia de fracaso renal agudo (definido mediante cifras de creatinina superior a 1,5 mgr/dl) en los pacientes incluidos en el grupo control, aunque sin significación. No obstante, si se analiza la necesidad de técnicas de depuración extrarenal que requirieron estos pacientes, se puede observar como esta fue menor en los pacientes que recibieron PGE1, con una $p=0,08$ muy próxima a la significación estadística. Este dato ha sido previamente reportado en la literatura, incluso cuando se administró por vía IV.⁽⁷⁰⁾

Por otro lado, se comentó en la introducción como la PGE1 se ha relacionado con la aparición de rechazos, tanto por sus teóricos efectos inmunomoduladores como por sus efectos sobre la LP. En este grupo de pacientes, la incidencia de rechazos fue similar estadísticamente para los dos brazos del estudio, e incluso mayor en presencia de PGE1. Relacionado con este aspecto, también analizamos la necesidad de triple o monoterapia en estos dos grupos, siendo superponibles los resultados.

Si duda el hecho más destacable de los datos obtenidos es la mortalidad precoz, entendida como aquella que se sucede en los primeros 30 días. Esta fue del 16% (7 pacientes) en el grupo control y del 0% en el grupo con PGE1. Si se analizan con mayor detalle las causas de las defunciones, se puede observar como en realidad del

total de pacientes fallecidos, únicamente 3 fueron directamente relacionados con una Lesión de Preservación severa con disfunción severa del injerto.

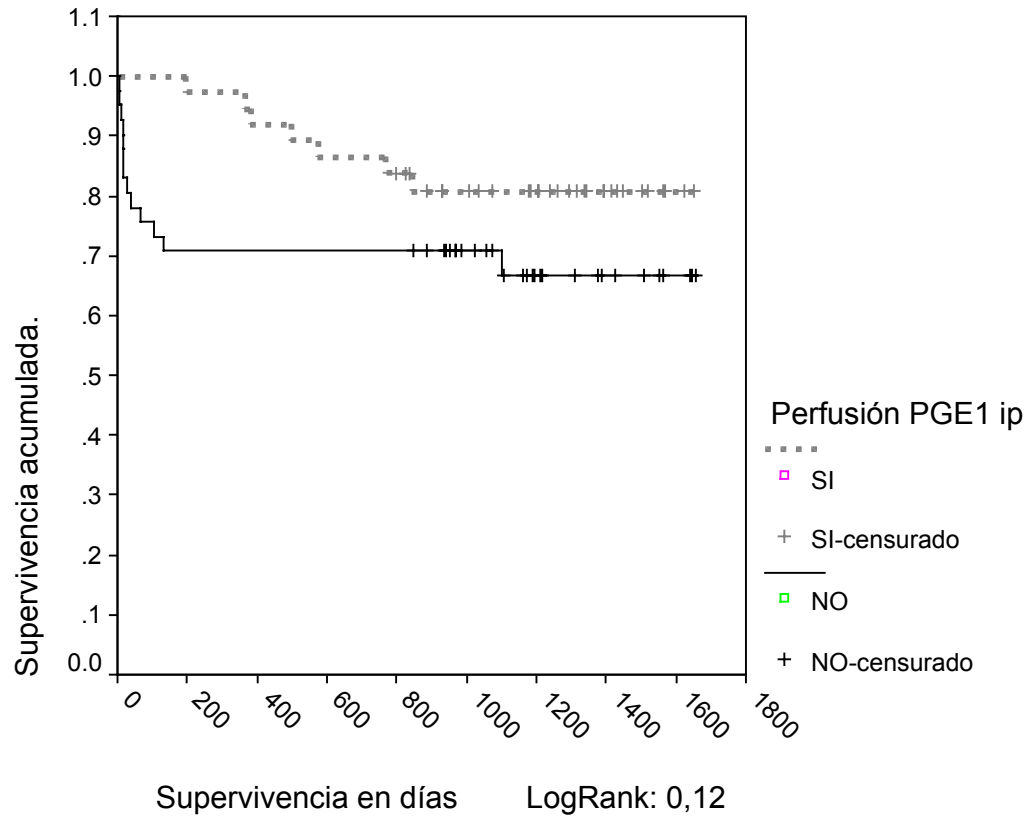
Tabla 22. Causas de mortalidad precoz

Paciente (superv.)	Edad	Child	Esteatosis	Cirugía compleja	Lesión Preservación	Causa del exitus
292(13d)	61	C	Leve		Leve	Reintervención. Sepsis
296(8d)	68	C	Leve		Moderada	Pneumomediastino Sepsis
324(19d)	52	B Sepsis preTH	Leve	++/ multioperada	Moderada	Aspergilosis
329(17d)	60	C / Sd.HR	Leve		Moderada	Sepsis
331(19d)	47	C / Sd.HR	Severa	++ / TVP	Severa	Insuf. Hepática
336(15d)	67	B	Leve	++ / TVP	Severa	Insuf. Hepática
380(3d)	46	C	Moderada	++	Severa	Insuf. Hepática

Sd.HR: Síndrome Hepatorenal; TVP: trombosis venosa portal.

Del total de pacientes fallecidos, cuando analizamos las causas que provocaron el exitus, podemos comprobar como todos ellos estaban afectados de diversos de los factores de riesgo descritos de morbimortalidad en el trasplante hepático (Dra. Bilbao). Del conjunto de 7 pacientes, en 4 de ellos la causa de muerte no estuvo relacionada directamente con el desarrollo de una lesión de preservación severa y fue debida a shock séptico de diversa etiología que desembocó en Fracaso Multiorgánico refractario. No obstante, en 3 de los pacientes la causa *principal* de la defunción estuvo relacionada con una lesión de preservación severa debida en parte a la conjunción de una cirugía difícil y un injerto no óptimo (con esteatosis). No obstante, lejos de poder afirmar que la administración de PGE1 fue determinante, podría de alguna manera colaborar en atenuar la LP, pues son precisamente los injertos y los pacientes de riesgo aquellos que más beneficio podrían obtener de la perfusión de PGE1

Posteriormente, cuando se analiza la supervivencia de los pacientes a medio y largo plazo, no existen diferencias significativas, de manera que las divergencias existentes se mostraron en el postoperatorio inmediato.



4.5.- ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN EN PACIENTES PERTENECIENTES A GRUPOS DE RIESGO A PRESENTAR LP MODERADA-SEVERA.

Para poder analizar el posible efecto de la perfusión de PGE1 en el grupo de pacientes con mayor riesgo de desarrollar una lesión de preservación moderada-severa, se han clasificado la totalidad de los pacientes (79), previa categorización de las variables descritas, en función del número de factores de riesgo que presentaban, estableciendo 2 grupos según el número de variables escogidas. Así pues, cuando seleccionamos los pacientes con 3 o más factores de riesgo obtenemos:

4.5.1. Pacientes con 3 o más factores de riesgo: 12 de 79

	Perfusión PGE1 (n=8)	Control (n=4)	TOTAL
LP Leve-Moderada	6	1	7
LP Severa	2	3	5

Tabla 23. Análisis de la hemodinámica regional. Test de U Mann-Whitney

	Perfusión PGE1 (8)	IC para la media al 95%	Control (4)	IC para la media al 95%	Sign.
FHT					
R1	2177 ± 829	-468-4813	1603 ± 638	-1142-4349	0,3
R90	2196 ± 332	1137-3255	1990 ± 679	-931-4912	0,4
FHTI					
R1	43,11 ± 24,5	-12,2-98,8	29,37 ± 14,31	-31,3-91,3	0,5
R90	29,4 ± 6,2	13,5-45,1	30,08 ± 11,03	-16,8-78,07	0,9
F ARTERIAL					
R1	109 ± 34,32	-9,6-220	61 ± 1,2	56-66	0,6
R90	159 ± 68,6	-58-376	147 ± 36,4	-8,8-302	0,8
F. PORTAL					
R1	2062 ± 822	-555-4680	1541 ± 638	-1205-4288	0,3
R90	2037 ± 335	971-3103	1843 ± 653	-969-4656	0,2
GASTO HEPÁTICO					
R1	46 ± 10,5	2,4-90	50 ± 13,5	2,8-110	0,65
R90	50 ± 10,2	17-84	44,7 ± 9,1	2,2-87	0,7
PRESIÓN PORTAL					
R1	19 ± 5,6	-1,5-32	19 ± 3,2	1,3-33	0,5
R90	19 ± 5,13	-2,5-35	21 ± 2,82	-2-31	0,6
RESISTENCIA PORTAL					
R1	0,0184 ± 0,014	-0,001-0,04	0,0130 ± 0,006	-0,09-0,11	0,4
R90	0,0081 ± 0,004	0,002-0,01	0,0157 ± 0,007	0,01-0,028	0,084

Los valores se expresan con la media ± error típico.

Comentarios a los resultados en el grupo de pacientes con 3 o más factores de riesgo

Dado el escaso número de la muestra, se han aplicado test no paramétricos.

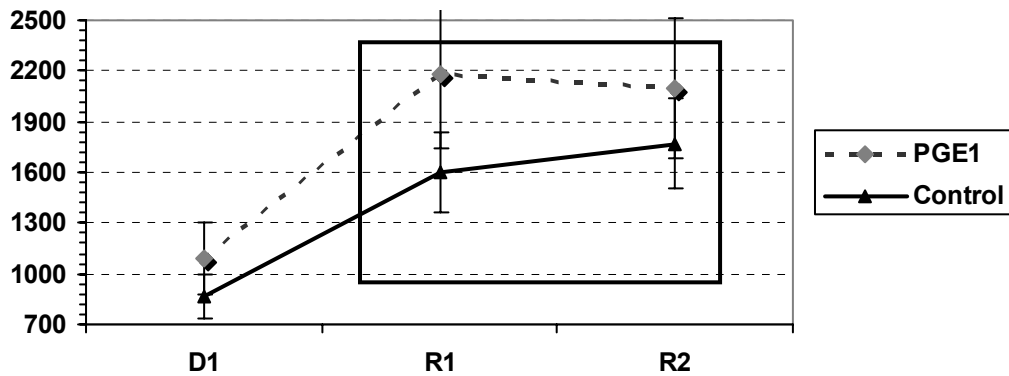
Si acotamos el número de pacientes incluidos inicialmente (90) a los pacientes que presentaron 3 o más factores de riesgo, se define un grupo con 12 pacientes, de los cuales 8 (66%) recibieron PGE1 por vía Intraportal y 4 (34%) pertenecieron al grupo Control. A su vez, la incidencia de LP Severa ha sido del 41% (5/12) en este grupo (ver tabla 24), marcadamente superior a la incidencia de la serie global descrita en el apartado de diseño (21.3%, ver tabla 8).

El Flujo Hepático Total en los pacientes que recibieron PGE1, fue mayor tanto en R1 como en R90, con una diferencia próxima a los 300 ml/min al final de la perfusión de prostaglandinas (R90) que no alcanzó significación, seguramente por el escaso número de pacientes como lo demuestra el amplio intervalo de confianza existente ; esta diferencia fue una vez más a expensas de la sangre procedente del Flujo Portal: los pacientes que fueron tratados con PGE1, al final de los 90 minutos tenían una media de 2037 ml/min vs 1843 ml/min en los que no fueron tratados. El Flujo Arterial no experimentó variaciones significativas, ni en R1 ni en R2. Cabe destacar como el intervalo de confianza es muy amplio, hecho que permite especular, dado el número de la muestra.

Una vez más, se puede intuir cierto efecto hemodinámico sobre el árbol portal de la PGE1, que a pesar de no ser significativo a nivel estadístico, es una tendencia que se mantiene constante en los diversos análisis. El FHTI no mostró diferencias al final de la perfusión, mientras que el Gasto Hepático fue superior a los 90 minutos cuando se administró PGE1 (ns).

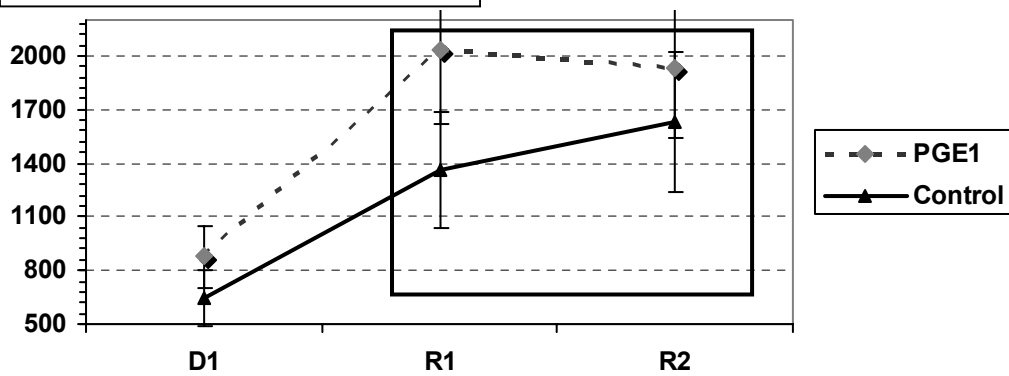
Los valores medios de la Presión Portal en R1 son similares; en R90 son menores en términos absolutos, para los pacientes del grupo de PGE1, de 19 vs 21 mmHg (sin significación). La Resistencia Portal en R1 es similar para el grupo de pacientes que recibió PGE1 y el grupo control; no obstante cuando se analizan los valores en R90, esto es, al final de la perfusión de PGE1 podemos comprobar como la Resistencia Portal fue menor cuando se perfundió PGE1, siendo los valores de 0,0081 vs 0,0157 para el grupo control ($p= 0.084$).

Figura 1. Flujo Hepático Total (ml/min)



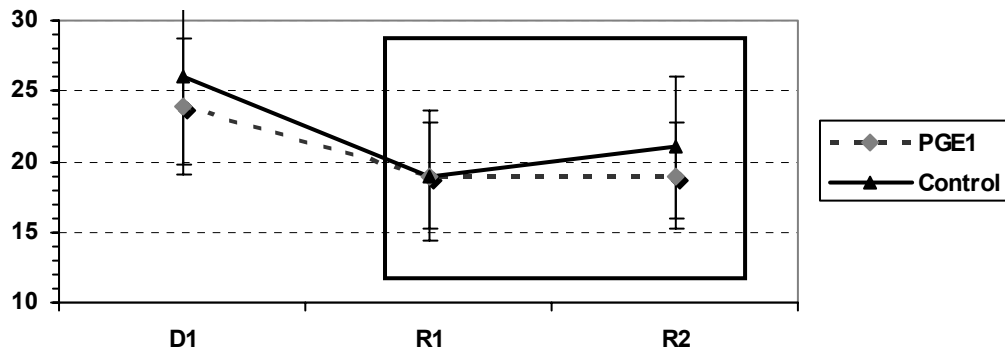
Comparación del **FHT** según la perfusión de PGE1 (\pm SEM). D1 es la media basal en el hígado nativo. $p =$ no significativo

Figura 2. Flujo Portal (ml/min)



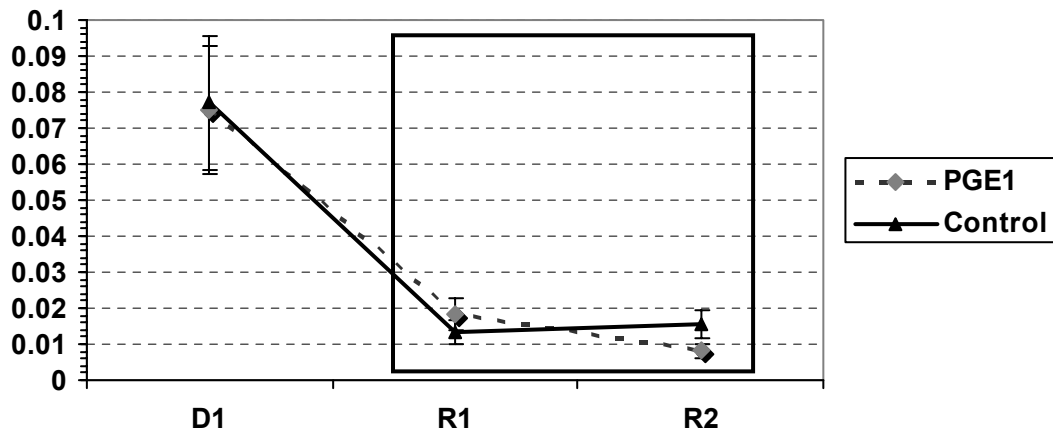
Comparación del **Flujo Portal** según la perfusión de PGE1 (\pm SEM). D1 es la media basal en el hígado nativo. $p =$ no significativo

Figura 3. Presión Portal (mmHg)



Comparación de la **Presión Portal** según la perfusión de PGE1 (\pm SEM). D1 es la media basal en el hígado nativo. p= no significativo

Figura 4. Resistencia Portal (Ω v)



Comparación de la **Resistencia Portal** según la perfusión de PGE1 (\pm SEM). D1 es la media basal en el hígado nativo. p= no significativo

Tabla 24. Evolución clínica en el grupo de pacientes con 3 o más fcs. de riesgo.

EVOLUCIÓN : POSTOPERATORIO	Control (4)	PGE1 (8)	
	media	media	significación
TIPO DE LESIÓN DE PRESERVACIÓN LEVE-MOD SEVERA	25% (1) 75% (3)	75% (6) 25% (2)	NS
DISFUNCIÓN PRIMARIA INJERTO	1	-	NS
RETRASPLANTE URGENTE ELECTIVO	1 -	- -	NS
PICO MÁXIMO DE TRANSAMINASAS GOT GPT	842±330 UI 1352±809 UI	746±458 UI 990±1000 UI	NS
TQ MÍNIMO	48±14 %	50±8 %	NS
DIAS UCI RECEPTOR	15 ± 8	5,7 ± 2,3	0,016
REINTERVENCIÓN	2/4	-	0,09
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	2/4	5/8	NS
DEPURACIÓN EXTRARENAL	2/4	1/8	NS
INCIDENCIA DE RECHAZOS	1/4	2/8	NS
DIAS INGRESO HOSPITALARIO	26 ± 10	24 ± 11	NS
MORTALIDAD PRECOZ (<30 días)	1/4	-	NS
MORTALIDAD GLOBAL	22% (4/18)	24% (6/25)	NS
SUPERVIVENCIA 30 días 60 días 90 días 120 días 360 días	75% 75% 75% 75% 75%	100% 100% 100% 100% 100%	LogRanK 0,9

Comentarios al análisis de la evolución clínica según grupos de riesgo

En esta tabla se muestra la evolución clínica de los pacientes con un elevado riesgo teórico de presentar una LP severa, en función de si recibieron o no PGE1.

La incidencia de LP severa fue superior en los pacientes del grupo control (75%), aunque sin adquirir significación, pensamos que por el escaso número de la nuestra. Igualmente se detectó un caso de NFP en este grupo, que fue retrasplantado con éxito. El pico máximo de transaminasas que se registró en el grupo sin PGE1, tanto las GOT como las GPT, con una diferencia notable en el caso de la GPT que llegó a las 300 UI. Los días de estancia media en la UCI fueron diferentes para ambos grupos, siendo de 15 días de media para el grupo control y de 5,7 para el grupo tratado ($p=0,016$). No obstante, el tiempo total de ingreso hospitalario fue discretamente superior en el grupo de pacientes no tratados (ns), con una media de 26 días vs 24 en el grupo control. El número de reintervenciones fue superior en el grupo control (ns). La aparición de Insuficiencia renal aguda fue elevada en ambos grupos (del 50%), sin evidenciar diferencias significativas entre los pacientes tratados y los del brazo control. Una vez más, la incidencia de hemodiálisis fue también mayor en el grupo de

pacientes que no recibieron PGE1, con una tasa del 50% que corresponde a 2/4 pacientes. A nivel inmunológico (número de rechazos) ambos grupos se comportaron igual. La tasa de mortalidad precoz nuevamente fue superior los pacientes pertenecientes al grupo control, siendo esta del 25% pero nuevamente el escaso número de pacientes no permite sacar conclusiones ($p= 0,33$). La supervivencia actuarial y las cifras de mortalidad global no difirieron en ambos grupos.

A la vista de los resultados, que parecen mostrar cierto beneficio en la administración de la PGE1, hemos incluido el mismo análisis pero clasificando los pacientes en 2 o más factores de riesgo dada la imposibilidad en sacar conclusiones con 12 pacientes.

4.5.2. Pacientes con 2 o más factores de riesgo: 43 de 79.

Optamos por seleccionar el grupo de pacientes con 2 o más factores de riesgo, dando lugar de este modo a un nuevo subgrupo de 43 pacientes.

TABLA 25.- Análisis de la hemodinámica regional. Análisis de U Mann-Whitney

	Perfusión PGE1 (25)	IC para la media al 95%	Control (18)	IC para la media al 95%	Sign.
FHT					
R1	1763 ± 216	1311-2215	1845 ± 250	1299-2390	0,5
R90	2096 ± 190	1698-2493	2297 ± 292	1698-2493	0,5
F. PORTAL					
R1	1664 ± 212	1220-2108	1729 ± 244	1196-2261	0,5
R90	1915 ± 184	1530-2299	2123 ± 286	1499-2746	0,4
PRESIÓN PORTAL					
R1	19,5 ± 4,9	16,7-22,4	19,3 ± 4,0	16,6-21,9	0,76
R90	16,8 ± 1,9	12,2-21,5	20 ± 2,7	12,3-27,6	0,37
RESISTENCIA PORTAL					
R1	0,024 ± 0,009	-0,001-0,04	0,015 ± 0,003	0,002-0,029	0,59
R90	0,008 ± 0,002	0,002-0,015	0,02 ± 0,005	-0,002-0,04	0,057

Los valores se expresan con la media ± error típico.

Comentarios a los resultados en el grupo de pacientes con 2 o más factores de riesgo

Cuando seleccionamos los pacientes con 2 o más factores de riesgo, el número asciende a 43, donde aplicamos nuevamente test no paramétricos. Se forman dos grupos de 25 (PGE1) y 18 (control) respectivamente. En este caso, el **flujo portal** no, difiere siendo superior incluso en el sin tratamiento (no significación). La **resistencia**

portal fue nuevamente inferior al final de los 90 minutos cuando se administró PGE1 por vía intraportal, con una significación de 0,057.

TABLA 26. Evolución clínica en el grupo de pacientes con 2 o más fcs. de riesgo.

EVOLUCIÓN : POSTOPERATORIO	Control (18)	PGE1 (25)	
	media	Media	significación
TIPO DE LESIÓN DE PRESERVACIÓN LEVE-MOD SEVERA	61% (11) 38% (7)	80% (20) 20% (5)	NS
NO FUNCIÓN PRIMARIA INJERTO	1	-	NS
RETRASPLANTE URGENTE ELECTIVO	1 -	- -	Ns
PICO MÁXIMO DE TRANSAMINASAS GOT GPT	1180±707 UI 943±644 UI	966±652 UI 777±423 UI	NS
DIAS UCI RECEPTOR	10,61 ± 10,23	10,08 ± 7,19	Ns
REINTERVENCIÓN	22%(4/18)	4% (1/25)	0,08
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	33% (6/18)	24% (6/25)	NS
DEPURACIÓN EXTRARENAL	27% (5/18)	8% (2/25)	0,095
INCIDENCIA DE RECHAZOS	17% (3/18)	36% (9/25)	NS
DIAS INGRESO HOSPITALARIO	23,07±11,6	23,97±14,18	NS
TRASFUSIÓN POSTOPERATORIA CCHH PFC PQ	4,3±4 2,7±4 5,9±6	1,8±3 0,6±3 2,4±6	0.09 NS NS
MORTALIDAD PRECOZ (<30 días)	3/18	-	0,066
MORTALIDAD GLOBAL	22% (4/18)	24% (6/25)	NS
SUPERVIVENCIA 30 días 60 días 90 días 120 días 360 días	83% 78% 78% 78% 78%	100% 100% 100% 100% 92%	LogRanK 0.95

En este caso, la muestra asciende a 43 pacientes en total, que se dividen en 58% con PGE1 (25) y 42% en el grupo control (18). De esta tabla destacaremos como nuevamente la incidencia de LP severa (ns) y la cifra de reintervenciones son mayores en ausencia de PGE1 (0,08) así como la necesidad de depuración Extrarenal (p=0,09). En cuanto a la mortalidad precoz, aparecen los tres pacientes comentados con anterioridad (tabla 22) en el grupo control (p=0,066), es decir aquellos pacientes donde la causa fundamental de la muerte fue una lesión de preservación severa.

A modo de resumen, podemos concluir que la perfusión de PGE1 por vía intraportal en el preciso instante de la reperusión se pudo realizar a dosis máximas y fue bien tolerada por todos los pacientes, sin inducir cambios significativos en los principales

parámetros que rigen la hemodinámica sistémica, como son el Índice Cardíaco, el Índice de las Resistencias Vasculares Sistémicas y la Presión Arterial Media.

Si analizamos los posibles efectos hemodinámicos regionales en el conjunto de pacientes tratados, esta no influyó directamente sobre el flujo portal ni arterial, destacando únicamente una Resistencia Portal inferior cuando se perfundió PGE1 ($p=0,048$, tabla 20). Cuando seleccionamos el grupo de pacientes con riesgo elevado de presentar una lesión de preservación, los resultados muestran cierta tendencia a presentar un mayor flujo portal y una menor resistencia en el grupo de pacientes tratados, sin adquirir significación, hecho atribuible seguramente al reducido número de la muestra. A nivel clínico, los datos son igualmente esperanzadores, pues los pacientes que recibieron PGE1 presentaron una menor necesidad de depuración extrarenal ($p=0,08$) y una menor mortalidad ($p=0,012$) en el conjunto de pacientes aleatorizados; esto se tradujo en una menor estancia en la UCI, especialmente en el grupo de pacientes con riesgo elevado de presentar una lesión de preservación (tabla 24).

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

RESULTADOS DEL OBJETIVO 1:

1.1.-DESCRIPCIÓN HEMODINÁMICA SISTÉMICA BASAL

La cirrosis es el estado final de diversas enfermedades que conducen a la desestructuración del parénquima hepático y provocan un conjunto de manifestaciones clínicas, no exclusivamente locales, sino con repercusión en todo el organismo, siendo en su conjunto una enfermedad sistémica. A nivel hemodinámico supone un estado de hiperdinamia, donde el factor inicial parece ser el desarrollo de la vasodilatación sistémica ⁽¹⁷⁾.

A pesar que muchos autores han utilizado el Gasto Cardíaco como medida, pensamos que dada la enorme variabilidad que experimenta en función del peso, es más objetivo trabajar con el Índice Cardíaco, es decir, el gasto cardíaco por metro cuadrado de superficie corporal. Tal y como se desprende del análisis de la circulación sistémica, el índice Cardíaco de los pacientes con cirrosis fue superior a los valores considerados fisiológicos (que corresponde a 2,8-3,6 L/min/m²). Aunque no existe grupo control en este estudio, en condiciones fisiológicas, para un adulto de 55 años el IC se estima en 3 L/min/m² ⁽¹⁰⁶⁾.

Se puede objetivar un incremento mínimo en el **IC** de 1,5 L/min/m² con respecto a los valores considerados normales, que supone un incremento del 50% de las cifras basales en condiciones fisiológicas; hasta en un 28 % de los pacientes el CI fue superior a 5L/min/m². Estos hallazgos son similares a los descritos con anterioridad en la literatura ⁽¹⁰⁷⁾ y que definen la hiperdinamia de estos pacientes.

Acorde con estos datos, el **Índice de Volumen sistólico** (definido como el volumen de sangre desplazado en cada latido por unidad de superficie corporal) fue también superior al esperado en situación basal, siendo de 52,02 ml/min/m², cuando el normal oscila entre 35-45 ml/min/m².

No obstante, el dato hemodinámico principal en cuanto a la fisiopatología sistémica es el **Índice de las Resistencias Vasculares Sistémicas** ⁽¹⁰⁸⁾ que expresa el grado de vasodilatación periférica existente, y que es seguramente el primer eslabón en todo el complejo síndrome hiperdinámico de estos pacientes. El valor medio para el IRVS fue de 1298 $dn \times seg \times m^2 / cm^5$, que a pesar del amplio rango existente para los valores considerados fisiológicos es notablemente inferior al valor medio, concretamente un descenso de prácticamente del 50% (1760-2600 $dn \times seg \times cm^{-5} \times m^2$) ⁽³¹⁾.

Seguramente este es el parámetro *sine qua non* para el desarrollo de la hiperdinamia, paralelamente al incremento del volumen plasmático.

Parece probado que el control de la circulación hepática se efectúa a nivel del Sistema Hepático Microvascular mediante el balance de las diversas sustancias ^(109, 110) liberadas a nivel local (óxido nítrico, monóxido de carbono, Endotelinas, Prostaciclina...) de manera que la condición de hígado cirrótico podría determinar un desequilibrio entre la metabolización de estos agentes y favorecer el acúmulo de moléculas eminentemente vasodilatadoras. Este hecho conjuntamente con la aparición de la circulación portosistémica por la hipertensión portal, determinaría la incorporación a la circulación sistémica de estos agentes, causando el descenso del **IRVS**. ⁽²³⁾ Es más, está demostrado que la colocación de los TIPS supone un descenso del IRVS de más del 50% a la vez que aumenta el IC en cifras parecidas, hecho que sin duda confirma la relevancia de las comunicaciones portosistémicas en el desarrollo de la hiperdinamia.

Por otro lado, queda claro que existe una relación inversamente proporcional entre el comportamiento del **Índice Cardíaco** y de las **IRVS**, como se comentó en la introducción de este apartado, de manera que la vasodilatación sistémica que sufre el organismo en el estado de cirrosis conlleva un descenso en las resistencias vasculares y un aumento del IC compensatorio que como se comentará posteriormente, es más acusado en los pacientes con mayor hipertensión portal ^(107,112, 98).

Fruto del descenso de las resistencias sistémicas, las cifras medias de tensión arterial periférica también son inferiores en estos pacientes. Así, la **Presión Arterial Media** fue de 70 mmHg, siendo la Tensión arterial sistólica media de 105 y la diastólica de 51 mmHg. Las cifras referentes a la Presión Venosa Central en el conjunto de la población de pacientes cirróticos no mostraron datos relevantes. No obstante cuando se agruparon en A vs BC, si se objetivaron diferencias, siendo la PVC unos 2 mmHg mayor de media en el grupo de pacientes más evolucionados. Es posible que este parámetro sea reflejo del mayor incremento de volumen plasmático en los pacientes más evolucionados. Es cierto que la PVC es un indicador de la precarga (del volumen de llenado de las cavidades derechas) y que teóricamente en estos pacientes se halla elevada por el incremento de volumen plasmático, pero en este estudio, los datos basales se mantuvieron dentro de los rangos de normalidad.

En el territorio pulmonar son también notables los cambios que se asocian a la hepatopatía en fase de cirrosis. Básicamente los trastornos asociados a la enfermedad hepática se pueden dividir en dos grandes entidades, como son el Síndrome Hepatopulmonar (SHP) y la Hipertensión Portopulmonar (HPP) menos frecuentemente

(1-4% de los candidatos). Las dos entidades son opuestas (ver tabla 27); en una destaca la vasodilatación y la hipoxemia (SHP) y en la otra la vasoconstricción e insuficiencia cardiaca derecha (HPP).

En cualquier caso, la fisiopatología es nuevamente una alteración en la regulación del tono vascular secundariamente a la hipertensión portal ⁽²⁴⁾.

La **Presión Media en la Arteria Pulmonar** fue de 16 mmHg valor comprendido dentro del rango de normalidad y por debajo del *cut off* para el diagnóstico de HPP, que se sitúa en ≥ 35 mmHg; no obstante el **Índice de Resistencias Vasculares Pulmonares** fue notablemente inferior (101,52 dn-s-m²/cm⁵) al considerado normal (214-357 dn-s-m²/cm⁵), de manera que corrobora la existencia de vasodilatación sistémica e incluso en el territorio pulmonar. Recordar que si bien es frecuente el denominado Sd. Hepatopulmonar (hipoxemia arterial y de vasodilatación vascular intrapulmonar siempre en presencia de hepatopatía), más frecuente es la aparición subclínica de vasodilatación sin hipoxemia. ^(113, 26)

En cuanto al **Índice Trabajo Sistólico Ventrículo Derecho**, los valores medios registrados (4,97g-m/m²/b) fueron sensiblemente menores a los valores considerados normales (8-12 g-m/m²/b), hecho que concuerda con el descenso en el IRVP que también presentaron. **Índice Trabajo Sistólico Ventrículo Izquierdo** no presentó alteraciones significativas en relación a los valores considerados normales a pesar de la existencia de la condición de hiperdinamia, seguramente por las bajas resistencias periféricas.

Tabla 27. Principales diferencias entre el SHP y la HPP.

	Sd. Hepatopulmonar	Hipertensión Portopulmonar
Patología	Vasodilatación precapilar y capilar	Vasoconstricción, con hipertrofia intimal, fibrosis y arteriopatía plexogénica
Síntomas	Disnea progresiva	Dolor torácico, síncope, disnea tardía
Exploración	Cianosis, clubbing	Hipertrofia ventricular derecha
PO₂	Hipoxemia severa frecuente (PO ₂ <50 mmHg)	Mínima hipoxemia
RX	Normal	Cardiomegalia derecha
Cateterismo	IRVP normal o disminuido PAPM normal	IRVP elevado (RVP >120 dn.s.cm ⁵), PAPM elevada

Hepatology Vol 25, No 5, 1997. Krowka et al.

En relación a estos hallazgos hemodinámicos del territorio pulmonar, es importante resaltar el hecho que pueden gravar la evolución del trasplante con una morbimortalidad nada despreciable. El *screening* sistemático se debe incluir en los candidatos a TH, muy especialmente si se sospecha la existencia de HPP. Existen

trabajos donde se relaciona la mortalidad por causa cardiopulmonar con los registros pre e incluso intraoperatorios. El grupo de la Clínica Mayo propone el siguiente algoritmo (Krowka MJ et al):

Tabla 28. Algoritmo de decisión terapéutica en relación a la existencia de HPP. Clínica Mayo

Presión Media Arteria Pulmonar (MPAP)	Decisión Intraoperatoria	Mortalidad (%)
<35 mmHg	Realización del TH	0/14 (0)
35-50 mmHg	Si RVP* <250 Realización del TH	0/6 (0)
	Si RVP \geq cancelación de l TH	7/14 (50)
\geq 50 mmHg	cancelación del TH **	6/6 (100)

*: Resistencias Vasculares Pulmonares en $\text{dn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$.

** : Valorar tratamiento (Epoprostenol, PGE...) y revalorar el Trasplante.

Por el contrario, la existencia del SHP es una indicación de trasplante, dado su carácter funcional y sobretodo porque no compromete la función del ventrículo derecho. ^(26,113)

DESCRIPCIÓN HEMODINÁMICA REGIONAL BASAL

Los cambios hemodinámicos regionales son los más acusados, pues es precisamente en este nivel donde se inician todo el conjunto de alteraciones que caracterizan la cirrosis. La **Presión Portal** media en esta serie fue de 24,7 mmHg. Esta cifra es notablemente superior a los valores observados en condiciones normales (4-8 mmHg) y obedece a un incremento en la **Resistencia Portal** al flujo hepático, pues expresa la dificultad del acceso sanguíneo al sinusoides. La media de la Resistencia Portal en D1 fue de 0,084 (Ωv o mmHg/ml/min o $\text{Pa}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-3}$), marcadamente superior a los valores considerados fisiológicos. En cuanto **Gradiente Portocava (GPC)** la diferencias son notables con respecto al estado fisiológico. En este estudio lo hemos definido como el incremento de presión existente entre el sistema portal (por punción directa) y el venoso sistémico (PVC). Así pues el GPC registró una media de 14,8 mmHg, superior al considerado de riesgo para sangrado, que se establece entorno a los 12 mmHg. ^{(114, 115).}

El valor del gradiente portocava mide la relación existente entre el sistema venoso portal (inicialmente de baja presión) y el sistema venoso sistémico, de tal manera que inicialmente estas conexiones se hallan ocluidas. Conforme avanza la condición de

hipertensión portal, la relación portocava aumenta de manera que el flujo venoso portal se redirecciona hacia el flujo sistémico, debido a la resistencia con que se encuentra la sangre a nivel intrahepático. Este fenómeno resulta trascendental, pues todos los metabolitos y sustancias que en condiciones fisiológicas son depurados a nivel hepático se incorporan a nivel periférico, colaborando en el desarrollo de la hipertensión e incluso agravándola.

En este estudio, hasta un 60% de los pacientes, el GPC fue superior a 12 mmHg, indicando el avanzado estado de cirrosis de la muestra. El descenso de este valor debe ser el objetivo para el tratamiento del sangrado como ha sido demostrado en diversos trabajos. ⁽¹¹⁶⁾

El **Flujo Hepático Total**, definido como la suma aritmética del flujo arterial y el portal, fue de 933ml/min al inicio de la disección (en D1); de hecho hasta un 70% de los pacientes tuvieron un flujo menor de 1000 ml/min. Por otra parte, se ha calculado el **Índice de Flujo Hepático Total o FHTI** (definido como FHT / PAM), para evitar los sesgos debidos a las diferencias hemodinámicas que presentan los pacientes y poder compararlos. El FHTI fue de 13,4 que como veremos posteriormente es el 50% del considerado normal.

El **Flujo portal** medio en los hígados nativos fue de 664 ml/min en D1 y la mediana de 592 ml/min. En esta fase el flujo portal supuso un 70% del FHT, mientras que la cantidad media de sangre que llegó por vía **Arterial** fue de 254 ml/min.

Existen muchos datos en la literatura que consideran el hígado de los pacientes cirróticos como un hígado arterializado, pues a la clara disminución del aflujo sanguíneo por vía portal se establece un mecanismo compensatorio (*buffer*) destinado a mantener el FHT constante. Tal y como se dijo en la introducción, el hígado se caracteriza por un sistema doble de perfusión, donde el 80% del aporte sanguíneo procede de la vena porta y el 20% de la arteria hepática. ⁽¹¹⁷⁾

En condiciones fisiológicas se estima que el volumen total de sangre que recibe el hígado oscila entre 1450mL/min y 1860mL/min ⁽¹¹⁸⁾, de manera que el 20% correspondería teóricamente a 290-331 ml/min. Una primera conclusión que se desprende de la revisión bibliográfica es la gran disparidad de valores y métodos existentes para el estudio hemodinámico, que difícilmente permiten extrapolar conclusiones.

En nuestra serie, el aporte arterial medio del hígado cirrótico fue del 30% (254ml/min) con respecto al FHT y como valor de referencia arterial (hígado sano) hemos escogido el registro al finalizar el trasplante, que fue de unos 193ml/min sobre un FHT de 1934ml/min (supuso un 10% del mismo), de manera que sí que podemos concluir que

el hígado cirrótico está arterializado, pues existe un claro incremento de la sangre que llega por vía arterial.

El **Gasto Hepático** medio del hígado cirrótico fue de 20,26% muy inferior al considerado normal en condiciones basales e ideales (que correspondería a 40), situación que se explica por la resistencia al flujo y por la circulación portosistémica.

Realmente existe poca bibliografía relacionada con los registros hemodinámicos locales en sujetos sanos o bien en pacientes cirróticos, y además existe tal variabilidad en la metodología que es difícil sacar conclusiones o incluso establecer cuales son los parámetros considerados normales. La primera dificultad a vencer, consiste en establecer cual ha sido el método utilizador para la determinación de los flujos, pues los estudios utilizan tanto la metodología Doppler como las ondas electromagnéticas o el Tiempo de Tránsito.

Tabla 29. Revisión bibliográfica de los principales artículos con determinaciones HMDC basales

Autor	n	Método	Tipo Paciente	FP (ml/min)	FA (ml/min)
Schenk 1962	14	Electromagnético	cirrosis	641 ± 186	219 ± 59
Moreno 1967	6 85	Electromagnético	a: control b: cirrosis	1299 ± 100 430 ± 42	
Ackroyd 1986	10	Doppler	Control	952 ± 86	
Nakamura 1989	18	Doppler	Control		254 ± 30
Houssin 1989	14	Doppler	TH: hígado nativo	722 ± 174	367 ± 85
Doi 1988	15	Tiempo Tránsito	Neoplasia digestiva	746 ± 41	267 ± 21
Paulsen 1992	178	Electromagnético	TH : hígado nativo	1241 ± 65	425 ± 25
Taourel 1998	40	Doppler	Cirrosis	325 ± 464	
Alvarez 1998	12	Doppler	a: cirrosis b: control	829 ± 130 910 ± 140	
Clemmensen 1999	18 11	Principio Fick*	a: cirrosis b: control	1000 ± 360 1700 ± 800	
Piscaglia 1999	34	Doppler	a:TH : hígado nativo b: control	771 ± 219 1098 ± 298	
Bolognesi 2002	41	Doppler	a: TH: hígado nativo b: control	808 ± 479 856 ± 302	

*Clemmensen et al. *Hepatology* 1999(29):347-355; n= número de pacientes; TH: trasplante hepático.

A modo de resumen, la hemodinámica sistémica en el paciente cirrótico se caracterizó por un marcado descenso del Índice de las Resistencias Vasculares Sistémicas y un aumento del Índice Cardíaco, siendo estos dos parámetros los más relevantes en el denominado Síndrome Hiperdinámico del paciente cirrótico. Este trastorno sistémico se inicia en el lecho esplácnico, concretamente a nivel intrahepático (preferentemente a nivel sinusoidal) con un aumento de la Resistencia Portal y secundariamente de la Presión Portal. Esto condicionó un aumento del Gradiente Portocava, comprometiendo la circulación sistémica (por medio del descenso del IRVS, la vasodilatación periférica y el consecuente incremento del volumen plasmático), dando lugar al estado de hiperdinamia, la cual a su vez ejerce un efecto de feedback sobre la hipertensión portal.

1.2: CORRELACIÓN DE LA HEMODINÁMICA SISTÉMICA CON EL GRADO DE HEPATOPATÍA (tablas 3 a 4)

Para correlacionar los datos hemodinámicos con el grado de hepatopatía, establecida mediante la clasificación de Child-Pugh, se han considerado inicialmente los tres grupos por separado (A, B, C) y posteriormente se han agrupado los pacientes B y C en un solo grupo. ^(107, 119, 98, 120)

En general se pueden resumir los datos del primer análisis diciendo que existen diferencias en términos de valores absolutos, evidenciando una gradación progresiva de las alteraciones en los pacientes Child A, B y C pero sin adquirir una clara significación estadística. Los datos más representativos como son el IRVS y el IC, se alteran progresivamente en los tres grupos, dejando a entrever que los pacientes del grupo A tienen registros hemodinámicos prácticamente normales.

Más relevante resultó ser el análisis de los pacientes categorizándolos en A vs BC, donde las diferencias fueron más acusadas e incluso adquirieron significación estadística. Así se demuestra como los pacientes Child BC tenían un **IRVS** inferior al grupo A ($p=0,048$) y un **IC** igualmente superior $4,1 \text{ L/min/m}^2$ (con una $p=0,046$). También el **Índice de Volumen Sistólico** fue superior en estos pacientes, aunque no de forma significativa, hecho que demuestra una mayor afectación sistémica en los pacientes con hepatopatía clínica más avanzada

Es también interesante destacar como los pacientes Child A tenían una cifras de tensión arterial sistémica superiores a los pacientes Child BC, tanto la MAP como las mediadas sistólica y diastólica, de tal manera que se puede observar como el tono vascular sistémico es diferente en los diversos grados de hepatopatía, con una tendencia más acusada a la hipotensión en el grupo BC.

También resaltar como las resistencias pulmonares se afectan ya de forma inicial en los pacientes Child A, manteniendo no obstante una presión pulmonar en los límites de la normalidad (15 mmHg) y con un ITSVD disminuido ($4,3 \text{ g-m/m}^2/\text{b}$).

1.3: CORRELACIÓN DE LA HEMODINÁMICA REGIONAL CON EL GRADO DE HEPATOPATÍA (tablas 5 a 6)

Al comparar los diversos registros hemodinámicos en función del grado de hepatopatía, el **Flujo portal** no resultó ser determinante a diferencia de otros estudios ^(121, 122). Es decir, los valores que presentaron los pacientes Child A, B y C no fueron significativamente diferentes. Lo mismo sucedió cuando se agruparon los pacientes en A vs BC, a pesar de ser discretamente superior en el grupo A. Tampoco el **Flujo arterial** mostró diferencias significativas entre los diversos grupos, de manera que a mayor grado de hepatopatía no hubo mayor arterialización en nuestro estudio. Otro parámetro interesante a valorar es el **Gasto Hepático**, el cual cuantifica el porcentaje del IC que el organismo deriva al hígado y como se ha descrito, es notablemente inferior en pacientes con cirrosis. El GH fue superior en el grupo de pacientes Child A cuando se compararon con el grupo BC, que expresa por lo tanto un mayor aporte en aquellos pacientes con menor hepatopatía y por lo tanto con menor resistencia al flujo; no obstante no se apreciaron diferencias significativas ($p=0,085$).

El valor que realmente fue determinante por su correlación con el grado de hepatopatía fue la **Presión Portal**, la cual incrementó progresivamente en los grupos A, B y C de forma significativa, siendo de 19, 22,2 y 26,5 mmHg respectivamente ($p=0,000$). Cuando dividimos los pacientes en Child A vs BC, la presión portal fue de 19,9 y 24,7 mmHg respectivamente ($p=0.003$). Este dato es esperable, pues el grado de desestructuración del parénquima que define la cirrosis se corresponde con la dificultad que halla el flujo a través del sinusoides y que va a determinar el cifra de presión en el sistema portal. De igual forma el **Gradiente Portocava** también mostró diferencias remarcables en los diversos grupos funcionales de hepatopatía, siendo la significación en este caso de 0,06. En cuanto a este valor, es necesario decir que la PVC es muy influenciado por el manejo anestésico (infusión de líquidos) de manera que en un paciente con administración de medicación intravenosa, hay que ser cautos en su valoración. Otro de los valores de extrema relevancia es la **Resistencia portal**, que de hecho sería el origen de la hipertensión portal. Cuando analizamos los pacientes A, B y C se puede observar un incremento progresivo de las cifras de resistencia pero sin significación. No obstante, si agrupamos los pacientes en A vs BC, las diferencias prácticamente adquieren significación ($p=0.088$); recordar que la resistencia se ha calculado de forma indirecta, siendo esta el producto de la división entre la presión portal y el flujo (ley de Ohm). Esto podría justificar que a pesar de ser el dato considerado básico para definir los trastornos de la cirrosis, queda influenciado

por los registros del flujo portal, que como comentamos anteriormente no pudimos relacionar con el grado de hepatopatía.

De los estudios publicados recientemente que hacen referencia a la HMDC y al grado de hepatopatía, destacar el realizado por P. Taourel et al. ⁽¹²³⁾. En este trabajo se demuestra una relación significativa entre los diversos grupos de la clasificación de Child (A, B y C) y el flujo portal determinado por ultrasonografía-Doppler así como con el gradiente portocava; más aun, se pone de manifiesto una correlación inversa ($r = -0.58$) entre el gradiente portocava y el flujo portal.

Tabla 30.Correlación de datos hemodinámicos obtenidos por Doppler con la Clasificación Child–Pugh

	Child A (n = 12)	Child B (n = 7)	Child C (n = 17)	p
Flujo Portal (ml/min)	685 ± 296	177 ± 369	140 ± 472	$P < .05$
Gradiente Portocava (mmHg)	13 ± 4	21.6 ± 3.7	18.9 ± 5.1	$P < .05$

P. Taourel et al.

Uno de los retos más importantes en la práctica clínica, es el de determinar el grado de funcionalidad de los pacientes considerados cirróticos, de manera que se pueda extrapolar por métodos poco agresivos la reserva funcional que estos pacientes presentan e indicar con un riesgo escaso la conducta terapéutica a tomar ante cada situación. Con este objetivo se describió la clasificación de Child y posterior modificación (Pugh), especialmente en relación a procedimientos quirúrgicos. Esta clasificación sigue vigente a pesar de los años ⁽⁸¹⁾ y se sigue utilizando en la práctica clínica. No obstante, del análisis hemodinámico tanto regional como sistémico, se comprueba como los pacientes Child A (pacientes afectados de cirrosis con una reserva funcional considerable) tienen una presión portal discretamente elevada (19 mmHg) que se corresponde con un Gradiente Portocava de 12 mmHg, el cual se ha demostrado como un punto crítico para establecer el riesgo sangrado y seguramente del riesgo de descompensación de la hepatopatía. Es más, estos pacientes no presentaron tampoco un patrón sistémico compatible con el síndrome de hiperdinamia.

A modo de resumen, se puede decir que existe una correlación franca entre el grado de hepatopatía clínica según la clasificación de Child-Pugh y el grado de hipertensión portal. En nuestra serie no objetivamos una clara relación entre las determinaciones del flujo portal y el grado de hepatopatía, aunque si en cuanto a la resistencia portal, la cual fue progresivamente en aumento en los diversos estadios de Child. Por todo ello,

la clasificación de Child-Pugh sigue siendo un parámetro importante para catalogar con datos clínicos los diversos grados de cirrosis y poder identificar a los pacientes como cirróticos en fase avanzada.

Los pacientes pertenecientes al grupo A se comportan de forma diferente a los pacientes BC, los cuales presentan un gradiente portocava > 12 mmHg y signos claros de hiperdinamia sistémica, hecho que confirma un grado superior de cirrosis.

RESULTADOS DEL OBJETIVO 2:

2.1. DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS HEMODINÁMICOS SISTÉMICOS EN PACIENTES AFECTOS DE CIRROSIS DESPUÉS DE LA REPERFUSIÓN (tablas 7 a 9)

Al finalizar la fase anhepática mediante la reperfusión del injerto, se establece una condición hemodinámica nueva, al menos desde el punto vista teórico, pues el hígado cirrótico es substituido por uno de sano.

Si bien es cierto que mediante el trasplante la resistencia portal y el flujo portal deberían normalizarse, existen datos contradictorios en la literatura con respecto a la situación de hiperdinamia sistémica: mientras algunos autores han descrito la normalización de los mismos ^(125, 126) otros por el contrario sostienen que el IC persiste elevado ^(127, 128).

En nuestro estudio, las determinaciones realizadas a los 90 minutos postreperfusión mostraron en discreto aumento del **Índice Cardíaco**, pasando de 4,6 a 4,8 L/min/m²; este cambio se acompañó de un leve descenso del **Índice de Resistencias Vasculares Sistémicas**, siendo estas de 1028 dn-s-m²/cm⁵. De todas formas, el IC debe valorarse teniendo en cuenta la Presión Arterial Media, la cual persistió con valores similares a los basales (70 mmHg) hecho que justifica un IC elevado cuando disminuye el IRVS.

Es decir, en general no se normaliza el IC ni el IRVS a los 90 minutos pues la situación hemodinámica intraoperatoria (sangrado, hipovolemia, reperfusión...) podría ser un factor determinante. De todas formas, al finalizar la intervención, se objetivó un aumento significativo de la **Presión Venosa Central**, siendo esta de 11,9 mmHg, resultado seguramente de la infusión de líquidos.

Acompañando estos datos, el **Índice de Volumen Sistólico** se halla también incrementado. En cuanto al territorio pulmonar, **PAMP** fue de 20 mmHg a los 90 minutos de la reperfusión, con un **Índice de Resistencias Pulmonares** discretamente inferior al basal y un ITSVD aumentado con respecto al basal, pero comprendido entre

valores normales, de manera que la hemodinamia pulmonar tampoco se normaliza de forma precoz.

Cuando desglosamos los cambios hemodinámicos en función del estado previo de su hepatopatía (Child) podemos observar como nuevamente los pacientes con un grado menos leve se comportaron de forma distinta.

Los pacientes pertenecientes al grupo Child A presentaron una hemodinámica prácticamente normal antes y después de la reperfusión, de manera que las cifras de IC, IRVS y MAP no experimentaron cambios relevantes. Así, por ejemplo, el IC inicial en los pacientes Child A fue de 3,5 y a los 90 minutos de 3,65 L/min/m², mientras que el IRVS pasó de 1396 a 1404 Ω V en R90. Por el contrario, los pacientes Child BC, que partían de un IC y un IRVS propios de una situación hemodinámica hiperkinética, incrementaron escasamente esta situación. De estos resultados se desprende que la hemodinámica neohepática no sólo va a depender de la situación intraoperatoria, pues el grado de cirrosis previa y por lo tanto la hemodinámica basal son también determinantes.

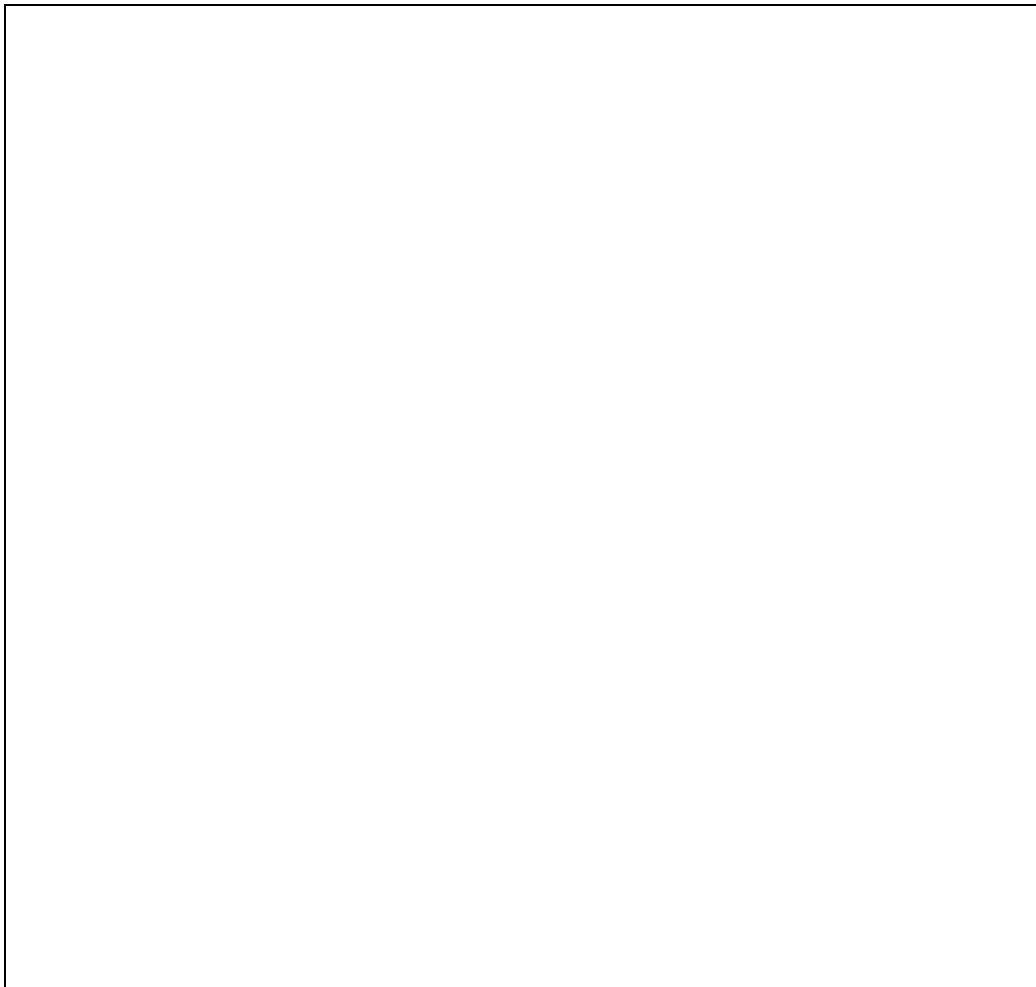
Tabla 31. Cambios hemodinámicos sistémicos después del trasplante. Revisión de la bibliografía.

IC* / GC** IRVS/ RVS†	nativo	60-90min	1-3d	15d	3-6m	18m	24m
Vera 1989	5,8* 653 ± 123†		4,3 1260				
Henderson 1992		9,5**					
Paulsen 1992	8,5** 694 ± 29†	9,5 620 ± 40					
Henderson 1993							
Navasa 1993	4,9* 721 ± 149†			3,7 1274 ± 253	1700 ± 341 (2m)		
Hadengue 1993							
Alvarez 1998	4* 800 ± 205†				3 1,563 ± 308 (3m)		
Pascaglia 1999	4,82* 833 ± 357†				2,51 1991 ± 441 (6m)	2,8 1704 ± 331	2,7 1631 ± 328
Bolognesi 2002	10,1** 797 ± 295†		11,5 706 ± 200				

IC: índice cardíaco (L/min/m²); GC: gasto cardíaco (L/min); IRVS: índice resistencias vasculares sistémicas ($dn \cdot s \cdot cm^{-5} \cdot m^2$); RVS: resistencias vasculares sistémicas ($dn \cdot s \cdot cm^{-5}$).

Parece evidente que la situación de hiperdinamia sistémica que acompaña al paciente cirrótico se normaliza con el trasplante hepático, siendo la única duda el momento que esto sucede. Seguramente en el postoperatorio inmediato (<30 días) el paciente con hepatopatía avanzada (Child BC) continúa con valores de IC y IRVS alterados a pesar

de haber desaparecido la hipertensión portal, pues la situación de cirrosis e hiperdinamia es un proceso crónico que tarda en corregirse, especialmente si existen colaterales portosistémicas, esplenomegalia... En este sentido, es remarcable el hecho que en los trasplantes por insuficiencia hepática aguda, la hemodinámica sistémica se normaliza de forma casi inmediata (Bolognesi) pues se trata de una hepatopatía aguda caracterizada por la insuficiencia hepatocelular con escasa repercusión sobre la hemodinamia sistémica. Los estudios a largo plazo (superior 3 meses) son escasos de manera que resulta difícil sacar conclusiones; no obstante, parece ser que la hemodinámica sistémica experimenta un cambio brusco después del trasplante, con valores que tienden a la normalidad a partir de los 2 meses (Navasa) pero se normaliza de forma completa a partir de los 6 meses (Piscaglia):



Comportamiento del Índice Cardíaco y de la PAM post-trasplante.

2.2. DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS HEMODINÁMICOS REGIONALES EN PACIENTES AFECTOS DE CIRROSIS DESPUÉS DE LA REPERFUSIÓN. (Tablas 10 a 13).

Con la reperfusión del injerto, toda la sangre del territorio esplácnico irrumpe en el sinusoides hepático y en SMH, encontrándose una situación completamente diferente a la establecida por la cirrosis durante tiempo. El primer dato relevante es el descenso de la **Resistencia Portal**, la cual pasa de $0,089\Omega v$ de media en el hígado nativo a $0,012\Omega v$ ($p= 0,001$) a los 90 minutos de la fase neohepática: es decir, el aflujo portal experimenta una reducción media del 74% en la resistencia al pasar por el sinusoides. Este hecho implica que la **Hipertensión Portal** desaparece, pues pasa de 25 mmHg en el hígado nativo de media a 17 mmHg a los 90 minutos postreperfusión ($p= 0,000$). Estos cambios son inmediatos, de manera que la hemodinámica esplácnica experimenta una notable inversión. Así, el **Flujo Portal** es de 1747 ml/min de media al final de los 90 minutos, en relación a los 544 ml/min basales ($p=0,000$) mientras que el **Flujo arterial** pasa de 272 a 193 ml/min ($0,007$). Si el **Flujo hepático total** es ahora de 1934 ml/min, se puede comprobar como la relación porta/arteria es en esta fase de 9/1, marcadamente diferente a la existente en el hígado cirrótico (7/3), evidenciando una vez más el papel de buffer arterial: ^(129, 5)

En esta fase, el **Gasto Hepático** se multiplica por dos, de manera que el volumen de sangre que recibía el hígado basalmente pasa a ser el 40,17 % del Índice Cardíaco. Otro dato de gran relevancia es el **Gradiente Portocava**, el cual pasa de ser de 15 mmHg de media a 5 mmHg, desapareciendo casi por completo (de forma teórica) la presión de los shunts portosistémicos.

Una vez más, al analizar los datos hemodinámicos en los diversos grupos de la clasificación de Child, se pone de manifiesto como los cambios más acusados se dieron en los pacientes BC, tanto en valores absolutos como en incrementos respecto a los valores absolutos. En general los pacientes Child A normalizan de forma casi completa los valores hemodinámicos de flujo, presión portal y gradiente Portocava. Así podemos comprobar como el incremento portal medio en los pacientes Child A fue de sólo 340 ml/min. mientras que en los pacientes BC este fue superior a los 1000 ml/min. Por consiguiente, los pacientes pertenecientes al grupo Child BC destacan por tener un flujo Portal elevado en R90 ($> a 1800ml/min$), superior a la media en sujetos sanos que de algún modo traduce cierta persistencia de la hiperdinamia regional. En este sentido, los pacientes Child C tuvieron un incremento medio de -9,6 mmHg en la presión portal, siendo la presión portal media de 19 mmHg (a pesar de ser la resistencia de $0,016\Omega v$) y un gradiente portocava de 6,8 mmHg, gracias a un descenso medio de -13 mmHg (incremento R90-D1).

En los diversos estudios realizados para valorar el flujo regional posterior al trasplante, se puede ver como el flujo portal persiste en todos ellos elevado, si se compara con los valores considerados normales (variable en función del método de medición).

Tabla 32 .Cambios hemodinámicos regionales después del trasplante. Revisión de la bibliografía.

	nativo	60-90min	1-3días	15días	2meses	3-6meses	18meses	24meses
FVP (ml/min) FAH (ml/min) FHT (ml/min) GPC (mmHg)	(hígado cirrótico)							
Houssin 1989 (Doppler implantables)		1084 ± 174 444 ± 85 1528 ± 213 -		1119 ± 246 421 ± 78 1539 ± 280 -				
Payen 1990 (Doppler implantables)			932 ± 595 444 ± 275 - -	1101 ± 918 641 ± 442 - 1741 ± 1023 (7 d)				
			1257 ± 618 634 ± 350 - -					
Henderson 1992 (Tiempo Tránsito)		1808 ± 929 268 ± 157 2091 ± 932 -						
Paulsen 1992 (Electromagnético)	1241 ± 65 425±25 1654 ± 69 14,8 ± 0,4	2162 ± 90 575 ± 27 2742 ± 90 6± 1						
Henderson 1993								
Navasa 1993 (Doppler)	- - 1030±460 18,7			- - 2250±790 2,1 ± 0,8	- - 1840±740 -			
Hadengue 1993								
Alvarez 1998 (Doppler)	829 ± 130 -				1494 ± 200 -	1520 ± 180 -		
Margarit 1999 (Tiempo Tránsito)		1627 ± 648 - 1821 ± 658 -						
Pascaglia 1999 (Doppler)	771 ± 219 -					1120 ± 307 -	944 ± 285 -	838 ± 278 -
Bolognesi 2002 (Doppler)	808 ± 479 -		2817 ± 1153 -	1940 ± 906 -		1704 ± 796 -	1553 ± 625 -	1083 ± 438 -
Molmenti 2002 (Electromagnético)		2112 ± 992 518±412 -						

FVP: flujo venoso portal; FAH: flujo hepático arterial; FHT: flujo hepático total; GPC: gradiente portocava

Del conjunto de cambios hemodinámicos regionales, llama la atención por un lado la normalización de todos los parámetros y por otro lado el enorme incremento del flujo portal, superior al considerado normal en pacientes sanos, hecho que algunos autores han denominado hiperemia esplácnica (Bolognesi, Alvarez) y que sorprendentemente

se mantiene a corto y medio plazo, a pesar de normalizarse el Índice Cardíaco y las Resistencias Vasculares Sistémicas.

Son diversas explicaciones planteadas para justificar este incremento del flujo portal; inicialmente se ha planteado que la persistencia del IC elevado podría justificar *per se* un flujo portal elevado ⁽¹²⁴⁾, pues existe una correlación entre el IC y el FP al final de los 90 minutos ($r = 0,44$ con $p = 0,000$ en nuestro estudio mediante análisis de Spearman); no obstante esta hipótesis sería válida inicialmente, pues se sabe que los parámetros sistémicos se normalizan de forma más precoz. Otra de las hipótesis propuestas es la persistencia de las colaterales y/o shunts espontáneos, que facilitarían la incorporación a la circulación sistémica y que repercutirían sobre el territorio esplácnico ⁽¹²⁹⁾. También se ha sugerido que la denervación simpática que sufre el hígado podría ser el responsable del hiperflujo portal, secundario a una disautonomía. Parece poco probable que sea este un mecanismo de regulación trascendental, teniendo en cuenta que los hígados trasplantados mantienen el reflejo *buffer* arterial y que es a nivel del seno porta donde se controla realmente la sangre que recibe el hígado. De hecho algunos autores advierten que el flujo portal elevado podría ser el responsable de flujos arteriales insuficientes por una vasoconstricción excesiva (*buffer* arterial).

Una de las hipótesis más factibles es la persistencia del hiperesplenismo en los pacientes trasplantados, que determina un hiperflujo esplénico y como consecuencia del retorno portal. Existen evidencias que la esplenomegalia y el hiperflujo esplénico, a pesar de disminuir después del trasplante, se mantiene hasta 3 y 4 años (Bolognesi).

A modo de resumen, se puede concluir que después de la revascularización, los parámetros hemodinámicos sistémicos se mantienen inicialmente alterados de forma similar a la situación basal, pero con el tiempo (> 2 meses) se normalizan de forma prácticamente completa. A nivel regional, los registros hemodinámicos se normalizan de forma inmediata con la reperfusión, a excepción del flujo portal el cual aumenta de forma considerable, superando los valores considerados basales en sujetos normales. Esta hiperdinamia regional se podría explicar inicialmente por la persistencia del IC elevado y posteriormente por el hiperesplenismo persistente en estos pacientes.

RESULTADOS DEL OBJETIVO 3:

3.1. DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS HEMODINÁMICOS REGIONALES DESPUÉS DE LA REPERFUSIÓN CON RESPECTO AL GRADO DE LESIÓN DE PRESERVACIÓN.

(Tablas 13-14)

Las posibles aplicaciones de la determinación hemodinámica regional durante la realización del trasplante son diversas, si bien destacan el estudio de posibles colaterales portosistémicas y/o shunts para determinar su oclusión ⁽⁹⁷⁾, anomalías vasculares (Sd. Ligamento Arcuato...), descartar complicaciones anastomóticas del injerto (arterial, portal) o mal posición del injerto (especialmente en trasplantes tipo Split) con repercusión en el flujo... ^(130, 131, 132)

No obstante, uno de los aspectos más interesantes de la determinación del flujo hepático podría ser valorar el estado del injerto de forma precoz a partir de los registros obtenidos, es decir, plantearse si los hígados con mayor grado de lesión de preservación tienen un patrón hemodinámico diferente.

Existen numerosas evidencias que correlacionan la lesión de preservación con la desestructuración del SHM y por lo tanto de la microcirculación ⁽¹³³⁾

Estos cambios microestructurales implican una alteración del sistema sinusoidal que se traduce en un incremento de las resistencias al flujo ⁽¹³⁴⁾ y consecuentemente una disminución de la perfusión del injerto, llegando en ocasiones al *non reflow o reflow paradox*, que representa el fracaso de la reperfusión por una lesión de preservación severa. En este sentido hay estudios donde se pone de manifiesto la estrecha relación entre el grado de lesión endotelial y la supervivencia del injerto ⁽¹³⁵⁾ e incluso trabajos (tanto experimentales como clínicos) donde se demuestra como los registros de la microperfusión del injerto se correlacionan de forma inequívoca con la función del mismo así como con la supervivencia del injerto ^(136, 137), llegando a determinar un *cut-off* a partir del cual el fracaso del hígado es inevitable.

Es igualmente destacable el artículo publicado por Klar et al. ⁽¹⁰¹⁾ donde se demuestra que existe una correlación inversa entre los diversos grados de lesión de preservación y el análisis intraoperatorio de la microcirculación hepática (mediante el método de termodifusión): en este trabajo se determinó el flujo hepático de forma Intraoperatoria mediante el Análisis de la microperfusión (ml/100g/min) y posteriormente se correlacionó con el valor de las transaminasas, de manera que los pacientes con AST<1000 UI tuvieron unos valores significativamente superiores (80 ml/100g/min) a los pacientes con AST>1000 UI (35 ml/100g/min); es más, los pacientes que en este estudio desarrollaron una disfunción primaria no sobrepasaron los 34ml/100g/min.

También resultan interesantes los estudios realizados mediante la inserción de mini-sondas de Doppler (Yokohama¹³⁴, Payen¹⁵⁰, Houssin¹⁵¹), tanto en animales como en la práctica clínica, durante el postoperatorio y que permiten el seguimiento durante 1-2 semanas. En estos trabajos se pone de manifiesto como aquellos injertos con una lesión de preservación severa presentan unos flujos portales repetidamente inferiores; también se puso de manifiesto como la aparición de otras complicaciones⁽¹³⁵⁾ tuvo su repercusión sobre la hemodinámica regional. Así, cuando se detectó la aparición de un rechazo agudo se pudo demostrar como el flujo portal aumentaba de forma significativa con respecto a los otros pacientes; hallazgos aparentemente contrarios describe Payen, el cual objetivó un descenso del flujo arterial, pero que de hecho se podría interpretar como una respuesta buffer al incremento portal: el rechazo agudo es una complicación típicamente hepatocelular, de manera que no afecta al sinusoides y esto justificaría el incremento del flujo portal (acompañado de un descenso en el aporte arterial ?) en el contexto de una respuesta inflamatoria.

Todos estos cambios a nivel de la microcirculación se pueden igualmente poner de manifiesto analizando la hemodinámica hepática regional de forma peroperatoria, desglosando el aporte arterial del portal, para intentar establecer un patrón de comportamiento tras la lesión de isquemia-reperfusión con carácter pronóstico.

En este trabajo se ha catalogado la lesión de preservación en dos grupos, que incluye los pacientes con un pico máximo de transaminasas en los primeros 4 días inferior a 1500 UI (LP-Leve-Moderada o LP-LM) y un segundo grupo con una lesión de preservación severa (LP-S) si las transaminasas fueron superiores a 1500 UI. Cuando se analizan los datos obtenidos del registro hemodinámico regional, destaca inicialmente un **Flujo Hepático Total** superior en los pacientes con una LP-LM, con una media de 1929 ml/min al final de los 90 minutos, con respecto al grupo de pacientes con LP-S, donde el FHT fue de 1484 ml/min ($p=0,013$). Estas diferencias se empezaron a observar a los 5-10 minutos postreperfusión (R1), aunque sin alcanzar significación. Si analizamos el comportamiento del flujo arterial y el portal, podremos observar como estas diferencias son debidas al flujo venoso portal y no al riego arterial. El **Flujo portal** en R1 fue de 1609 ml/min en los pacientes LP-LM y de 1409ml/min en el grupo LP-S, es decir existía una diferencia de 200ml (ns); a los 90 minutos después de la reperfusión esta diferencia pasó a ser de 444ml/min ($p=0,017$), de manera que el flujo portal en presencia de una LP leve siguió en aumento hasta consolidarse en 1746 ml/min; por el contrario en el grupo con LP-S no sólo no aumentó sino que experimentó un descenso hasta 1302 ml/min. En cuanto al **Flujo arterial**, los registros fueron similares en ambos grupos en las dos fases

estabilizándose en 111ml/min y 172 ml/min a los 90 minutos en los pacientes con LP severa y leve-moderada respectivamente (ns). El **Gasto hepático** también experimentó un comportamiento diferente entre los dos grupos, de tal forma que los pacientes con una LP-LM presentaron un mayor GH tanto en R1 (ns) como en R90 ($p=0,042$). Estas diferencias son debidas al incremento del flujo portal que presentan estos pacientes al final de los 90 minutos. Cuando analizamos el resto de parámetros relativos a la **Presión Portal**, los dos grupos presentaron valores similares tanto en R1 como en R90, de manera que no parece ser un dato relevante. Diferente es la **Resistencia Portal**, la cual debería ser el parámetro definitivo: al menos de forma teórica se acepta que nuevamente es la resistencia aumentada por la lesión del SHM quien determina el patrón hemodinámico distinto en cuanto al comportamiento de los dos grupos de lesión de preservación. En este estudio, el análisis global de los pacientes con una LP-LM tuvieron inicialmente (R1) una resistencia similar al grupo de LP-S; al final de los 90 minutos tampoco evidenciamos diferencias entre ambos grupos.

De estos datos se desprende que los injertos con una LP severa se comportan de forma diferente a los injertos con escasa lesión de preservación, de tal manera que registran un flujo hepático menor inicialmente (R1), a expensas de un menor flujo portal y posteriormente (R90) lejos de incrementarse, registra valores inferiores.

RESULTADOS DEL OBJETIVO 4:

4.1.- HOMOGENEIZACIÓN DE LA SERIE (tablas 15-17).

Para estudiar el posible efecto beneficioso de la administración de la prostaglandina E1 se aleatorizaron un total de 90 pacientes, de los cuales finalmente se incluyeron 79 pacientes (ver método). El primero de los objetivos establecidos para este apartado fue el de verificar que ambos grupos son homogéneos y por lo tanto comparables. Para ello se han comparado los principales datos demográficos para descartar posibles sesgos en cuanto a la administración.

Cuando se analizan los datos referentes a la demografía del receptor, podemos concluir que no se apreciaron diferencias entre ambos grupos. La edad de los candidatos, el tiempo de espera y las indicaciones son superponibles en ambos grupos. En cuanto a la situación clínica pretrasplante de los receptores de ambos grupos se hallaban en situación parecida de manera que el porcentaje de pacientes en estadio Child BC era parecido, con incluso cierto predominio en el brazo que no recibió

PGE1 (61 vs 54%); si miramos la clasificación de la UNOS tampoco se apreciaron diferencias.

El número de pacientes que llegaron al trasplante con diálisis fue similar, aunque se objetivó cierto predominio en el grupo no tratado (14 vs 8%), al igual que sucedió con los pacientes diagnosticados de Sd. Hepatorenal (14 vs 5,4%). No obstante, las cifras medias de creatinina fueron iguales en ambos grupos. De este primer análisis se desprende que el perfil de los pacientes candidatos a trasplante en los dos grupos no fue diferente.

Cuando analizamos los datos correspondientes a la demografía del donante, no se observaron tampoco diferencias en cuanto a la edad ni a los principales datos que resumen el perfil del donante. El tiempo de preservación fue idéntico en ambos grupos. Únicamente merece ser destacado el hecho que entre los pacientes que recibieron PGE1, el porcentaje de injertos con un tiempo de isquemia fría superior a las 10 horas fue mayor, aunque sin significación.

Otro dato relevante fue la cuantificación de la esteatosis en los injertos: 3 pacientes presentaron esteatosis severa (> 35%) y recayeron entre el grupo de pacientes que del grupo control. Por el contrario, en ningún paciente tratado con PGE1, la esteatosis fue severa. De estos tres pacientes, uno desarrolló una disfunción primaria que requirió un retrasplante urgente y los otros dos presentaron una lesión de preservación moderada.

En cuanto a la evolución de la intervención, los principales parámetros que la definen fueron prácticamente idénticos, de manera que tampoco existió sesgo en este apartado. Por todo ello, creemos que ambos grupos son comparables.

4.2.- TOLERANCIA HEMODINÁMICA A LA PERFUSIÓN DE PGE1 POR VÍA INTRAPORTAL. EFECTO SISTÉMICO (tabla 18).

Se ha comentado en diversas ocasiones que la administración de PGE1 y en general de todos los fármacos destinados a atenuar la LP, debe ser a dosis plenas e inmediatamente posterior a la reperusión. En la literatura existen muchos datos contradictorios referentes a los resultados de las prostaglandinas, pero se debe a las diversas formas de administración (sistémica, intraportal, intrarterial), a las diferentes dosis y a la no existencia de estudios controlados en la práctica clínica por vía intraportal.

De las diversas hipótesis planteadas, la tolerancia hemodinámica a la administración intraportal se ha podido demostrar mediante el estudio de la hemodinamia sistémica posterior a la reperusión. En el análisis efectuado en el apartado 2.2 se pudo ver como tras la reperusión, la HMDC sistémica prácticamente no cambiaba al final de los

90 minutos, de manera que se mantenía un IC elevado con unas resistencias sistémicas disminuidas.

El **Índice Cardíaco** fue discretamente superior en los pacientes sin tratamiento tanto en R1 como en R2 (sin significación) si bien es cierto que estas diferencias ya existían en D1 (ns), de manera que no podemos atribuir estos parámetros a la perfusión de PGE1. Al final de los 120 minutos, el IC fue de 4,8 ml/min/m² en ambos grupos, exactamente igual al definido en el apartado 2.1. Por otro lado, el análisis de la varianza (efecto Inter-sujeto) tampoco evidenció diferencias significativas atribuibles a la infusión de PGE1.

Cuando analizamos las resistencias sistémicas (**IRSV**) podemos observar como estas son prácticamente iguales al inicio de la perfusión de PGE1 (R1), incluso superiores en el grupo tratado. Posteriormente (R90) existe una discreta disminución en estos pacientes (sin significación) que a los 120 minutos desaparece. Es cierto que los registros del IC y del IRVS fueron menores en R90 cuando se administró PGE1. Estos valores no adquirieron significación ni tuvieron repercusión clínica. Si comparamos los datos referentes a la tensión arterial, concretamente la **Presión Arterial Media** podemos ver como tras la administración de PGE1 se aprecia un discreto descenso de la PAM en este grupo de pacientes, sin significación; a los 90 minutos las cifras de TA son similares en ambos grupos, al igual que sucede a los 120 minutos. También se observa un discreto descenso del **Índice del volumen sistólico** en R1, que posteriormente se corrige.

Resulta obvio analizar la necesidad de perfusión de drogas vasoactivas en este grupo de pacientes, pues si bien no existieron diferencias significativas en los valores hemodinámicos medios, cabría la posibilidad de ser a expensas de un mayor requerimiento de fármacos vasomiméticos (dopamina, dobutamina, adrenalina o noradrenalina). Tal y como se muestra en la tabla 17 (pág. 109) no se registraron diferencias significativas en ambos grupos en cuanto al uso de fármacos vasoactivos.

En este apartado se puede observar como la PGE1 se pudo perfundir directamente por vía portal precisamente en el momento de revascularizar el injerto sin apreciar efectos adversos. De hecho, no se interrumpió su perfusión en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio..

Si analizamos los efectos sobre el territorio pulmonar, destacar que únicamente en R1 se apreció un discreto descenso de las **Resistencias Pulmonares**, acompañado de una cifra de **PAPM** escasamente inferior, aunque ambos parámetros no registraron significación.

Cuando analizamos los registros de los pacientes que fueron tratados con PGE1 vs los no tratados, podemos concluir que no existieron diferencias durante la perfusión (R1 y R90) y ni a los 120 minutos posteriores a la reperfusión. De los diversos trabajos publicados, existe en general unanimidad en afirmar que la infusión de PGE1 por vía sistémica provoca un grado variable de descenso de la PAM. Blankensteijn et al.⁽¹⁵²⁾ revisaron el efecto de la PGE1 sobre las principales variables HMDC, demostrando como la perfusión sistémica en la revascularización incrementaba el grado de inestabilidad. También son destacables el conjunto de trabajos experimentales^(74, 77, 104, 153, 154) donde se comparan las diferentes vías de administración de PGE1 (básicamente sistémica vs intraportal) y en los cuales se constata como la vía periférica se asocia siempre a un descenso de la tensión arterial. En 1996 Chavin et al.⁽¹³⁹⁾ publican un estudio prospectivo-aleatorizado y doble ciego sobre la perfusión de PGE1, evidenciando un descenso en la PAM en el grupo de prostaglandina. En cuanto a la perfusión por vía portal existen pocos trabajos, incluyendo publicaciones experimentales y clínicas, pero en todos ellos se verifica como la PGE1 intraportal no tuvo efecto sistémico (ver tabla 33).

4.3.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA ADMINISTRACIÓN DE PGE1. EFECTO REGIONAL (tablas 19-20).

El efecto de las prostaglandinas sobre el flujo regional es más controvertido si cabe, que el efecto sobre la hemodinámica sistémica. Existen escasos trabajos en la literatura sobre los efectos hemodinámicos de las diversas prostaglandinas y con resultados diversos e incluso contradictorios.

Uno de los primeros trabajos realizados fue el de Ishida et al.⁽¹³⁸⁾ donde se administró PGE1 intraportal e intra-arterialmente en perros, observándose el aumento del FP y del FA en función de la vía de perfusión elegida, que equivale a decir que la PGE1 posee un efecto vasodilatador local. Posteriormente, Tsukada K et al.^(104.), analizaron el efecto de la PGE1 administrada por vía intraportal, intra-arterial y por vía sistémica a dosis de 0,5 µgr/Kg./min en perros sometidos a resecciones hepáticas. Según este autor, la PGE1 producía un marcado aumento del flujo portal y una disminución de las resistencias portales cuando se optó por su perfusión intraportal sin afectación de la PAM. También destacaremos el trabajo publicado por Nakadaira⁽¹⁵³⁾ quien comparó la perfusión intraportal con la vía yugular en ratas, hallando un claro efecto vasodilatador a nivel sistémico con descenso de la PAM en la perfusión sistémica.

Otro de los estudios relevantes que se realizaron fue el de Chavin KD et al.⁽¹³⁹⁾ donde se administró PGE1 vs placebo en pacientes trasplantados hepáticos, mediante

perfusión sistémica (doble ciego y aleatorizado) post-reperfusión. Este trabajo concluye que la administración de PGE1 (1µgr/Kg./h) por vía sistémica no tiene efecto hemodinámico regional mientras que se constata un descenso significativo de la PAM en los pacientes tratados. En esta misma línea, Fabbri ⁽¹⁴⁰⁾ analiza el efecto de la PGE1 administrada por vía sistémica en pacientes cirróticos y en pacientes sanos, determinando posteriormente el flujo mediante Doppler. La conclusión fue que no se objetivaron efectos hemodinámicos regionales en ninguno de los dos grupos, mientras que la PAM si resultó afecta con un significativo descenso. En este estudio, la respuesta de los pacientes cirróticos es poco valorable, pues se hallan en una situación límite y crónica desde el punto de vista hemodinámico que no permite ningún tipo de reacción. No obstante, la perfusión en pacientes control es altamente fiable del posible efecto hemodinámico. Parece claro, dado el diseño del trabajo anterior (Chavin) y otros muchos estudios ⁽⁷⁶⁾, que la PGE1 sistémica no tiene efectos sobre la hemodinamia hepática, seguramente dada la metabolización de la misma a nivel pulmonar (Kawachi, Golub, Oishi, Ferreira) hecho que condiciona que los niveles plasmáticos que llegan al hígado sea insuficientes.

Kawachi et al ⁽⁷⁷⁾ mediante el estudio controlado en cerdos compararon el efecto de la PGE1 administrada tanto de forma intraportal como sistémica en hígados normales y en trasplantados, llegando a la conclusión que la prostaglandina sistémica no tiene un efecto directo sobre la hemodinámica regional (e incluso puede disminuir el aporte por la vasodilatación periférica) y en cambio la vía intraportal aumentó el flujo arterial (a pesar de no modificar el FHT). Según dicho autor, esto se tradujo en un menor pico de transaminasas (a los 60 minutos) y en un mayor flujo biliar (ml/2horas). Es difícil de explicar este aumento del flujo arterial mediante la administración intraportal, pero teniendo en cuenta según nos muestra el autor que no existió un cambio significativo del flujo hepático total, no creemos que sea a través del flujo arterial que las PGE1 ejerzan su efecto beneficioso.

Destacar también los trabajos experimentales de Hossain et al. ⁽¹⁴¹⁾ que confirmaron una vez más como la perfusión de PGE1 intraportal generó un aumento en el FP así como del FHT, sin afectar la PAM. Estos hallazgos se correlacionaron con un menor pico de transaminasas y con una menor afectación histológica.

Más recientemente Inagaki et al. ⁽¹⁰³⁾, publicaron que la administración por vía intraportal PGE1 durante 5 días en el postoperatorio de pacientes sometidos a hepatectomías posee un efecto beneficioso: los autores concluyen que la perfusión de prostaglandina aumenta el flujo portal incluso de forma postoperatoria sin afectación de la PAM; también hallaron un menor pico de bilirrubina total.

Tabla 33. Revisión bibliográfica de los diversos estudios sobre la administración de PGE1.

	Vía	dosis	método	FP	FA	FHT	MAP
Tsukada 1992	•Intraportal (experimental)	0,5µgr/Kg./min	? (hepatectomía)	↑	=	↑	=
Nakadaira 1993	•Intraportal (experimental) •Sistémica	0,5µgr/kg/min 5µgr/kg/min	(hepatectomía)	↑ =			= ↓
Chavin 1996	•Sistémica (clínico)	1µgr/Kg./h	Electromagnético (trasplante)	=	=	=	↓
Henley 1995	•Sistémica (clínico)	1µgr/Kg./h	Trasplante				
Kawachi 1997	•Intraportal (experimental) •Sistémica	100ngr/Kg./min	Tiempo tránsito (trasplante)	= =	↑ ↓	= =	= ↓
Aono 1997	•Intraportal (experimental) •Sistémica	7,5µgr/Kg./min durante 2 min.	Doppler (hepatectomía)	↑↑ ↑			= ↓
Fabbri 1998	•Sistémica (clínico)	30µgr/hora	Doppler (pacientes cirrosis y grupo control)	=		=	↓
Hossain 1999	•Intraportal (experimental)	0,5µgr/Kg./min	(modelo isquemia caliente.)	↑	=	↑	=
Inagaki 1999	•Intraportal (clínico)	120µgr/día	Doppler (hepatectomía)	↑	=	↑	=

FP: flujo portal; FA: flujo arterial; FHT: flujo hepático arterial; MAP: presión arterial media.

En nuestro estudio, los pacientes que recibieron PGE1 por vía intraportal durante 90 minutos tuvieron un **flujo portal** (FVP) prácticamente idéntico en términos absolutos tanto en R1 como R90 a los pacientes del grupo control. En cuanto al **flujo arterial**, los registros también fueron parecidos, incluso mayores en los pacientes no tratados (sin significación), que tampoco se tradujo en el flujo hepático total. No se ha podido relacionar el flujo, ni arterial ni portal, con la administración intraportal de PGE1, hecho que contrasta con los estudios previos. Este el único estudio aleatorizado intraportal que se ha desarrollado en humanos hasta la fecha, de manera que este modelo es más complejo que los estudios realizados únicamente con isquemia caliente o en el transcurso de una hepatectomía electiva y por lo tanto no tenemos otros puntos de referencia. Parece lógico esperar un incremento del FP en los pacientes que fueron tratados con PGE1, pero no se pudo demostrar en estas condiciones. Revisando los diversos trabajos publicados en relación al efecto regional de la PGE1, existe unanimidad en afirmar que las prostaglandinas tienen un efecto local, de manera que es esperable una acción distinta según se administra por vía sistémica o por vía local (intraportal o intrarterial). En el caso que nos interesa, la mayoría de autores que estudiaron el efecto de la PGE1 administrada intraportalmente pudieron observar un aumento del flujo portal sin afectación sistémica; por el contrario, la perfusión sistémica

no incrementa localmente al flujo esplácnico e incluso podría disminuirlo dada la hipotensión sistémica.

Cuando analizamos el denominado **flujo hepático total índice** (el flujo relativizado a la TA) podemos observar como este fue siempre mayor en los pacientes que recibieron PGE1, especialmente en R1 que es precisamente el momento de mayor labilidad hemodinámica. El **Gasto Hepático** también se mostró superior en los pacientes que recibieron prostaglandinas, siendo la máxima diferencia en R1 con 5,1 l/min/m² vs 4,6 l/min/m² aunque sin significación.

Cuando comparamos las cifras de **presión portal**, tampoco existieron diferencias significativas, a pesar de ser inferiores entre los pacientes tratados en R90. Al analizar las **resistencias portales** se puede comprobar como los pacientes que recibieron la perfusión de PGE1 registraron una resistencia significativamente menor a los 90 minutos, siendo esta de 0,0078 Ω V vs los 0,017 Ω V en el grupo control (p=0,012). Este dato puede sugerir que la administración de PGE1 intervino realmente sobre el injerto, condicionando una menor resistencia a nivel sinusoidal. Si recordamos que la lesión de preservación afecta básicamente al senoide y que este a su vez regula el flujo mediante el control de las resistencias intrahepáticas, una menor resistencia podría estar traduciendo una menor LP en el injerto.

Si bien no se consiguió demostrar una relación directa entre la perfusión de PGE1 y los registros hemodinámicos regionales tal y como sería esperable de forma teórica (mayor flujo portal en presencia de PGE1 dada la relación flujo portal y LP), si pudimos relacionar la administración de prostaglandina con las cifras de resistencia, que de algún modo están traduciendo el grado de reacción inflamatoria establecida a nivel parenquimatoso.

La administración de PGE1 podría resultar beneficiosa en la LP, atenuando la lesión sinusoidal, hecho que se reflejaría en una menor resistencia al flujo. Esta acción sería evidentemente multifactorial (anti-inflamatoria, citoprotectora...) y no únicamente debida a una acción vasodilatadora, pues en nuestro estudio los registros del flujo portal fueron iguales en ambos grupos. De hecho, en 1994, Kim et al. ⁽⁷⁸⁾ publicaron un estudio experimental en cerdos donde se demostraba que la perfusión intraportal de un análogo de PGI₂ mejoraba la microcirculación hepática en donantes a corazón parado. Simultáneamente, Ware F et al. ⁽¹⁴²⁾ también publican un estudio en ratas donde la perfusión intraportal de PGE1 (tanto en modelo de isquemia caliente como en trasplante) se correlacionaba con una menor lesión histológica y una mayor supervivencia. Recientemente, Ejiri et al. ⁽⁷⁹⁾ han publicado un interesante estudio experimental (modelo porcino) donde se compara la lesión de preservación producida por 30 minutos de isquemia caliente en presencia de perfusión intraportal de PGI₂

postperfusión asociada a ácido taurodesoxicólico por vía intravenosa vs un grupo control (no tratado). Se demuestra como la perfusión tuvo un marcado efecto citoprotector sobre el endotelio sinusoidal (utilizando la inmunoreacción a la trombomodulina como marcador) y el epitelio biliar. Esto se tradujo en una mejor función del injerto y una mayor supervivencia. ⁽¹⁴³⁾

Parece evidente que la perfusión de prostaglandinas (PGE1 o PGI2 principalmente) por vía intraportal tiene efecto directo sobre el hígado, tanto en modelos experimentales de isquemia caliente como en modelos de trasplante, que se traduce en una menor desestructuración del sinusoides y en una mejor función del injerto. Este efecto puede deberse a la capacidad vasodilatadora directa pero también al efecto anti-inflamatorio, a la capacidad de interferir en la expresión inmunológica (acción inmunosupresora sobre las células efectoras, inhibición de la IL-2...) y a la acción anti-agregante plaquetar.

No obstante estos teóricos beneficios no se han conseguido demostrar en modelos de trasplante humano, como mínimo en relación directa al grado de LP. Por otro lado, es posible que no todos los pacientes se beneficien de la perfusión de PGE1, es decir, que su efecto pueda pasar desapercibido en pacientes con una lesión de preservación leve y esto condicionar el resultado global del análisis en este apartado.

4.4.- ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON PGE1: TRADUCCIÓN CLÍNICA (tablas 21-22).

Paralelamente al análisis hemodinámico, también se ha estudiado la evolución postoperatoria inmediata de los pacientes trasplantados, comparándose en función de si recibieron o no prostaglandinas. La evolución se ha estudiado en el conjunto de la población incluida en el estudio, o bien en el subgrupo de pacientes con mayor riesgo de desarrollar una LP.

ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN EN EL CONJUNTO DE PACIENTES.

La incidencia de lesión de preservación severa (definida mediante transaminasas >1500 UI) fue discretamente superior entre los pacientes control (26% vs 19%), aunque sin adquirir significación de manera que no podemos concluir que su aparición fuese mayor. Por otro lado únicamente apareció un caso de No Función Primaria del Injerto (NFP) y fue en el grupo control, que se retrasplantó con éxito. El pico máximo de transaminasas fue también mayor en el grupo control pero sin significación, a diferencia de otros trabajos donde se pudo correlacionar la PGE1 con las cifras de transaminasas ^(144, 141, 77).

Es decir, en términos generales no podemos concluir que la perfusión de PGE1 intraportal se ha relacionado con una menor intensidad de LP. Esta afirmación es prácticamente imposible de realizar en estudios clínicos dada la gran complejidad del proceso y de la multitud de variables que intervienen en el proceso de la lesión de isquemia-reperfusión.

De hecho en la década de los 90 se publicaron diversos trabajos donde se afirmaba que la perfusión intravenosa de PGE1 podía atenuar e incluso revertir el PNF. La gran mayoría son estudios no controlados y en los cuales de forma retrospectiva se comparan dos grupos históricos y por lo tanto cuestionables desde el punto de vista metodológico. ^(60, 59, 145, 146). Conceptualmente la lesión de preservación se expresa en el preciso instante de la reperfusión, cuando finaliza la isquemia caliente y por lo tanto se reestablece el metabolismo aeróbico, de manera que difícilmente la perfusión sistémica de prostaglandina durante el postoperatorio pueda tener algún efecto local sobre el injerto, especialmente si no se instaura en el mismo acto operatorio. De hecho los pocos trabajos prospectivos y aleatorizados que se han realizado mediante perfusión intravenosa ^(141, 70) no han mostrado diferencias significativas en cuanto a cuanto al grado de LP ni a la incidencia de DPI, destacando únicamente una menor morbilidad postrasplante (menos días de UCI, menor tasa de diálisis...)

Todos los pacientes incluidos en este estudio, recibieron en el postoperatorio inmediato la perfusión intravenosa de prostaglandina E1 de forma sistemática, a excepción de aquellos con inestabilidad hemodinámica. Del total de pacientes incluidos en el objetivo 4, únicamente un paciente no recibió PGE1 en la UCI por su inestabilidad hemodinámica.

En nuestra serie, al comparar la estancia media de los receptores en la UCI, esta fue superior en el grupo de pacientes control, con 8.91 días vs 7.8 días en los pacientes tratados (ns). Por el contrario, la estancia global en el hospital fue superior en el grupo de pacientes tratados con PGE1 (23 vs 20 días), igualmente sin significación. Estas diferencias se pueden deber a que la máxima estancia se produjo en un paciente que recibió PGE1 (y por lo tanto artefacto la media aritmética) unido al hecho que la mortalidad precoz fue superior en los pacientes no tratados. De todos modos, hay diversos trabajos donde se correlacionó la estancia hospitalaria y en la UCI con la perfusión de PGE1 por vía sistémica en el postoperatorio inmediato (Henley como único trabajo aleatorizado), debido a una menor incidencia de complicaciones renales, menor incidencia de reintervenciones, así como menor gasto de hemoderivados y menor tasa de reintubación.

En nuestro trabajo, la incidencia de reintervenciones fue discretamente superior en el grupo de pacientes no tratados, con un 16% vs 10% (ns). Las necesidades

transfusionales durante el postoperatorio, tanto de concentrados de hematíes, plasma o plaquetas no presentaron diferencias en ambos grupos de pacientes, a pesar de ser siempre superiores en el grupo no tratado. La tasa de aparición de insuficiencia renal aguda (creatinina > 1,5 mgrs/dl) fue similar en ambos grupos, pero si se compara la necesidad de aplicar alguna técnica de depuración extrarenal podemos observar como fue mayor en el grupo de pacientes control, con un 22% vs 10% y una significación de 0,08. La relación entre las prostaglandinas y la función renal ha sido ampliamente descrita por otros autores, donde se afirma que la perfusión de PGE1 por vía sistémica reduce la incidencia de insuficiencia renal y de la necesidad de diálisis. ^(70, 147, 71). Esta propiedad se ha relacionado con la capacidad vasodilatadora de las prostaglandinas y por lo tanto de mejorar la perfusión renal como principal mecanismo de acción. Seguramente este factor es el determinante de una menor morbilidad observada en estos pacientes, pues la función renal es uno de los parámetros más influyentes en la evolución del postoperatorio. En nuestro estudio, todos los pacientes recibieron PGE1 sistemáticamente por vía sistémica al finalizar la intervención, de manera que la menor incidencia de diálisis no se puede atribuir a la prostaglandina intravenosa.

En cuanto a la aparición de rechazos, la incidencia fue similar en ambos grupos, incluso mayor en valores absolutos en los pacientes tratados. Dados los efectos inmunológicos atribuidos a la PGE1, diversos autores han publicado estudios donde la administración de prostaglandinas se correlacionaba con una menor incidencia de rechazos e incluso una menor intensidad ^(71, 148, 146). Nuevamente se trata de estudios no aleatorizados, donde se comparan grupos históricos e incluso con diferentes pautas de inmunosupresión, de manera que a pesar del efecto teórico inmunomodulador atribuido, es difícil afirmar que la incidencia de rechazos se vea influenciada por las prostaglandinas, como se descarta en estudios controlados (Henley, Chavin).

El hallazgo más destacable del postoperatorio fueron las diferencias aparecidas al comparar la mortalidad precoz en ambos grupos. Así la cifra de pacientes fallecidos antes de los 30 días en el grupo que no tratado fue del 16 % vs 0% en el grupo que recibió PGE1. Esta diferencia tan espectacular merece ser matizada, a pesar de ser comparables los datos demográficos previos al trasplante (ver objetivo 4.1)

Del total de pacientes fallecidos, cuando analizamos las causas que provocaron el exitus, podemos comprobar como todos ellos estaban afectados de diversos de los factores de riesgo descritos de morbimortalidad en el trasplante hepático (Dra. Bilbao). Del conjunto de 7 pacientes, en 4 de ellos la causa de muerte no estuvo relacionada directamente con el desarrollo de una lesión de preservación severa y fue debida a shock séptico de diversa etiología que desembocó en FMO refractario. No obstante, en 3 de los pacientes la causa principal de la defunción estuvo relacionada con una

lesión de preservación severa debida en parte a la conjunción de una cirugía difícil y un injerto no óptimo (con esteatosis). No obstante, lejos de poder afirmar que la administración de PGE1 fue determinante, podría de alguna manera colaborar en atenuar la LP, pues son precisamente los injertos y los pacientes de riesgo aquellos que más beneficio podría obtener de la perfusión de PGE1

En cuanto a la supervivencia a medio y largo plazo tal y como era esperable no resultó influenciada por la administración o no de prostaglandina. Una vez superada la mortalidad inicial, las curvas de supervivencia de ambos grupos son iguales.

4.5.- ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN EN PACIENTES PERTENECIENTES A GRUPOS DE RIESGO A PRESENTAR LP MODERADA-SEVERA (tablas 23-26).

De los resultados descritos en el apartado 4.3 interpretamos que la administración de PGE1 podría tener cierto efecto sobre la expresión de la LP disminuyendo el grado de lesión sinusoidal, reflejado por una menor resistencia al flujo portal. No obstante, es posible que el efecto beneficioso de la PGE1 quede enmascarado cuando se administra a todo el conjunto de receptores, pues en la mayoría de casos la lesión de isquemia-reperusión es leve o moderada y el potencial efecto de la prostaglandina puede ser inapreciable. Por ello hemos seleccionado el grupo de pacientes con mayor riesgo de presentar una LP severa del total de pacientes incluidos en el estudio, atendiendo a los resultados de la tesis realizada por la Dra. Bilbao. Los factores de riesgo seleccionados (ver metodología) están ampliamente descritos en la literatura ⁽⁸⁷⁾.

4.5.1. Pacientes con 3 o más factores de riesgo:

Cuando acotamos el número de pacientes al grupo formado por los receptores con 3 o más factores de riesgo (donantes >3 días en UCI, sodio donante >145, UNOS I-III y esteatosis hepática > 20%) se obtienen 12 pacientes.

Si analizamos el **flujo portal**, se pone de manifiesto como este fue mayor en los pacientes tratados con PGE1, tanto en R1 como en R90, siendo al final de la perfusión de 1930 vs 1632 ml/min. Esta diferencia de 300 ml/min no alcanzó significación, creemos por el escaso número de pacientes (8 con PGE1 vs 4 control), pero se repite nuevamente al comparar el **flujo hepático total**, tanto en R1 como en R90.

En cuanto a las **resistencias portales**, nuevamente fueron inferiores en el grupo de pacientes sometidos a la perfusión con prostaglandina. En R1 las resistencias fueron similares en ambos grupos, pero al final de los 90 minutos si aparecieron diferencias

casi significativas: la resistencia portal fue de $0,0081 \Omega v$ entre los pacientes tratados vs $0,0157 \Omega v$ en el grupo control ($p=0,054$). Este dato deja la puerta abierta para especular con una posible acción directa sobre el sinusoides y por lo tanto sobre la lesión de preservación, que pensamos se podría poner de manifiesto en caso de aumentar la muestra.

A modo de resumen, cuando seleccionamos los pacientes se puede comprobar como aquellos receptores con riesgo elevado de presentar una LP que fueron tratados con PGE1 presentaron un flujo portal superior tanto en R1 como en R90 (ns) así como una menor resistencia portal en R90 ($p=0,054$): estos datos pueden indicar que los injertos de riesgo son aquellos que resultarían más beneficiados de la perfusión de prostaglandina por vía intraportal, no estando justificado, seguramente, la perfusión intraportal sistemática en todos los trasplantes.

Cuando analizamos la evolución clínica en este subgrupo, las diferencias son relevantes pero están limitadas el número de la muestra y por lo tanto únicamente permiten especular. Así pudimos ver como en 3/4 pacientes no tratados, la LP que se presentó fue severa mientras que en el grupo tratado únicamente fueron 2/8 pacientes. Llama poderosamente la atención el hecho que a igual riesgo teórico y siendo los grupos demográficamente comparables existan estas diferencias que sin duda permiten plantearse la hipótesis sobre la efectividad de la PGE1.

Más aún, la cifra de transaminasas fue marcadamente diferente en ambos grupos, especialmente la GPT que en el grupo control fue de 1356 ± 880 U.I vs 990 ± 1000 U.I en el grupo tratado, que a pesar de no ser significativo ($p=0,15$) apoya de alguna manera nuestra hipótesis. En cuanto a la evolución del trasplante, destacar el tiempo de UCI que presentaron los pacientes del grupo control, el cual fue de 15 ± 8 días vs $5,7 \pm 2,3$ en los pacientes tratados, siendo este resultado significativo desde el punto de vista estadístico. En otras publicaciones se ha relacionado la estancia en UCI y en el hospital ^(70, 141, 149) con la perfusión de PGE1 por vía sistémica en el postoperatorio. Estos 12 pacientes incluidos fueron tratados todos ellos con prostaglandinas al finalizar la intervención, acorde con nuestro protocolo, de manera que las diferencias encontradas no se hallan en relación a este parámetro. El mayor tiempo de UCI fue debido evidentemente a la morbilidad existente en el grupo control, donde un paciente se retrasplantó por NFP y otros dos presentaron una LP severa que se asoció a diversas complicaciones (fracaso renal, reintubación, traqueostomía...). En cuanto al tiempo de ingreso hospitalario, este fue discretamente superior en el grupo control aunque sin significación, debido en parte a que uno de los pacientes del grupo control

estuvo ingresado 361 días y se ha desestimado para el análisis y otro paciente falleció a los 19 días dando una “falsa” estancia hospitalaria.

En este subgrupo, la incidencia de fracaso renal fue elevada, dadas las características de los pacientes y similar en ambos grupos (50 vs 62%); la necesidad de diálisis fue nuevamente superior en los pacientes control, siendo esta del 50% (2/4) vs 12,5% (1/8) en el grupo tratado.

Cuando se compara la mortalidad precoz, una vez más resulta ser superior en el grupo control, donde se registró la única defunción del grupo: se trataba de un paciente de 47 años afecto de una trombosis portal masiva que se trasplantó con un injerto afecto de una esteatosis del 35% y que desarrolló una LP severa.

Evidentemente la existencia de una defunción en un grupo tan reducido no permite extrapolar conclusiones, circunstancia que motivó estudiar el grupo de pacientes con 2 o más factores de riesgo.

4.5.2. Pacientes con 2 o más factores de riesgo:

Mediante esta estratificación se creó un nuevo grupo con 43 pacientes, de los cuales el 58% recibieron PGE1 (25) y el 42% pertenecieron al grupo control (18).

En este subgrupo, el posible efecto hemodinámico de la perfusión de PGE1 es más difícil de advertir; así el **Flujo portal** fue incluso superior en el grupo control tanto en R1 como en R90 (2123 vs 1915 ml/min) sin significación estadística. Igual comportamiento se evidenció en el flujo hepático total. Cuando analizamos la **Presión portal**, al igual que sucedía en el grupo de pacientes con 3 o más factores de riesgo, esta fue inferior al final de los 90 minutos en los pacientes tratados, siendo de 16,8 vs 20 mmHg (ns). Esto condicionó sin duda los valores de la **Resistencia Portal**, que nuevamente fueron inferior al finalizar la perfusión de PGE1 con una p de 0,057. Una posible conclusión sería que la PGE1 puede ejercer cierto efecto hemodinámico regional entre los pacientes de riesgo y no en el conjunto de candidatos, pues como se puede observar al acotar los pacientes a 2 o más ya se evidencia una menor resistencia portal, a pesar de no existir diferencias claras en el flujo portal. En cambio, cuando estudiamos los pacientes con 3 o más factores, los flujos si se diferencian, pero el escaso número no permite realizar afirmaciones más contundentes.

En este nuevo subgrupo, la incidencia de LP severa fue del 38% en el grupo control (7 pacientes) vs el 20% (5 pacientes) en el grupo tratado, no siendo significativo (p=0,15). Las cifras máximas de transaminasas siguen siendo mayores en el grupo no tratado, tanto las GOT como las GPT, sin significación. La estancia media en UCI es similar, de manera que no parece existir relación con la perfusión de PGE1 y la estancia media en

el hospital es parecida (recordar que uno de los pacientes del grupo control estuvo ingresado 361 días y se ha desestimado: en caso de contemplarse, la media global del grupo control pasa a 43 días). La incidencia de reintervenciones en el transcurso del postoperatorio es nuevamente mayor entre los pacientes no tratados (22% vs 4%), al igual que la aparición de insuficiencia renal aguda, aunque sin significación. La necesidad de diálisis fue del 33% en el grupo control y del 8% entre los pacientes tratados con perfusión de PGE1, siendo la $p=0,095$. La aparición de rechazo fue mayor en el grupo que recibió PGE1, pero sin relevancia estadística. En cuanto a los requerimientos transfusionales del postoperatorio, destacar la diferencia que existió entre la transfusión de concentrados de hematíes en ambos grupo: la media para el grupo control fue de 4,3 vs 1,8 en los paciente con PGE1 intraportal, figura que tuvo una significación del 0,09.

En el grupo control se observaron tres defunciones, que se corresponden con los 3 pacientes comentados en la tabla 22, es decir aquellos trasplantes con un mayor riesgo de desarrollar una lesión de preservación severa. Esta relación se mostró casi significativa en el análisis de Chi Cuadrado con una $p=0,066$.

Se puede comprobar como estos datos se van repitiendo sistemáticamente en los diversos análisis, en el límite de la significación, de manera que podría interpretarse que este comportamiento no se debe al azar y por lo tanto es posible sugerir que los pacientes tratados con prostaglandinas por vía intraportal tuvieron un postoperatorio menos tormentoso.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- La cirrosis hepática es una enfermedad que se caracteriza a nivel hemodinámico local por un incremento de las Resistencias portales y consecuentemente de la Presión portal. A nivel sistémico se puede observar el denominado síndrome hiperdinámico que consiste en un descenso del Índice de las resistencias vasculares sistémicas y un aumento compensador de Índice Cardíaco.

Estas alteraciones se correlacionan con el grado de hepatopatía de la clasificación de Child, siendo la cuantificación de la presión portal el parámetro más determinante. A nivel de la hemodinamia sistémica, los pacientes Child A tienen registros comprendidos en el intervalo de la normalidad y no presentan por lo tanto síndrome hiperdinámico.

2.-. Después de la revascularización del injerto, la hemodinámica sistémica no se normaliza, de manera que los valores que define la hiperdinamia se mantienen al final de los 90 minutos de la reperfusión.

Después de la revascularización del injerto, la hemodinámica regional se caracteriza por una normalización de las resistencias portales de tal manera que aumenta el flujo portal, disminuyen el arterial y desciende la presión portal. La magnitud de estos cambios está influenciada por el grado de hepatopatía previa, siendo estos más acusados en los pacientes Child B y C.

3.- Existe una correlación inversa entre el grado de la lesión de preservación del injerto (definida por la cifra de transaminasas) y el flujo venoso portal al final de los 90 minutos de la reperfusión.

4.- La administración de Prostaglandina E1 por vía intraportal inmediatamente después de la reperfusión no tuvo efecto a nivel sistémico, de manera que su administración a dosis plenas es factible y segura. El efecto beneficioso de la perfusión de PGE1 a nivel hemodinámico consistió en un descenso de la resistencia portal al final de los 90 minutos. En cuanto al efecto beneficioso clínico, el conjunto de pacientes tratados con PGE1 tuvo una menor mortalidad postoperatoria; el grupo de pacientes con mayor riesgo de desarrollar una lesión de preservación moderada-severa tuvo una menor estancia en la UCI y menor necesidad de diálisis. Creemos por lo tanto que la perfusión intraportal de Prostaglandina E1 puede resultar beneficiosa en el grupo de

pacientes con riesgo elevado a desarrollar una lesión de preservación moderada-severa.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA:

1. **Tystrup** N, Winkler K, Mellemegaard K. Determination of arterial blood flow and oxygen supply in man by clamping the hepatic artery during surgery. *J of Clin. Inv.* 1962; 41:447-54.
2. **Guyton** AC. Tratado de Fisiología médica. Ed. Interamericana-McGraw-Hill 1988. Capítulo 23, páginas 272-279.
3. **Wynne** HA, Cope LH, Mutch, Williams FM, James OF, Rawlins MD, Woodhouse KWI. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology* 1989;9:297-30
4. **Bradley** SE. Variations in hepatic blood flow in man during health and disease. *N Eng J Med* 1949;240:456-461
5. **Lautt** WW, Legare DJ, d'Almeida MS. Adenosine as a putative regulator of hepatic arterial flow. *Am J Physiol* 1985;248 (heart Circ Physiol 17) :H331-8
6. **Ryuichiro** D, Kazumoto I, Masfumi K, Schoichiro S, Kyoichi T, Takashi S, Takayoshi T. Simultaneous measurement of hepatic and portal venous flows by transit time ultrasonic volume flowmetry. *Surg Gynec and Obst.* 1988, 167:65-69
7. **Kawasaki** T, Carmichael FJ, Saldivia V, Roldan L, Orrego H. Relationship between portal venous and hepatic arterial blood flows: spectrum of responses. *Am J Physiol.* 1990; 259: G1010-1018.
8. **Hason** KM, Johnson PC. Local control of hepatic arterial and portal venous flow in the dog. *Am J Physiol* 1966; 211:712-20 .
9. **McCuskey** RS. The hepatic microvascular system. *The Liver Biology and Pathobiology.* 3rd edition; 57: 1089-1102. Raven Press, Ltd.1994.
10. **Kane** JW., MM Sternheim. Física, Ed. Reverté, 1987: 293-296.
11. **Ascer** E, Veith FJ, Morin et al. Components of outflow resistance and their correlation with graft patency in lower extremity arterial reconstruction. *J Vasc Surg.* 1084; 1:817-28).
12. **Orrego** H, Blendis LM, Crossley IR, Medline A, Macdonald A, Ritchie S, Israel Y. Correlation of intrahepatic pressure of collagen in the Disse space and hepatomegaly in humans and in the rat. *Gastroenterology* 1981; 80:546-556).
13. **McIndoe** AH, Vascular lesions of portal cirrhosis. *Arch Pathol* 1928; 5:23-42) (Popper H, Zak FG. Pathological aspects of cirrhosis. *Am J Med* 1958; 24:593-625.
14. **Baldus** WP, Hoffbauer FW. Vascular changes in the cirrhotic liver as studied by injection technique. *Am J Dig Dis* 1963; 8:689-692.
15. **Palmer** RMG, Ferriege AG, Moncada S. Oxide nitric accounts for biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-526.

16. **Rubanyi** GM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *J Cell Biochem* 1991; 46:27-36.
17. **Groszmann** RJ. Hyperdynamic state in chronic liver diseases. *J of Hepatology* 1993; 17(S2):38-40.
18. **Kowalski** HJ, **Abelmann** WH. The cardiac output at rest in Leannec'c cirrhosis. *J Clin Invest.* 1953; 32:1025-1033. **Murray** JF, **Dawson** AM, **Sherlock** S. Circulatory changes in chronic liver diseases. *Am J Med* 1958; 24:358-367.
19. **Kontos** HH, **Shapiro** W, **Mauck** HP, **Patterson** JL. General and regional circulatory alterations in cirrhosis of the liver. *Am J Med* 1964; 37:526-535.
20. **Blendis** LM, **Wong** F. The hyperdynamic circulation in cirrhosis: an overview. *Pharmacol Ther* 2001, March 89 (3): 221-231.
21. **Colombato** LA, **Albillos** A, **Groszmann** RJ. Temporal relationship of peripheral vasodilatation, plasma volume expansion and the hyperdynamic circulatory state in portal hypertensive rats. *Hepatology* 1992; 15(2)323-328.
22. **Bomzon** A, **Blendis** LM. The nitric oxide hypothesis and the hyperdynamic circulation in cirrhosis.. *Hepatology* 1994, 20, 5: 1343-1350.
23. **Shah** Vijay, **Guillermo García-Cardaña**, **William C. Sessa**, **Roberto J. Groszmann**. The Hepatic Circulation in Health and Disease: Report of a Single-Topic Symposium. *Hepatology: January 1998; 27, 1:279 to 288*.
24. **Krowka** MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: Distinctions and dilemmas. *Hepatology* 1997; 25:1282-1284.
25. **Martinez** G, **Barbera** JA, **Navasa** M, **Roca** J, **Visa** J, **Rodriguez-Roisin** R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol* 1999; 30:882-889.
26. **Krowka** MJ, **Porayko** MK, **Plevak** DJ, **Pappas** SC, **Steers** JL, **Krom** RAF, et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: Case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 1997;72:44-53.
27. **Burton** RG and **Gorewit** RC: Ultrasonic Flowmeter uses wide-beam transit-time technique. *Medical Electronics*, April 1984:68-73.
28. **D'Almeida** Ms, **Cailmail** S, **Lebrec**. Validation of transit time ultrasound flow probes to directly measure portal blood flow in conscious rats. *Am J Physiol* 1996, (27): H 2701-2709.
29. **Ganz** W, **Donosa** R, **Marcus** HS, **Forrester** JS, **Swan** HJC. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol* 1971; 27:392-396.
30. **Kaplan** JA, **Miller** ED. Insertion of the Swan-Ganz catheters. *Anesthesiology Rev* 1976:25.

31. **Little** RA, Edwards JD. Applied physiology. Edwards SD, Shoemaker WC, Vincent JL, Eds. Oxygen Transport. Principles and Practice. London: Saunders:316-3.
32. **Clavien** Pierre-Alain, Robert Harvey and Steven Strasberg; Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. Transplantation 1992, 53, 5, 957-978.
33. **Blankstenseijn** JD, ON, Terpstra: Liver preservation, the past and the future. Hepatology 1991, 13, 6:1235-1250.
34. **Bilzer** M, AL. Gerbes. Preservation Injury of the liver: mechanisms and novel therapeutics strategies. J of Hepatology 2000; 23:508-515.
35. **Chazouilliers** O., Y Calmus, M. Vaubordolle and F. Ballet. Preservation –induced liver injury. Clinical aspects, mechanisms and therapeutics approaches. J of Hepatology 1993; 18:123-143.
36. **Busquets** j, Figueras J, Serrano T, Torras J. Postreperfusion biopsy changes predict biliary complications after liver transplantation. Transplant Proc. 2002; 34(1):256-8.
37. **Sun** CK, Zhang XY, Zimmermann A, Davis G, Wheatley AM. Effect of ischemia reperfusion injury on the microcirculation of the steatotic liver of the Zucker rat, Transplantation 2001 27; 72(10)1625-1631.
38. **Figueras** J, Busquets J, Grande L, Jaurrieta E, Perez-Ferreiroa J, Mir J, Margarit C, Lopez P, Vazquez J, Casanova D, Bernardos A, De-Vicente E, Parrilla P, Ramon JM, Bou R The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. Transplantation. 1996 15; 61(3):410-3.
39. **Kamiike** W, Burdeslki M, Steinhoff G, Ringe B, Lauchart W, Pichlmayer R. Adenosine nucleotide metabolism and its relation to organ viability in human liver transplantation. Transplantation 1988; 45:138-143.
40. **Caldwell-Kenkel** JC, Thurman RG, Lemasters JJ. Selective loss of nonparenchymal cell viability after cold ischemia storage of rat livers. Transplantation 1988; 45:834-837.
41. **Gao** W, Bentley, Madden JF, Clavien PA. Apoptosis of sinusoidal endothelial cells is critical mechanism of preservation injury in rat liver transplantation. Hepatology 1998; 27:1652-1660.
42. **Schwartz** ME, Manzerbeitia C, Thung S, Millar CM. Interpretation of intraoperative biopsies is predictive of early acute hepatic allograft function. Hepatology 1990; 12:864.
43. **Iu** S, Harvey PRC, Makowka L, Petrunka CN, Ilson RG, Strasberg SM. Markers of allograft viability in the rat: relationship between transplantation viability and liver function in the isolated perfused rat. Transplantation 1987; 45:562-567.

44. **Himmelreich** G, Muser M, Neuhaus P. Different aprotinin regimen applications influencing haemostatic changes in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1992; 53:132-135.
45. **Pesonen** EJ, Linder N, Raivio KO, Sarnesto A, Lapatto R, Höckerstedt K, Mäkisalo H, Andersson S. Circulating xanthine oxidase and neutrophil activation during human liver transplantation. *Gastroent.*1998; 114:1009-1015.
46. **Kooij** A, Schiller HJ, Van Noorden CJF, Fredericks WM. *Hepatology* 1994, 19, 6:1488-1495.
47. **Parks** DA, Granger Dn. Xanthine Oxidase: biochemistry, distribution and physiology *Acta Physiol Scand* 1986, suppl.548:87-99.
48. **Metzger** J, Dore SP, Lauterburg BH. Oxidant stress during reperfusion of ischemic liver: no evidence for a role of xanthine oxidase. *Hepatology* 1988;8:580-584.
49. **Clavien** PA. Sinusoidal endothelial cell injury during hepatic preservation and reperfusion. *Hepatology* 1998, 28, 2: 281-285.
50. **Deakin** CD, Fagan EA, Williams R. Cytoprotective effects of calcium channel blockers. *J of Hepatology* 1991; 12:251-255.
51. **Nucci** G, Thomas GR, d'Orleans-Juste P. Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal and by release of prostacyclin and endothelial-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988; 85:9797.
52. **Beltzer** FO., Southard JH. Principles of organ solid preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45:673-676.
53. **Yadav** SS, Sindram D, Perry DK, Clavien PA. Ischaemic preconditioning protects the mouse liver by inhibition of apoptosis through a caspase-dependent pathway. *Hepatology* 1999, Nov 30: 5, 1223-1231.
54. **Adam** R, Arnault I, Bao YM, Salvucci M, Sebah M, Bismuth H. Effect of ischemic preconditioning on hepatic tolerance to cold ischemia in the rat. *Transp Int* 1998 11, Suppl 1:S168-170.
55. **Wu** G, Tomei D, Bathurst IC, Zhang F, Hong CB, Issel CJ, Columbano A, et al. Antiapoptotic compound to enhance hypothermic liver preservation. *Transplantation* 1997; 63:803-809.
56. **Araki** H, Lefer AM. Cytoprotective of prostacyclins during hypoxia and the isolated perfused cat liver. *Am J Physiol.* 1980; 280:H176-81.
57. **Ruwart** MJ, Rush BD, Friedle NM, Piper RC, Kolaja GJ. Protective effects of 16, 16-Dimethyl PGE₂ on the liver and kidney. *Prostaglandins* 1981; 21:97-102.
58. **Quiroga** J, Prieto J. Liver cytoprotection by prostaglandins. *Pharmacol Ther* 1993; 58:67-92.

59. **Greig** PD, Woolf GM, Sinclair SB, Abecassis M, Strasberg SM, Taylor BR, Blendis LM, Superina RA, Glynn MKX, Langer B, Levy GA. Treatment of primary liver graft nonfunction with prostaglandin E1. *Transplantation* 1989; 48, 3: 447-453.
60. **Takaya** S, Doyle H, Todo S, Irish W, Fung JJ, Starzl TE. Reduction of PNF with prostaglandin E1 after clinical liver transplantation. *Transp Proc.* 1995, 27, 2:1862-1867.
61. **Abecassis** M, Falk JA, Makowka L, Dindzans VJ, Falk RE, Levy GA. 16, 16 Dimethyl prostaglandin E₂ prevents the development of fulminant hepatitis and blocks the induction of monocyte/macrophage procoagulant activity after murine hepatitis virus strain 3 infection. *J Clin Invest* 1987; 80:881-889.
62. **Sinclair** SB, Greig PD, Blendis LM, Abecassis M, Roberts EA, Phillips MJ, et al. Biochemical and clinical response of fulminant viral hepatitis to administration of prostaglandin E. A preliminary report. *J Clin Invest* 1989; 84:1063-1069.
63. **Bernaui** J, Babany G, Bezeaud A, Samuel D, Cereda JM, Erlinger S, et al. Does prostaglandin E₁ prevent further aggravation in severe or early fulminant hepatitis? A preliminary open trial. *J of Hepatology* 1989; 9:S114.
64. **Sheiner** P, Sinclair S, Greig P, Logan GA, Blendis LM, Levy G. A randomized controlled trial of prostaglandin E₂ in the treatment of fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1992; 16:88A.
65. **Ramwell** PW, Shaw JE. Biological significance of prostaglandins. *Recent Prog Horm Res* 1970; 26:139.
66. **Araky** H, Lefer AM. Cytoprotective actions of prostacilin during hypoxia in the isolated perfused cat liver. *Am J Physiol* 1980; 238:H176-181.
67. **Masaki** N, Ohta Y, Shirataki H et al. Hepatocyte membrane stabilization by prostaglandins E1 and E2: favourable effects on rat liver injury. *Gastroenterology.* 1992; 102:572-576.
68. **Himmelreich** G, Hunt D K, Neuhaus P, Bechstein WO, Roissant, Reiss H. Evidence that intraoperative prostaglandin E1 infusion reduces impaired platelet aggregation after reperfusion in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1993; 55; 4:819-826.
69. **Takashi** K, Yamamoto N, Egawa H, Takeuchi T, Takada Y, Nishizawa F, Takayasu T et al. Effect of prostaglandin E1 on preservation injury of canine liver grafts preserved in UW solution. *Transp Int* 1993; 6:245-250.
70. **Henley** K S, M R Lucey, D P Normolle, R M Merion, I D McLaren, B A Crider, D S Mackie, V L Shieck, T Nostrant, K A Brown, D A Campbell Jr, J M Ham, H D Appelman, J G Turcotte A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of prostaglandin E₁ in liver transplantation. *Hepatology*, 1995. 21, 2:366 -372.

71. **Takaya S**, Bronsther O, Abu-Elmagd K, Ramos H, Fung JJ, Todo S, Starzl TE. Use of prostaglandin E1 in crossmatch-negative liver transplant recipients treated with FK506. *Transplant Proc* 1993 Jun; 25(3):2381-5.
72. **Totsuka E**, Sasaki M, Takahashi K, Toyoki Y, Seino K, Chiba S, Narumi S, Hakamada K, Morita T, Konn M. The effects of intraportal prostaglandin E1 administration on hepatic warm ischemia and reperfusion injury in dogs. *Surg Today* 1995;25: 421.
73. **Golub M**, Zia P, Matsumo M, Horton R. Metabolism of prostaglandin A1 and E1 in man. *J Clin Invest* 1975;56:1404)
74. **Oishi M**, N. Tanaka, K. Orita. Beneficial effects of prostaglandin E1 on haemodynamic changes during liver transplantation in pigs. *Transp. Int. Suppl1: S100-104*, 1996.
75. **Ferreira SH**, Vane JR. *Nature* 1967 Dec 2; 216 (118):868-73. Prostaglandins, their disappearance from and release into the circulation.
76. **Iijima T**, Ohishi F, Tatara T, Iwao Y Effect of continuous infusion of prostaglandin E1 on hepatic blood flow. *J Clinic Anesth* 2001 Jun; 13(4):250-254.
77. **Kawachi S**, Shimazu M, Wakabayashi G, Tanabe M, Shirasugi N, Kumamoto Y, Karahashi T, Yoshida M, Kitajima M. Efficacy of intraportal infusion of prostaglandin E1 to improve the hepatic blood flow and graft viability in porcine liver transplantation. *Transplantation* 1997, 27;64(2):205-9.
78. **Kim YI**, Kawano K, Goto S, Yoshida T, Kamada N. Efficacy of prostacyclin analogue in viable hepatic grafts from pigs with non-heart beating-donors. *Transp. Int* 1994; 7 suppl: S199-203.
79. **Ejiri S**, Eguchi Y, Kishida A, Xie G, Kurumi Y, Kodama M Protective effect of a prostaglandin I2 analogue on grafted livers subjected to in situ warm ischemia in porcine orthotopic liver transplantation: immunohistochemical analysis of thrombomodulin. *Transplant Proc.* 1996; 28 (2): 1086-8.
80. **Clavien PA**, Camargo CA Jr, Croxford R, Langer B, Levy GA, Greig PD. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation. *Ann Surg.* 1994; 220(2):109-20.
81. **Pugh RN**, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br Jr Surg* 1973, 60:646-649.
82. **Imber J**, Shawn D. St. Peter, Ashok Handa, Peter J. Friend. Hepatic steatosis and its relationship to transplantation. *Liver Transp.* May 2002, 8, 5.
83. **Farges O**, Nocchi Kalil A, Samuel D, Saliba F, Arulnaden JL, Debat P, Bismuth H. The use of ABO-incompatible grafts in liver transplantation: a life-saving procedure in highly selected patients. *Transplantation*1995. 59, 1124-1133, 8 27.

84. **Gonzalez X**, Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, et al. Predictive factors of early graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:565-573.
85. **Deschênes**, Clark Forbes, Jean Tchervenkov, Jeffrey Barkun, Peter Metrakos, Joe Tector, Elliott Alpert. Use of Older Donor Livers Is Associated With More Extensive Ischemic Damage on Intraoperative Biopsies During Liver Transplantation. *Liver Transplant Surg.* 1999; 5(5):357-61.
86. **Karayalcin K**, Mirza DF, Harrison RF, Da Silva RF, Hubscher SG, Mayer AD, et al. The role of dynamic and morphological studies in the assessment of potential liver donors. *Transplantation* 1994; 57:1323-1327.
87. **Koneru B**, Dikdan G. Hepatic steatosis and liver transplantation current clinical and experimental perspectives. *Transplantation* 2002,15; 73(3):325-30.
88. **Hui AM**, Kawasaki S, Makuuchi M, Nakayama J, Ikegami T, Miyagawa S. Liver injury following normothermic ischemia in steatotic rat liver. *Hepatology* 1994; 20:1287-1293.
89. **Cisneros C**, Guillen F, Gomez R, Gutierrez J, Vorwald P, Montero A, Moreno E. Analysis of warm ischemia time for prediction of primary nonfunction of the hepatic graft. *Transplant Proc* 1991; 23:1976.
90. **Ploeg RJ**, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55:807-813.
91. **Lanir A**, Jenkins L, Caldwell C, Lee RGL, Khettry U, Clouse ME. Hepatic transplantation survival: correlation with adenine nucleotide level in donor liver. *Hepatology* 1988; 8:471-473.
92. **Boudjema KS**, Lindell SL, Southard JH, Belzer FO. The effects of fasting on the liver preservation by simple cold storage. *Transplantation* 1990; 50:943-947.
93. **Adam R**, Bismuth H, Diamond T, Ducot B, Morino M, Astarcioglu I, Johann M, Azoulay D, Chiche L, Bao YM. Effect of extended cold ischemia with UW solution on graft function after liver transplantation. *Lancet*, 1992;340:1373-76.
94. **Strasberg SM**, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: Risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:829-838.
95. **Totsuka Eishi**, Forrest Dodson, Atsushi Urakami, Natalia Moras, Tomohiro Ishii, Ming-Che Lee, Jorge Gutierrez, Mauricio Gerardo, Ernesto Molmenti, John J. Fung Influence of High Donor Serum Sodium Levels on Early Postoperative Graft Function in Human Liver Transplantation: Effect of Correction of Donor Hyponatremia. *Liver Transplantation* 1999, 5 (5): 421-428.

96. **Charco R.**, C. Margarit, JC. Lopez-Talavera, E. Hidalgo, LI. Castells, H. Allende, A. segarra, M. Moreiras, I. Bilbao. Outcome and hepatic hemodynamics in liver transplant patients with portal vein arterialization. American Journal of Transplantation. 2001; 1:146-151.
97. **Margarit C**, Lazaro JL, Charco R, Hidalgo E, Revhaug A, Murio E. Liver transplantation in patients with splenorenal shunts: intraoperative flow measurements to indicate shunt occlusion. Liver Transplantation and Surgery. 1999;5(1):35-9.
98. **Fernandez-Seara J**, Prieto J, Quiroga J, Zozaya JM, Cobos MA, Rodriguez-Erie JL, Garcia Plaza Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without renal failure. Gastroenterology 1989, 97,1304-1312
99. **Myers JD**, Taylor WJ. An estimation of portal venous pressure by occlusive catheterisation of a hepatic venule. J Clin Invest 1951; 30:662-663.
100. **Makasan SM.**, T. Graus, WJ Hofmann, A. Meherabi, MM Gebhard, C. Herfarth, E. Klar. Hepatocelular injury early after reperfusion is correlated with liver microcirculation and predicts outcome after transplantation. Transp. Proc 1998; 30, 3716-3717.
101. **Klar E.**, M.Bredt, T. Kraus, M.Agelescu, A. Meherabi, N.Senninger, G. Otto, C. Herfarth. Early assessment of reperfusion injury by intraoperative quantification of hepatic microcirculation in patients. . Transp Proc 29, 362-363.
102. **Margarit C**, Lázaro JL, Hidalgo E, Charco R, Murio JE, Bilbao I. Diminished portal and total hepatic blood flows alter liver graft revascularization predicts severity of ischaemic lesion. Transp Proc. 1999, 31, 444.
103. **Inagaki H**, T. Kurokawa, T. Nonami, T. Miwa, A. Nakao, H. Takagi. The effect of intraportal administration of prostaglandin E1 on liver blood flow and liver function HepatoGastroenterology 1999; 46: 2909-2913.
104. **Tsukada K**, Katoh H, Iga Y, Tomiyama T, Okamura N, Sugimoto F, Ohtani T, liai T, Sakaguchi T, Yoshida K. prostaglandin E1 enhances hepatic portal venous flow by dilating the portal vascular bed in 70% hepatectomized dog. Gastroenterology Jpn 1992; 27:3:341-347.
105. **Briceno J**, Marchal T, Padillo J, Solorzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury Transplantation 2002, 27;74(4):522-6
106. **Guyton AC**, Coleman Jones. Circulatory physiology: cardiac output and its regulation, Philadelphia, WB Saunders Company, 1973.
107. **Vera S.R**, JW Williams, TG Peters, LG Britt. Hemodynamic study following liver transplantation. Transp Proc. 1989, 1, (1):2302-2304.

108. **Bomzon A**, Blendis LM. The nitride oxide hypothesis and the hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Hepatology* 1994, 20, (5):1343-1350.
109. **Vallance P**, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 337:776-778.
110. **Pagan JC**, Bosch J, Rodes J. The role of vasoactive mediators in portal hypertension. *Semin Gastrointest Dis* 1995; 6:140-147.
111. **Hounoker M**, Scummacher YO, Ochs A, Soricher S, Keul J, Rossle M. Cardiac function and hemodynamics in alcohol cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunts. *Gut* 1999, 44:743-748.
112. **Dicarlo V**, Staudacher C, Chiesa R , Andreoni, Cristallo M, Ronchetti E. The role of cardiovascular hemodynamics and liver histology in evaluating bleeding cirrhotic patients. *Ann Surg* 1979; 8:218-226.
113. **Martinez G**, Barbera JA, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodriguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J of Hepatology* 1999; 30:882-889.
114. **Feu F**, García-Pagán JC, Bosch J, Luca A, Terés J, Escorsell A, Rodés J. HCC. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995;21,346 (8982): 1056-1059.
115. **Garcia-Tsao G**, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury C, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419-424.
116. **Groszmann RJ**, Bosch J, Grace N, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal haemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99:1401-1407.
117. **Tystrup N**, Winkler K, Mellempgaard K et al. Determination of arterial blood flow and oxygen supply in man by clamping the hepatic artery during surgery. *J of Clin Inv* 1962; 41:447-54.
118. **Wynne HA**, Cope LH, Mutch et al. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology* 1989; 9:297-30.
119. **Dicarlo V**, Staudacher C, Chiesa R , Andreoni, Cristallo M, Ronchetti E. The role of cardiovascular hemodynamics and liver histology in evaluating bleeding cirrhotic patients. *Ann Surg* 1979; 8:218-226.
120. **Piscaglia F**, Zironi G, Gaiani S, Ferlito M, Rapezi C, Siringo S, Gaia C, Gramantieri, Bolondi L. Relationship between splachnic, peripheral and cardiac haemodynamics in liver cirrhosis of different degrees of severity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997, 9 (8):799-804.

121. **Ljubicic** N, Duvnjak M, Rotkvic I, Kopjar B. Influence of the degree of liver failure on portal blood flow in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:395-400.
122. **Zironi** G, Gaiani S, Fenyves D, Rigamonti A, Bolondi L, Barbara L. Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension. *Hepatology* 1992; 16:298-303.
123. **Taourel** P, P Blanc, M Chabre, J Pradel, B Gallix, D Larrey, JM Bruel. Doppler Study of Mesenteric, Hepatic, and Portal Circulation in Alcoholic Cirrhosis: Relationship Between Quantitative Doppler Measurements and the Severity of Portal Hypertension and Hepatic Failure. *Hepatology* 1998; 28: 932-936.
124. **Henderson** JM, Gilmore GT, Mackay GJ, Galloway JR, Dodson TF, Kutner MH. Hemodynamics during liver transplantation: the interactions between cardiac output and portal venous and hepatic arterial flows. *Hepatology* 1992; 16:715-718.
125. **Navasa** M, Feu F, Garcia-Pagàn J, Jeménez W, Llach J, Rimola A, Bosch J, et al. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17:355-360.
126. **Textor** S, Wiesner R, Wilson D, Porayko M, Romero J, Bennett J, Gores GJ, et al. Systemic and renal hemodynamic differences between FK506 and cyclosporine in liver transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55:1332-1339.
127. **Henderson** J, Mackay G, Hoods M, Chezmar J, Galloway J, Dodson T, Kutner M. High cardiac output of advanced liver diseases persist after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992; 15:258-262.
128. **Hadengue** A, Lebrec D, Moreau R, Sogni P, Durand F, Gaudin C, Bernau J. Persistence of systemic and splanchnic hyperkinetic circulation in liver transplantation patients. *Hepatology* 1993; 17:175-178.
129. **Alvarez** Daniel, Solange Gerona, Zulema Waisburg, Miguel Ciardullo, Eduardo de Santibáñez, Ricardo Mastai. Splanchnic Hyperaemia after Liver Transplantation in Patients with End-Stage Liver Disease. *Liver Transpl Surg* 1998; 4:300-303.
130. **Yanaga** K, Shimada M, Makowka L, Esquivel CO, Tzakis AG, Starzl TE. Significance of blood flow measurements in clinical liver transplantation. *Transp. Proc* 1989, 21, No1:2330-2331.
131. **Rasmussen** A, Hjortrup A, Kirkegaard P. Intraoperative measurements of graft blood flow-a necessity in liver transplantation. *Transp Int* 1997,10: 74-77.
132. **Molmenti** E, Levy MF, Casey D, Fasola CG, Hamilton WM, Jung G, Marubashi S, Gogel BM, Goldstein RB, Gowna TA, Klintmalm GB. Correlation between intraoperative blood flows and hepatic artery strictures in liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8:160-163.

133. **Vaubourdolle**_M, Chazoulliers O, Poupon R, Ballet F, Braunwald J, Legendre C, Baudin B, Kirn A, Giboudeau J. Cretine-kinase-BB : a marker of liver sinusoidal damage in ischemia-reperfusion . *Hepatology* 1993; 17:423-428.
134. **Yokohama** I, Tabuchi Y, Negita M, Kobayashi T, Yasutomi M, Hayashi S, Namii Y, Nagasaka A, Kojiyama A, Matsunaka, Takagi H. Measurements of portal venous flow velocity with an implantable miniature Doppler probe in pig liver transplantation. *Transp. Int* 1997, 10:116-120.
135. **Otto** G, Wolf H, David H. Preservation damage in liver transplantation: electron microscopic findings. *Transplantation Proc.* 1984; 16:1247.
136. **Manner** M, Shult W, Senninger N, Machens G, Otto G: Evaluation of preservation damage after porcine liver transplantation by assessment of hepatic microcirculation. *Transplantation* 1990;Vol 50No 6, Dec: 940-943.
137. **Makasan** SM, Kraus T, Hofmann WJ, Mehrabi MM, Gebhard C, Herfarth C, Klar E. Hepatocellular injury early after reperfusion is correlated with liver microcirculation and predicts outcome after transplantation.. *Transp Proc* 1998;30: 3716-3717.
138. **Ishida** T. An experimental study of PGE1 infusion into the liver circulation. *Nipón Geka Gakkai Zasshi* 1988; 89 (6): 898-905.
139. **Chavin** KC, Uber L, Baliga P, Rajagopalan P, Coder JB. The effects of prostaglandin E1 on hepatic allograft vascular inflow: a prospective randomized double-blind study. *Am Surg* 1996; 62 (3): 184-187.
140. **Fabbri** A, Magalotti D, Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Zoli M. Effects of systemic PGE1 on splanchnic and peripheral haemodynamics in control subjects and in patients with cirrhosis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 1998; 55(4): 209-218.
141. **Hossain** MA, Hamamoto I, Wakabayashi H, Goda F, Kobayashi S, Maeba T, Maeta H. Experimental study of the effect of intraportal prostaglandin E1 on hepatic blood flow during reperfusion after ischemia and hepatectomy. *Br Jr Surg* 1999;86 (6):776-783.
142. **Ware** F, Goto S, Kamada N, Saito T, Moore T, Kobayashi E, Toyama N, Lord N, Stamatou S, Kim YI, Borrad J. Effects of a prolonged anhepatic phase and PGE1 on intraoperative hemodynamic changes and graft survival in rat liver transplantation. *Transp. Proc.* 1994;4 (26) :2265.
143. **Ejiri** S, Eguchi Y, Kishida A, Ishigami F, Kurumi Y, Tani T, Kodama M. Cellular distribution of thrombomodulin as an early marker for warm ischemic liver injury in porcine liver transplantation. Protective effect of prostaglandin I2 analogue and taurosoxodeoxycholic acid. *Transplant* 2001; 27, 71(6):721-726.

144. **Giostra** E, Chen H, Deng H, Buhler JA, Romand A, Hadengue A, Huber O, Morel P. Prophylactic administration of prostaglandin E1 in liver transplantation: results of a pilot trial. *Transp. Proc* 1997; 29: 2381-2384.
145. **Isai** H, Sheil AG, Mc Caughan G, Dolan P, Waugh R. Successful reversal of primary graft non-function in a liver transplant treated with prostaglandin E1. *Aust N Z J surg* 1992; 62(4):314-316.
146. **Mollison** LC, Angus PW, Jones RM. Prostaglandin E1 for the treatment of primary non-function of the donor organ in liver transplantation. *Med J Aust.* 1991; 155:51-53.
147. **Sheiner** PA. Prostaglandins in liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21, 2: 592-593.
148. **Tancharoen** S, Jones RM, Angus PW, Hardy KJ. Beneficial effect of prostaglandin E1 on hepatic allograft rejection following orthotopic liver transplantation. *Transp Proc* 1993; 25, 5:2890-2891.
149. **Smith** DG, Henley KS, Remmert CS, Hass SL, Campbell DA, Aclaren ID. A cost analysis of Alprostadil in liver transplantation. *Pharmacoeconomics* 1996;9 (6):517-524.
150. **Payen** DM, Fratcci MD, Dupuy P, Gatecel C, Vigoroux C, Ozier Y, Houssin D, Chapuis Y. Portal and hepatic arterial blood flow measurements of human transplanted liver by implantable Doppler probes: interest for early complication and nutrition. *Sugery* 1990; 107, (4): 417-427.
151. **Houssin** D, Fratcci MD, Dupuy P, Gatecel C, Vigoroux C, , Houssin D, Chapuis Y. One week of monitoring of portal and hepatic arterial blood flow after liver transplantation using implantable pulsed Doppler microprobes. *Transp Proc.* 1989, Vol 21, Num 1:2277-2278.
152. **Blankensteijn** JD, Schlejen PM, Groenland TH, Terpstra OT. The effects of long-term graft preservation and prostaglandin E1 on intraoperative hemodynamic changes in liver transplantation. A comparison between orthotopic and heterotopic transplantation in the pig. *Transplantation.* 1992; 54(3):423-8.
153. **Nakadaira** K, Tsukada K, Sakaguchi T, Shirai Y, Kurosaki I, Ohtake M, Yoshida K, Muto T. A pharmacological analysis of prostaglandin E1 on portal blood flow after partial hepatectomy in rats. *Surg Today.* 1993; 23(3):277-9.

154. **Aono T**, Sakaguchi T, Fujita N, Shimizu T, Tsukada K, Hatakeyama K. Omental delivery of prostaglandin E1 effectively increases portal venous blood flow in 66%-hepatectomized rats. *Surg Today*. 1997; 27(5):473-6.
155. **Bolognesi M**, Sacerdoti D, Bombonato G, Merkel G, Sartori G, Merenda R, Nava V, Angeli P, Feltracco P, Gatta. Changes in portal flow alter liver transplantation: effect on hepatic resistance indices and role of spleen size. *HEPATOLOGY* 2002; 35:601-608.

TESIS DOCTORALES CITADAS

T1.- Factores de riesgo de morbimortalidad precoz en el trasplante hepático. Dra. Itxarone Bilbao, Junio 2002. Universitat Autònoma de Barcelona.

ABREVIACIONES UTILIZADAS

AA: ÁCIDO ARAQUIDÓNICO.
AH: ARTERIA HEPÁTICA.
CES: CÉLULA DEL ENDOTELIO SINUSOIDAL.
CCHH: CONCENTRADO DE HEMATIES.
C.N: CONDICIONES NORMALES.
CSG: CATETER DE SWAN-GANZ.
ELAM: ENDOTHELIAL LEUKOCYTE ADHESION MOLECULE.
ET: ENDOTELINA.
FAH: FLUJO ARTERIA HEPÁTICA.
FHT: FLUJO HEPÁTICO TOTAL.
FHTI: FLUJO HEPÁTICO TOTAL ÍNDICE.
FL: FOSFOLIPASA.
FVP: FLUJO VENA PORTA
GC: GASTO CARDÍACO.
GH: GASTO HEPÁTICO.
GPC: GRADIENTE PORTOCAVA.
HDA: HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA.
HPP: HIPERTENSION PORTOPULMONAR.
HTP: HIPERTENSIÓN PORTAL.
IC: ÍNDICE CARDÍACO.
ICAM: INTRACELLULAR ADHESION MOLECULE.
IRVS: ÍNDICE DE RESISTENCIAS VASCULARES SISTÉMICAS.
ITSVD: INDICE DE TRABAJO SISTÓLICO EN EL VENTRÍCULO DERECHO.
ITSVI: INDICE DE TRABAJO SISTÓLICO EN EL VENTRÍCULO IZQUIERDO
IVS: ÍNDICE DE VOLUMEN SISTÓLICO.
ÍNDICE DE RESISTENCIA VASCULARES PULMONARES.
IL: INTERLEUQUINA.
LIR: LESIÓN DE ISQUEMIA REPERFUSIÓN.
LP: LESIÓN DE PRESERVACIÓN.
LP-LM: LESIÓN DE PRESERVACIÓN LEVE-MODERADA.
LP-S: LESIÓN DE PRESERVACIÓN SEVERA .
NFP: NO FUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO.
NS: NO SIGNIFICATIVO.

ON: ÓXIDO NÍTRICO.
ONT: ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES
PAF: FACTOR ACTIVADOR PLAQUETAR
PAM: PRESIÓN ARTERIAL MEDIA
PC: PROSTACICLINA
PG: PROSTAGLANDINA
PGE: PROSTAGLANDINA E
PAPM: PRESIÓN ARTERIAL PULMONAR MEDIA.
PASM: PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA MEDIA
PP: PRESIÓN PORTAL.
PVC: PRESIÓN VENOSA CENTRAL.
Q: FLUJO.
R: RESISTENCIA.
RP: RESISTENCIA PORTAL.
RLO: RADICALES LIBRES DE OXÍGENO
RVS: RESISTENCIAS VASCULARES SISTÉMICAS.
SIG.: SIGNIFICACIÓN.
SHP: SÍNDROME HEPATOPULMONAR
SHM: SISTEMA HEPÁTICO MICROVASCULAR
TCE: TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO.
TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (TAS).
TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (TAD).
TH: TRASPLANTE HEPÁTICO.
TX: TRASPLANTE NÚMERO...
T-L: TÉRMINO-LATERAL.
TP: TIEMPO DE PRESERVACIÓN.
UNOS: UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING
VHB: VIRUS HEPATITIS B.
VHC: VIRUS HEPATITIS C.
VP: VENA PORTA.
VC: VÉNULAS CENTRALES.
XD: XANTIN-DESHIDROGENASA.
XO: XANTIN-OXIDASA.