

# Reperusión Rápida y Homogénea como Factor de Riesgo del Síndrome Postreperusión Hepática Durante Transplante Ortotópico de Hígado \*

Lucas Cordoví de Armas <sup>1</sup>, Rosa E. Jiménez Paneque <sup>2</sup>, Boris Gala López <sup>3</sup>, Edin Ismael Rápalo Romero <sup>4</sup>, Ydriss Añuez Castillo <sup>5</sup>, Marina Beatriz Vallongo Menéndez <sup>5</sup>

## RESUMEN

Cordoví de Armas L; Jiménez Paneque RE; Gala López B; Rápalo Romero EI; Añuez Castillo Y; Vallongo Menéndez MB – Reperusión Rápida Y Homogénea Como Factor De Riesgo Del Síndrome Post-Reperusión Hepática Durante Transplante Ortotópico De Hígado.

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** La revascularización del órgano transplantado es un momento crucial en el transplante ortotópico de hígado (TOH). Aproximadamente un tercio de los pacientes debuta con síndrome de post-reperusión hepática (SPR), una combinación de hipotermia, desórdenes metabólicos e inestabilidad cardiovascular que pueden conllevar a la parada cardíaca. El objetivo de este estudio fue evaluar la relación velocidad-calidad (RVC), de la reperusión del órgano transplantado como factor independiente de predicción de la SPR.

**MÉTODOS:** Todos los pacientes elegibles que se sometieron al TOH en nuestra institución desde 1987 a marzo de 2009, estuvieron incluidos en el estudio. El OR ajustado de la asociación RVC-SPR, se obtuvo a través del modelo de regresión logística, incluyendo ocho variables de confusión.

**RESULTADOS:** La proporción de pacientes que debutaron con SPR fue más elevada en los pacientes con RVC identificada como buena (75,8%), que en aquellos con RVC media o baja; el riesgo relativo al comparar la RVC de buena calidad con la RVC de baja calidad fue de 12,9 (IC 95%: 2,1 – 528,8). El OR ajustado fue de 132,9 (IC 95%: 10,5 – 1688,6) cuando la RVC de buena y baja calidad fueron comparadas, y de 90,9 (IC 95%: 13,8-645,2) comparando la RVC buena con la intermedia.

**CONCLUSIONES:** De acuerdo con nuestros resultados, la RVC puede ser considerada como un buen factor predictivo de la SPR.

**Descriptores:** CIRUGÍA, Transplante: hígado; FACTORES DE RIESGO; REPERUSIÓN

\* Recibido de I Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

1. Anestesiologista; Chefe do Serviço de Anestesiologia do Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras
2. Bioestatística
3. Cirurgião
4. Residente de Anestesiologia
5. Anestesiologista

Presentado el 21 de agosto de 2009

Aceptado para publicación el 24 de diciembre de 2009

Dirección para correspondencia:  
Lucas Cordoví de Armas, MD, MsC  
Hospital Hermanos Ameijeiras  
M 18340. Monterrey. Habana 13100. Cuba  
E-mail: lucas@infomed.sld.cu

## INTRODUCCIÓN

Pese al progreso alcanzado en todas las áreas referentes al transplante ortotópico de hígado (TOH), la revascularización del órgano transplantado continúa siendo un momento crucial del procedimiento quirúrgico<sup>1,2</sup>.

Entre el 8 y el 30% de los receptores sufren el síndrome post-reperusión (SPR)<sup>3,4</sup>. Ese síndrome se caracteriza por una combinación de hipotermia, desórdenes metabólicos e inestabilidad cardiovascular. Por tanto, si la posibilidad de la SPR no se prevé y se trata, puede incluso conllevar al paro cardíaco<sup>5,6</sup>.

Las acciones del anestesiólogo fueron estandarizadas con el objetivo de enfrentar cinco componentes distintos de la SPR<sup>6-8</sup>: acidosis metabólica, hiperpotasemia, hipocalcemia, depresión cardíaca y vasoplegia, que pueden ocurrir en una secuencia durante el flujo de sangre a través del hígado transplantado. Pero la SPR no se da en todos los TOHs con la misma gravedad, y todavía no se ha sugerido una forma de prever que ocurra. Por tanto, la posibilidad de que maniobras (administración endovenosa de calcio, bicarbonato y posiblemente adrenalina), que han caracterizado su prevención, puedan también tener serias consecuencias, no se han descartado<sup>9</sup>. Por tanto, podemos entender la importancia de indicadores clínicos que contribuyan con la prevención del desarrollo de la SPR y en el tratamiento que se ajuste a cada paciente.

Desde las primeras experiencias de los autores de este estudio, en 1987, había una sospecha de que mientras mayor fue la velocidad y la homogeneidad de la reperusión del hígado transplantado, mayor sería la incidencia de la SPR.

Algunos estudios comentaron el uso de instrumentos para medir el flujo sanguíneo hepático, pero todos evaluaron la relación entre los aspectos cuantitativos del flujo post-reperusión y la función del órgano, o su impacto en la lesión de isquemia-reperusión, siendo relatada una relación promedio<sup>10-12</sup>.

Estudios de las posibles asociaciones entre los niveles de flujo sanguíneo medidos durante la reperusión y la incidencia de la SPR, no han relatado una relación importante. En un estudio retrospectivo realizado por Nanashima y col., las medidas de flujo sanguíneo venoso portal y arterial hepático, no presentaron ninguna asociación con la SPR, pero los autores solamente suministraron detalles respecto del instrumento, omitiendo la cronología de esas mediciones, sin relatar el tiempo transcurrido entre el inicio de la revascularización y las medidas de flujo sanguíneo<sup>13</sup>.

Nosotros especulamos que, si la revascularización hepática se da inmediatamente y fuere homogénea, la erupción de los mediadores químicos en la circulación sanguínea alcanzaría altas concentraciones en solo algunos segundos, conllevando a graves consecuencias cardiovasculares. El objetivo del presente estudio fue confirmar esa hipótesis.

## MÉTODOS

El centro quirúrgico de la institución en que este estudio fue realizado, posee 14 quirófanos, y más de 1500 procedimientos quirúrgicos se llevan a cabo anualmente; entre ellos están los TOHs, totalizando 138 casos desde 1987.

Todos los pacientes que se sometieron al THO fueron incluidos en este estudio, siempre que estuviesen a tono con los siguientes criterios de inclusión: cirrosis hepática con un puntaje superior a nueve puntos en la clasificación de Child-Pugh, entre 18 y 60 años de edad, ausencia de hipertensión pulmonar o creatinina sérica por encima de 1,4 mg/dL<sup>-1</sup>. El donante debería tener menos de 80 años y no podría ser tratado con agonistas alfa ni presentar muerte cardíaca. El hígado del donador no podría presentar señales de esteatosis ni tener menos de ocho horas de isquemia. La técnica de cirugía debería ser la hepatectomía preservando la vena cava (Piggy-back), con o sin shunt portocava (SPC) temporal; la solución de preservación debería ser la Universidad de Washington (UW) [DuPont, Bad Homburg, Alemania], Celsior [SangStat, Lyon, Francia] o histidina-tripTOHano-cetoglutarato (HTK) [Dr. Kohler Chemie GmbH, Alsbach, Alemania].

Quedaron fuera del estudio, los pacientes que presentaban contraindicación para la administración de la aprotinina y los que al momento de la reperfusión tuviesen por cualquier motivo, una reducción de > 20% en el índice cardíaco, comparado con el obtenido al inicio del procedimiento quirúrgico. En resumen, excluimos las reperfusiones influenciadas por una deterioración hemodinámica general. Los retransplantes y TOHs combinados con el transplante de otros órganos también se excluyeron.

Tuvimos en cuenta, que los pacientes cuya presión arterial promedio una hora después del inicio del procedimiento quirúrgico fuese un 30% menor que los niveles basales por lo menos un minuto después del inicio de la circulación por las venas porta y cava, presentaban SPR.

Los principios de esa definición se introdujeron en 1987 y fueron utilizados posteriormente en otros estudios<sup>3,5,7</sup>.

La necesidad de la presencia de más de un cirujano en las TOHs, permite una evaluación visual múltiple de lo que denominamos relación de velocidad-calidad (RVC) de la reperfusión, el principal indicador utilizado en este estudio. Para definir esa variable, tuvimos dos criterios en consideración: 1) criterio cronológico: se tuvo en cuenta la reperfusión como rápida si se diese en 30 segundos o menos después de la abertura de la vena porta y el aviso dado por el cirujano. Ese parámetro se midió con un cronómetro por el anestesista, que observó y registró los datos y 2) criterio cualitativo: se tuvo en cuenta la reperfusión como siendo homogénea si la coloración de toda

la superficie del hígado transplantado cambiase de un rosado carmelita pálido (debido a la exclusión de sangre causada por el proceso de remoción, perfusión y conservación), para una coloración rojo-violeta brillante y uniforme, típica de la hipermia venosa. Ese último criterio se evaluó por cada uno de los cirujanos que, inmediatamente después de la operación, respondieron la siguiente pregunta por escrito: “¿Usted considera que la reperfusión se dio de forma homogénea?” Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_ . Dé su opinión personal.

Los autores determinaron que la reperfusión se considerase buena (B), si los dos criterios fuesen respetados, promedio (M), si apenas uno de los dos criterios fuese respetado, y pobre (P), si ninguno de los criterios fuese respetado. De dos a cuatro cirujanos participaron en cada cirugía y por lo tanto, si no hubiese consenso respecto de la homogeneidad de la reperfusión, ella sería considerada como promedio.

Nosotros tuvimos en cuenta la edad del donador, el tiempo de permanencia del donador (en horas) en la UCI, la edad, el sexo y el puntaje de Child-Pugh del receptor, solución de preservación utilizada, uso o no del SPC y tiempo total de isquemia como factores de confusión.

La asociación univariada entre las variables categóricas, incluyendo RVC y el inicio de la SPR, se evaluó por el test del Cui-cuadrado. El riesgo relativo (RR) de la SPR también fue estimado por el intervalo de confianza de 95%. Para los predictores cuantitativos, el test *t* de Student se usó para comparar el promedio entre los pacientes con y sin SPR. Los odds ratio (OR) de la asociación RVC-SPR ajustado para los factores potenciales de confusión, se obtuvieron a través del modelo de regresión logística. Las variables se incluyeron en dos bloques, factores de confusión en un bloque y el principal predictor en el otro. El programa SPSS v. 11.5.1 (SPSS Inc., Chicago, IL) fue utilizado para procesar los datos.

Todas las informaciones relacionadas con la identidad de los pacientes y los cirujanos, se omitieron en el análisis de los datos y por lo tanto, no fue necesario obtener el consentimiento informado de los pacientes para ese estudio. El estudio lo aprobó la Comisión Científica y el Comité de Ética en Investigación de la Institución. La institución exige que los pacientes sometidos a transplantes firmen un consentimiento informado.

## RESULTADOS

La Tabla I presenta los resultados del análisis univariado buscando una asociación entre las variables categóricas estudiadas, especialmente la RVC, y el apareamiento o no, de la SPR. No se observaron asociaciones significativas entre el inicio de la SPR y el sexo del paciente, realización de SPC o el tipo de solución de preservación utilizada. La proporción de pacientes que presentaron SPR fue mayor en los pacientes con RVC buena (75,8%) que en los pacientes con RVC baja; el riesgo relativo comparando la RVC buena y la baja fue de 12,9 (IC 95%: 2,1 – 528,8).

No se observaron diferencias significativas en los promedios de las variables cuantitativas de los pacientes con y sin SPR (Tabla II).

Tabla I – Inicio de la SPR y Riesgo Relativo de Acuerdo con los Niveles de las Variables Categóricas

Variables	n	Inicio de la SPR		p	Riesgo relativo	Intervalo de confianza 95% para o riesgo relativo	
		n / total	Porcentaje			Inferior	Superior
<b>Sexo</b>							
Masculino	20	20 / 63	31,70	0,717	1	–	–
Femenino	11	11 / 31	35,50		0,89	0,43	1,87
<b>RVC<sup>a</sup></b>							
Baja	1	1 / 17	5,90	< 0,001	1	–	–
Intermedia	5	5 / 44	11,40		1,93	0,22	91,40
Buena	25	25 / 33	75,80		12,88	2,11	528,77
<b>SPC<sup>b</sup></b>							
No	25	25 / 75	33,30	0,884	1	–	–
Sí	6	6 / 19	31,60		0,95	0,32	2,37
<b>Solución de Preservación</b>							
Wisconsin	21	21 / 55	38,20	0,444	1,53	0,37	13,44
HTK <sup>c</sup>	8	8 / 31	25,80		1,03	0,21	9,98
Celsior	2	2 / 8	25,00		1	–	–

<sup>a</sup> = Relación velocidad-calidad de la reperfusión; <sup>b</sup> = Shunt portocava temporal; <sup>c</sup> = Histidina-tripTOHano-cetoglutarato

Tabla II – Media y Desvío Estándar de las Variables Cuantitativas de Acuerdo con el Inicio del Síndrome Post-reperfusión.

Variables	Sin SPR		Con SPR		Total		p <sup>a</sup>
	Promedio	DP	Promedio	DP	Promedio	DP	
Edad del donante (años)	34,94	10,99	37,35	12,58	35,73	11,53	0,342
Duración de la internación del donante en el UCI (hs)	61,30	30,45	62,58	35,07	61,72	31,86	0,856
Tiempo total de isquemia (h)	6,73	0,74	6,75	0,85	6,74	0,78	0,930
Edad del receptor (años)	45,11	8,74	41,90	11,39	44,05	9,75	0,135
Clasificación de Child-Pugh	11,25	1,71	11,42	1,31	11,31	1,59	0,637

<sup>a</sup> = Test t de Student

Cuando todos los factores potenciales y de confusión se incluyeron en el modelo de regresión logística (Tabla III), sólo la RVC presentó una asociación independiente significativa con el inicio de la SPR. El OR ajustado fue de 132,9 (IC 95%: 10,5 – 1688,6), al comparar las RVCs buena y baja, y 90,9 (IC 95%: 13,8-645,2), al comparar RVCs buena y baja. El OR ajustado al comparar RVC buena e intermedia no fue significativo (1,4, IC 95%: 0,1 – 14,6 N.S.).

## DISCUSIÓN

Los estudios consistentes para identificar una asociación en potencial entre la relación de la velocidad-calidad de la reperfusión del hígado transplantado y el inicio de la SPR no existen.

Algunos estudios fueron planificados con el objetivo de encontrar factores de previsión de la futura función del órgano transplantado o de otras condiciones asociadas al daño tisular resultante de la lesión de isquemia-reperfusión, y de su influjo en el fenómeno del rechazo, como también en el tratamiento inmunosupresor a medio plazo<sup>10-12,14</sup>. Esos estudios

no se hicieron con el objetivo de identificar una relación entre el flujo de sangre visceral y el desarrollo de la SPR como un posible evento intraoperatorio.

Como un intento por compensar las limitantes técnicas de la ausencia de instrumentos para medir el flujo sanguíneo, que podrían evaluar objetivamente la RVC, optamos por la evaluación de los cirujanos presentes en el procedimiento y que ignoraban el objetivo de la pregunta realizada. No podemos descartar que esa forma “humanizada” de evaluar la RVC podría ser incluso mejor que la de determinados instrumentos que solamente pueden medir el flujo sanguíneo, pero no su homogeneidad.

Las distorsiones anatómicas y funcionales observadas en el cauce vascular de los pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia hepática avanzada, propician un fenómeno particular descrito en un estudio reciente: en algunos pacientes, el flujo portal posterior al TOH, puede ser insuficiente debido a la presencia de diversos *shunts* portosistémicos colaterales cuyo calibre es suficiente para desviar el flujo portal del órgano transplantado<sup>12</sup>. Esa condición circulatoria podría, por sí sola, explicar la gran variedad de intensidades de flujo portal en el momento de la reperfusión, como también la diversidad

Tabla III – Resultados de la Regresión Logística

Variables <sup>a</sup>	Coeficiente de regresión	SE	p	Odds ratio ajustado	IC de 95% para el odds ratio ajustado	
					Inferior	Superior
Sexo del receptor	1,14	0,77	0,14	3,11	0,68	14,18
Edad del receptor	-0,02	0,04	0,53	0,98	0,91	1,05
Clasificación de Child-Pugh	-0,15	0,25	0,53	0,86	0,53	1,39
Tiempo total de isquemia	-0,15	0,45	0,73	0,86	0,35	2,09
Edad del donante	0,06	0,04	0,10	1,06	0,99	1,14
Duración de la estadía del donador en la UCI	0,01	0,01	0,60	1,01	0,99	1,03
Realización de SPC	-1,08	0,86	0,21	0,34	0,06	1,83
Solución de preservación <sup>b</sup>			0,08			
Solución de preservación (Wisconsin)	2,91	1,39	0,04	18,30	1,21	276,90
Preservation solution (HTK)	1,73	1,32	0,19	5,63	0,43	74,44
RVC <sup>c</sup>			0,00			
RVC (intermedia)	0,34	1,20	0,78	1,41	0,14	14,63
RVC (buena)	4,89	1,30	0,00	132,91	10,46	1688,55
Constante	-4,17	5,06	0,41	0,02		

a. Variables incluidas en los dos bloques: Bloque 1: todos los potenciales factores de confusión; Bloque 2: RVC (relación velocidad-calidad de la reperfusión)

b. Dummy de la solución de preservación: referencia Celsior. OR ajustado Wisconsin/HTK = 3,25 (p = 0,134)

c. Dummy para la RVC: referencia (baja calidad). OR ajustado buena/intermedia = 94,54 (IC 95%: 13,85-645,16) (p = 0,002)

de respuestas químicas y hemodinámicas. La existencia de flujos portosistémicos variables explica, por lo menos parcialmente, la asociación entre la RVC y el comienzo de la SPR. Si el flujo portal no está damnificado, podríamos obtener una RVC buena con una gran posibilidad de SPR.

La falta de estudios publicados que evalúen esa probable asociación, podría ser parcialmente explicada en por los menos dos líneas de pensamiento: 1) la SPR es una complicación súbita y potencialmente fatal, cuya complejidad impide el uso de dispositivos que podrían obstruir las acciones emergentes necesarias en esas circunstancias y 2) es difícil planificar estudios prospectivos con el número adecuado de grupos y variables. En un estudio publicado en 2003, que incluyó más de 180 TOHs, se evaluaron 34 variables con asociación potencial con la SPR<sup>8</sup>. Ninguna de ellas fue la responsable de la calidad o de la velocidad de la reperfusión.

La hipótesis enunciada aquí implica una connotación de analogía entre la sangre que emerge del órgano transplantado y cualquier fármaco o agente cuya entrada rápida en la sangre pudiese causar altas concentraciones inesperadas del mismo, con efectos perjudiciales para el sistema cardiovascular. Si la SPR es una entidad que se origina en la naturaleza química (electrolitos, como el potasio, otras sustancias derivadas de la lesión isquémica o una combinación de ellas), y de la baja temperatura de la sangre que proviene del hígado y del intestino congestionado, entonces la noción de que un flujo elevado podría constituir un factor de riesgo para el inicio de esa manifestación es probable. Una reperfusión homogénea y rápida (RVC buena), como fue sugerida en los resultados del presente estudio, debe ser considerada como un factor de riesgo importante para la SPR. El

gran intervalo de confianza obtenido por los odds ratio ajustado, refleja la imprecisión causada por el número relativamente pequeño de casos estudiados, pero no deja lugar a dudas sobre la existencia de esa asociación.

Antes de 2001, teníamos un protocolo con criterios más rígidos para la selección de donadores como, por ejemplo, donadores con menos de 51 años, ausencia del uso de agonistas alfa, PEEP por debajo de 3 cm H<sub>2</sub>O, sin la evidencia de esteatosis hepática, ausencia de historial de parada cardíaca y otros, explican el número reducido de TOHs.

Los resultados de este estudio, nos conducen a dos sugerencias prácticas: en primer lugar, el anestesista debe dividir su atención entre las pantallas de los monitores y observar atentamente la velocidad-calidad de la reperfusión y, con esas informaciones en la mano ya integradas, regular la tasa con que administra los fármacos a menudo usados para neutralizar los efectos de la sangre proveniente de la circulación porta, cuyo grado de integridad celular no se conoce; en segundo lugar, sería necesario evaluar la conveniencia de realizar primero la revascularización arterial, permitiendo que la revascularización se dé más lentamente y con un contenido de oxígeno mayor. Esa última alternativa se contrapone con los resultados de un estudio de 2006 en que los autores llegaron a la conclusión de que esa variación solo era ventajosa para los pacientes con capacidad funcional limitada, debido a una limitación de la contractilidad miocárdica<sup>16</sup>.

Algunos estudios prospectivos con un mayor número de pacientes y usando algún instrumento para medir el flujo de sangre en la vena cava suprahepática, podría contribuir para confirmar los resultados de nuestro estudio.

## REFERÊNCIAS

01. Hoffmann K, Weigand MA, Hillebrand N et al – Is veno-venous bypass still needed during liver transplantation? A review of the literature. *Clin Transplant*, 2009;23:1-8.
02. Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM et al – The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*, 2008;14:504-508.
03. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA et al. – Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc*, 1987;19(4 Suppl 3):54-55.
04. Ulukaya S, Basturk B, Kılıç M et al. – Cytokine gene polymorphism and postreperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*, 2008; 40:1290#293.
05. Shi XY, Xu ZD, Xu HT et al. – Cardiac arrest after graft reperfusion during liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2006;5:185-189.
06. Ulukaya S, Alper I, Aydin U et al. – Successful resuscitation of cardiac arrest due to postreperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation: a case report. *Transplant Proc*, 2007;39:3527#529.
07. Ayanoglu HO, Ulukaya S, Tokat Y – Causes of postreperfusion syndrome in living or cadaveric donor liver transplantations. *Transplant Proc*, 2003;35:1442-1444.
08. Tsinari KK, Misiakos EP, Lawand CT et al. – Factors affecting metabolic and electrolyte changes after reperfusion in liver transplantation. *Transplant Proc*, 2004;36:3051-3056.
09. American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 10.1: Life-threatening electrolyte abnormalities. *Circulation*, 2005;112(24/Suppl):IV-121-125.
10. Puhl G, Schaser KD, Vollmar B et al. – Non-invasive in vivo analysis of the human hepatic microcirculation using orthogonal polarization spectral (OPS) imaging. *Transplantation*, 2003;75:756-761.
11. Lisik W, Gontarczyk G, Kosieradzki M et al. – Intraoperative blood flow measurements in organ allografts can predict postoperative function. *Transplant Proc*, 2007;39:371-372.
12. Aucejo FN, Hashimoto K, Quintini C et al. – Triple-phase computed tomography and intraoperative flow measurements improve the management of portosystemic shunts during liver transplantation. *Liver Transpl*, 2008;14:96-99.
13. Nanashima A, Pillay P, Crawford M et al. – Analysis of postrevascularization syndrome after orthotopic liver transplantation: the experience of an Australian liver transplantation center. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2001;8:557-563.
14. Puhl G, Schaser KD, Pust D et al. – Initial hepatic microcirculation correlates with early graft function in human orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*, 2005;11:555-563.
15. Mizunuma K, Ohdan H, Tashiro H et al. – Prevention of ischemia-reperfusion-induced hepatic microcirculatory disruption by inhibiting stellate cell contraction using rock inhibitor. *Transplantation*, 2003;75:579-586.
16. Moreno C, Sabaté A, Figueras J et al. – Hemodynamic profile and tissular oxygenation in orthotopic liver transplantation: influence of hepatic artery or portal vein revascularization of the graft. *Liver Transpl*, 2006;12:1607-1614.