

Programa de Doctorado de BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN
TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD

Facultad de Medicina

Universidad de Málaga



TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE LA PERFUSIÓN COMBINADA DE
HISTIDINA-TRIPTÓFANO-KETOGLUTARATO Y
SOLUCIÓN DE WISCONSIN
EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO**


Francisco Javier León Díaz

Abril, 2024



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Francisco Javier León Díaz

 <https://orcid.org/0000-0002-1471-0041>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

Programa de Doctorado de BIOMEDICINA,
INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga



TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE LA PERFUSIÓN COMBINADA DE
HISTIDINA-TRIPTÓFANO-KETOGLUTARATO Y
SOLUCIÓN DE WISCONSIN
EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO**

Doctorando:

Francisco Javier León Díaz

Abril, 2024

Director: José Luis Fernández Aguilar

Tutor: Julio Santoyo Santoyo





DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña FRANCISCO JAVIER LEÓN DÍAZ Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: ANÁLISIS DE LA PERFUSIÓN COMBINADA DE HISTIDINA-TRYPTOFANO-KETOGLUTARATO Y SOLUCIÓN DE WISCONSIN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Realizada bajo la tutorización de JULIO SANTOYO SANTOYO y dirección de JOSÉ LUIS FERNÁNDEZ AGUILAR.

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 1 de Abril de 2024.	
Fdo.: Doctorando/a	Fdo.: Tutor/a
Fdo.: Director/es de tesis	





D. José Luis Fernández Aguilar, Facultativo Especialista del Área de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplantes del Hospital Regional Universitario de Málaga.

D. Julio Santoyo Santoyo, Jefe de Servicio del Área de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplantes del Hospital Regional Universitario de Málaga.

CERTIFICA/N Que D. Francisco Javier León Díaz ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: "Análisis de la perfusión combinada de histidina-tryotófano-kertoglutarato y solución de Wisconsin en el trasplante hepático", que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y que la publicación en coautoría que avala la presentación de esta tesis y cuya referencia es:

León Díaz FJ, Fernández Aguilar JL, Nicolás de Cabo S, Pérez Reyes M, Sánchez Pérez, B, Montiel Casado MC, Pérez Daga JA, Aranda Narváez JM, Suárez Muñoz MA, Arenas González F, Florez Rial P, Peláez Angulo JM, Santoyo Santoyo J. Combined flush with histidine-tryptophanketoglutamate and University of Wisconsin solutions in liver transplantation: preliminary results. Transplantation Proceedings. 2018;50(2):539-542.

no ha sido utilizada en tesis anteriores ni en la Universidad de Málaga ni en otras Universidades.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en

En Málaga, a 1 de abril de 2024.

Firman todos

Director de tesis.

Director - Tutor de tesis.



“El futuro se nos escapa: escapa nuestra voluntad, nuestro poder e incluso nuestras previsiones, pero sin embargo el futuro depende de nosotros”.

José Mir Pallardó.





Agradezco a todos y cada uno de los profesionales del Hospital Regional Universitario de Málaga que han colaborado en el desarrollo de este proyecto.

Agradezco a mis compañeros y maestros de este grupo quirúrgico, de todos he tenido la oportunidad de aprender.

Agradezco a ese mosquetero de pijama verde y corazón noble. Artífice para que esta tesis cobre vida. Por su compañía en las luces y sombras de estos años. Le admiro, respeto y quiero.

Agradezco a mis orígenes, por los valores que me habéis transmitido.

Agradezco a ella, mi amiga y mi complemento, hombro donde buscar resguardo en cualquier tormenta. Nunca seré tan osado como para intentar definirte.

Agradezco el regalo de tenerles y la responsabilidad de moldearles. Con el egoísmo de encontrar siempre en su mirada el amor que siento por ellos.



ÍNDICE

ÍNDICE

Abreviaturas	19
Índice de tablas	23
Índice de figuras	25
Índice de anexos	27
Resumen	29
1. Introducción	33
1.1. Pasado y presente del trasplante hepático	35
1.2. Complicaciones en el trasplante hepático	38
1.3. Soluciones de preservación en el trasplante hepático	41
1.4. Uso combinado de las soluciones HTK y UW	48
1.5. Lesión por isquemia reperfusión en el trasplante hepático	50
1.6. Lesión isquemia-reperfusión y biopsia tiempo cero	54
1.7. Justificación del estudio	57
2. Hipótesis de trabajo y objetivos	61
2.1. Hipótesis de trabajo	63
2.2. Objetivos	65
2.2.1. Principal	65
2.2.2. Secundarios	65
3. Material y métodos	69
3.1. Diseño del estudio	71
3.1.1. Tipo de estudio	71
3.1.2. Ámbito de estudio	71
3.1.3. Población de estudio	71
3.2. Criterios de inclusión	72

3.3. Criterios de exclusión	72
3.4. Grupos de estudio y control	72
3.5. Descripción de la técnica quirúrgica	73
3.5.1. Extracción del injerto hepático (técnica en el donante)	73
3.5.2. Pasos fundamentales de la cirugía de banco	76
3.5.3. Implante hepático (técnica en el receptor)	78
3.5.4. Reconstrucción vascular	79
3.5.5. Biopsia hepática en tiempo cero (biopsia postreperfusión).....	80
3.5.6. Hemostasia y cierre abdominal.....	80
3.6. Estudio anatomopatológico.....	81
3.7. Variables del estudio	84
3.7.1. Variable principal.....	84
3.7.2. Variables secundarias	84
3.8. Recogida de datos y seguimiento de pacientes	92
3.9. Justificación del tamaño muestral	93
3.10. Análisis estadístico de datos.....	94
3.11. Cumplimiento de principios éticos en investigación biomédica	96
4. Resultados.....	99
4.1. Análisis descriptivo de las variables de la muestra	101
4.1.1. Variables del donante	101
4.1.2. Variables del receptor.....	103
4.1.3. Variables del procedimiento quirúrgico	104
4.1.4. Variables del postoperatorio. Hospitalización. Seguimiento	105
4.1.4.1. Variables cuantitativas. Valores bioquímicos	105
4.1.4.2. Variables cualitativas. Complicaciones	106
4.1.5. Variables del seguimiento. Supervivencia	109
4.1.5. 1. Variables cuantitativas	109
4.1.5.2. Variables cualitativas	110
4.2. Contraste de hipótesis. Pruebas de independencia	111
4.2.1. Variables del donante.....	111
4.2.2. Variables del receptor.....	114
4.2.3. Variables del procedimiento quirúrgico	116

4.2.4. Variables del postoperatorio. Hospitalización. Seguimiento.....	117
4.2.4.1. Variables cuantitativas. Valores bioquímicos.....	117
4.2.4.2. Variables cualitativas. Complicaciones I	118
4.2.4.3. Variables cualitativas. Complicaciones II	124
4.3. Regresión logística multivariante	128
4.4. Análisis de supervivencia	131
5. Discusión	139
5.1. Limitaciones del estudio	141
5.1.1. Aleatorización de la muestra	141
5.1.2. Tamaño de la muestra. Análisis estadístico	141
5.2. Objetivos del estudio	143
5.3. Análisis de la homogeneidad de los grupos	146
5.3.1. Variables del donante	146
5.3.2. Variables del receptor-procedimiento quirúrgico	146
5.4. Análisis de las principales variables del estudio.....	146
5.4.1. Análisis de las variables del donante	146
5.4.2. Análisis de las variables del receptor.	147
5.4.3. Análisis de las variables del procedimiento quirúrgico	148
5.4.4. Análisis de las variables del postoperatorio.....	149
5.4.4.1. Valores bioquímicos.....	149
5.4.4.2. Complicaciones.....	150
5.4.5. Supervivencia	155
6. Conclusiones.....	159
6.1. Conclusiones.	161
7. Bibliografía	165
8. Anexos	181





ABREVIATURAS

ACV: Accidente cerebrovascular.
HBsAg: antígeno de superficie de virus de la hepatitis B.
ALT: Alanino aminotransferasa.
AST: Aspartato aminotransferasa.
ATP: Adenosin trifosfato.
BiT: Bilirrubina total.
BTC: Biopsia tiempo cero.
CA: Complicaciones arteriales.
CB: Complicaciones biliares.
CMV: Citomegalovirus.
CORM-401: Molécula liberadora de monóxido de carbono.
CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.
CPTH: Colangiografía percutánea transhepática.
DA: Donación en asistolia.
DE: Desviación estándar.
DPI: Disfunción precoz del injerto.
EA: Estenosis anastomótica.
ECA: Ensayo clínico aleatorizado.
ENA: Estenosis no anastomótica.
EOR: Especie de oxígeno reactivo.
EPV: Eventos por variable dependiente.
FA: Fosfatasa alcalina.
FPI: Fallo primario del injerto.
G-6-P: Glucosa-6-fosfatasa.
GGT: Gamma-glutil-transpeptidasa.
GOT: Glutamato-oxalacetato transaminasa.
h: horas.
HCA II: Citrato hipertónico de adenina II.
HES: hidroxietil almidón.
HTK: Histidina triptófano ketoglutarato.
HRUM: Hospital Regional Universitario de Málaga.

IGL-1: Instituto Georges Lopez-1.
IH: Insuficiencia hepática.
IMC: Índice de masa corporal.
INR: International normalized ratio.
IL-1b: Interleucina 1b.
IP: Investigador principal.
IV: Intravenosa.
LBTI: Lesión biliar tipo isquémico.
LDH: Lactato deshidrogenasa.
LIR: Lesión isquemia reperfusión.
MACI: Moléculas de adhesión celular intracelular.
MACV: Moléculas de adhesión a células vasculares.
MELD: Model for End-stage Liver Disease.
Min: Minutos.
MP: Máquina de perfusión.
NASH: Esteatohepatitis no alcohólica.
NO: Óxido nítrico.
NOS: Óxido nítrico sintasa.
ONT: Organización nacional de trasplantes.
OR: Odd ratios.
PCR: Proteína C Reactiva.
PEG-35: Polietilen glicol 35 Kda.
Pmp: por millón de población.
PosTH: Postrasplante hepático.
RCA: Rechazo celular agudo.
RETH: Registro español de trasplante hepático.
SCOT-15: Solución de conservación de órganos y tejidos 15.
SETH: Sociedad española de trasplante hepático.
TAH: Trombosis de la arteria hepática.
TCE: Traumatismo craneoencefálico.
TH: Trasplante hepático.
TIC: Tiempo de isquemia caliente.
TIF: Tiempo de isquemia fría.

TIT: Tiempo de isquemia total.
TNE: Tumor neuroendocrino.
TNF: Factor de necrosis tumoral.
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
UNOS: United network for organ sharing.
UW: Universidad de Wisconsin.
VCI: Vena Cava Inferior.
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.
VMI: Vena mesentérica inferior.
VMS: Vena mesentérica superior.
VOL: Volumen.



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables del donante	87
Tabla 2. Variables del receptor.	88
Tabla 3. Variables del acto quirúrgico	89
Tabla 4. Variables del postoperatorio en hospitalización	89
Tabla 5. Variables en el seguimiento ambulatorio	90
Tabla 6. Variables cuantitativas del donante	101
Tabla 7. Variables cualitativas del donante	101
Tabla 8. Variables cuantitativas del receptor	102
Tabla 9. Variables cualitativas del receptor	103
Tabla 10. Variables del procedimiento quirúrgico	104
Tabla 11. Variables bioquímicas en postoperatorio.....	104
Tabla 12. Variables de complicaciones en postoperatorio.....	107
Tabla 13. Supervivencia del injerto y paciente durante el seguimiento	108
Tabla 14. Estado del injerto y paciente durante el seguimiento	109
Tabla 15. Variables cuantitativas del donante según el tipo de preservación	110
Tabla 16. Variables cualitativas del donante según el tipo de preservación.....	111
Tabla 17. Variables cuantitativas del receptor según el tipo de preservación.....	113
Tabla 18. Variables cualitativas del receptor según el tipo de preservación.....	114
Tabla 19. Tiempos de isquemia (min) según el tipo de preservación.....	115
Tabla 20. Variables bioquímicas en el posTH según el tipo de preservación.....	116
Tabla 21. Complicaciones en el posTH según el tipo de preservación (I).....	117
Tabla 22. Complicaciones en el posTH según el tipo de preservación (II).....	123
Tabla 23. Variables con relevancia estadística según el tipo de LIR.....	128
Tabla 24. Resultados de la regresión logística multivariante sobre LIR.....	129
Tabla 25. Supervivencia de injerto y paciente según tipo de preservación.....	130
Tabla 26. Injertos y pacientes perdidos durante el seguimiento de 5 años según tipo de preservación	130
Tabla 27. Número de injertos y pacientes perdidos a 1, 3 y 5 años según el tipo de preservación	132
Tabla 28. Causas de muerte a 1, 3 y 5 años según el tipo de preservación	133

Tabla 29. Supervivencia del injerto y paciente a 1, 3 y 5 años según el tipo de preservación..... 133

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Actividad de TH (número absoluto y pmp). España 1990-2023.	35
Figura 2. Evolución de la lista de espera TH en España (2013-2022)	36
Figura 3. TH realizados en España según tipo de donante.....	37
Figura 4. Composición hidroelectrolítica de las principales soluciones de preservación.....	43
Figura 5. Uso de soluciones de preservación en el trasplante hepático en Europa de 2003 a 2012	45
Figura 6. Mecanismos involucrados en la fisiopatología del síndrome por isquemia-reperusión.....	52
Figura 7: Curvas de supervivencia de injerto y paciente en el TH en relación con la LIR según el índice de severidad en la biopsia tiempo cero	55
Figura 8: Histología de la lesión isquemia reperusión (LIR)	56
Figura 9. Clasificación de severidad de la lesión isquemia reperusión	82
Figura 10. Grado de esteatosis en biopsia de banco.....	102
Figura 11. Lesión isquemia-reperusión (LIR) en biopsia tiempo cero.....	105
Figura 12. Disfunción precoz del injerto. Criterios de Olthoff.....	106
Figura 13. Supervivencia en años del injerto.....	108
Figura 14. Supervivencia en años del paciente.....	109
Figura 15. Distribución por sexos en el donante según tipo de preservación.....	112
Figura 16. Causas de la muerte en el donante según tipo de preservación.....	112
Figura 17. Grado de esteatosis en biopsia de banco según tipo de preservación.....	112
Figura 18. Variables cuantitativas del donante según el tipo de preservación.....	113
Figura 19. Tiempos de isquemia (min) según el tipo de preservación	115
Figura 20. Lesión isquemia reperusión (LIR), puntuación 1-4, según el tipo de preservación.....	118
Figura 21. Lesión isquemia reperusión (LIR), puntuación 1-2, según el tipo de preservación.....	118
Figura 22. Fallo primario del injerto (FPI) según el tipo de preservación.....	119
Figura 23. Disfunción precoz del injerto (DPI) según el tipo de preservación.....	120
Figura 24. Reintervención en 90 días postTH según el tipo de preservación.....	122

Figura 25. Retrasplante según el tipo de preservación	122
Figura 26. Complicaciones biliares. Estenosis de anastomosis (EA) según el tipo de preservación	124
Figura 27. LIR recodificada en variable dicotómica: NO (leve-moderada) o SÍ (moderada-severa).....	127
Figura 28. Porcentaje de injertos y pacientes perdidos en el seguimiento según el tipo de preservación y el número total.....	131
Figura 29. Supervivencia del injerto a 5 años según el tipo de preservación.....	134
Figura 30. Supervivencia del paciente a 5 años según el tipo de preservación.....	134



ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Autorización del Comité de Ética de Investigación Provincial de Málaga....	181
---	-----





RESUMEN

Introducción.

La lesión por isquemia-reperfusión (LIR) que aparece después del implante hepático está acompañada de peores resultados a nivel funcional y una disminución de la supervivencia del injerto. Podemos clasificar este daño mediante el estudio anatomopatológico con la biopsia hepática tras la reperfusión o “biopsia en tiempo cero” (BTC). La solución de preservación de Universidad de Wisconsin (UW) ha sido el “gold estándar” en el trasplante hepático. Entre sus inconvenientes están: alta viscosidad, alta concentración en potasio y mayor agregación eritrocitaria. Como alternativa apareció la solución de histidina-triptófano-ketoglutarato (HTK), de menor viscosidad y coste económico.

La combinación de las ventajas de una solución de baja viscosidad (HTK) que permita el lavado óptimo de la microcirculación hepática junto a las propiedades ideales de UW podría ser una alternativa para disminuir la LIR, como se ha visto en estudios experimentales en animales.

Hipótesis de trabajo y objetivos.

La perfusión combinada del injerto hepático mediante lavado inicial con HTK y el posterior almacenamiento en frío con UW disminuye la lesión isquemia-reperfusión (LIR) frente a la perfusión única con HTK.

El objetivo principal es comparar la LIR en el trasplante hepático entre ambos grupos. Como secundarios, se analizarán: el fallo primario del injerto (FPI), la disfunción precoz del injerto (DPI), retrasplante, complicaciones arteriales y biliares. Así como la supervivencia del injerto y del paciente a uno, tres y cinco años.

Material y métodos.

Se ha realizado un estudio cuasiexperimental longitudinal prospectivo. Se incluyeron un total de 80 pacientes, 40 en cada grupo, sometidos a trasplante hepático con donantes en muerte encefálica en el Hospital Regional Universitario de Málaga entre 2015 y 2018. En un grupo se realizó perfusión única del injerto con HTK y en el otro, lavado inicial con HTK y posterior almacenamiento en UW. Se realizó un seguimiento de 5 años.

Resultados.

El pico enzimático de GOT y GPT en la primera semana tras el TH fue mayor en grupo de HTK: media de GOT de 1434,32 UL frente a 1021,55 U/L ($p=0,10$) y de GPT 1052,65 U/L frente a 688,65 U/L ($p = 0,14$). La DPI, siguiendo los criterios de Olthoff, fue la única variable que presentó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos comparados a favor del uso combinado de soluciones (40% vs 17,5%; $p = 0,03$). El uso de HTK y UW fue un factor protector para el desarrollo de DPI (OR: 0,343; IC 95%:0,120-0,98; $p:0,046$). El FPI tuvo lugar en un caso (2,5%) en cada uno de los grupos ($p=1,00$). El retrasplante estuvo presente en 2 casos en grupo HTK y 1 caso en combinado ($p=0,75$).

El uso combinado de las soluciones de preservación HTK y UW, actuó como factor protector (OR:0,297; IC95%:0,097-0,906; $p=0,033$) para el desarrollo de LIR moderada o severa. El 20% de las LIR moderadas o severas presentaron rechazo celular agudo frente al 6% de las nulas o leves ($p=0,055$).

La complicación arterial se manifestó exclusivamente mediante trombosis de la arteria hepática (TAH): dos casos con perfusión única y uno con combinada ($p = 0,63$). Las complicaciones biliares descritas fueron estenosis anastomóticas: 15% en grupo HTK y 10% en HTK-UW ($p=0,50$).

Las supervivencias del injerto y paciente a 1, 3 y 5 años entre ambos grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas. En el grupo HTK la supervivencia del injerto fue de 92.5%, 80%, 72.5% y en HTK-UW de 90%, 82.5%, 82.5%, respectivamente. La supervivencia del paciente en el grupo con perfusión única fue: 97.5%, 85%, 72.5% y en la combinación de ambos líquidos: 92.5%, 85%, 85%, respectivamente.

Conclusiones.

El uso combinado de HTK y UW en la perfusión del injerto hepático es un método seguro y con buenos resultados. En nuestro estudio se asoció a una LIR de menor severidad y a una menor incidencia de DPI respecto a la perfusión única con HTK.





1. INTRODUCCIÓN





1.1. PASADO Y PRESENTE DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.

En 1963 Starzl et al.¹ publicaron la primera serie de trasplante hepático en humanos con tres pacientes donde intentó dar una nueva alternativa al tratamiento de la atresia congénita biliar, hepatocarcinoma o cirrosis hepática. La técnica quirúrgica desarrollada se basó en el procedimiento descrito por Parke² en su experiencia en el trasplante hepático en perros. Los tres casos que describe Starzl en su trabajo fallecieron, el primero de ellos por hemorragia intraoperatoria y los otros dos a los 7 y 22 días del trasplante secundariamente a embolia pulmonar. La inmunosupresión utilizada se basó en la terapia desarrollada en el trasplante renal, azatioprina y corticoides, con buenos resultados de supervivencia a largo plazo³. No se evidenció en estos dos casos signos histopatológicos de rechazo en la autopsia.

Después de dos décadas, donde se llevaron a cabo más de 500 trasplantes hepáticos en cuatro centros médicos en Estados Unidos y Europa occidental, se desarrolló en 1983 una Conferencia de consenso del trasplante hepático⁴ para dar respuesta multidisciplinar a diferentes cuestiones que surgen en este procedimiento de alta complejidad. Concluyeron que el trasplante hepático es una alternativa terapéutica válida en la enfermedad hepática terminal debiendo ampliarse su indicación; recomendando centralizar en un número limitado de hospitales este procedimiento y evaluar las indicaciones y resultados en los siguientes años.

En 1989, Starzl et al.⁵ publicaron una serie de 1179 pacientes consecutivos sometidos a trasplante hepático con una supervivencia a uno y cinco años del 73% y 64%, respectivamente, tras la introducción de la ciclosporina en la inmunosupresión.

Finalmente, Starzl et al.⁶ en 1990 describieron el primer caso del uso de tacrolimus como inmunosupresor en aquellos pacientes que presentaron rechazo con la terapia convencional en el trasplante hepático. Otros estudios apoyaron posteriormente el uso de tacrolimus como terapia de elección en el trasplante hepático^{6,7}.

El primer trasplante hepático en España fue realizado el 23 de febrero de 1984 en el Hospital de Bellvitge por Eduardo Jaurrieta y Carles Margarit. Desde esa fecha, según la actividad recogida hasta 2023 por la Organización Nacional de

Trasplantes (ONT)⁸ y 2022 por el Registro Español de Trasplante hepático (RETH)⁹, hasta la actualidad se han realizado casi 32000 trasplantes hepáticos. En 2023 se realizaron un total de 1262 TH a nivel nacional. Siendo la supervivencia a uno, tres y cinco años del injerto y paciente del 81.3%, 73.4% y 68.1% vs 87.5%, 80.6% y 75.7%, respectivamente.

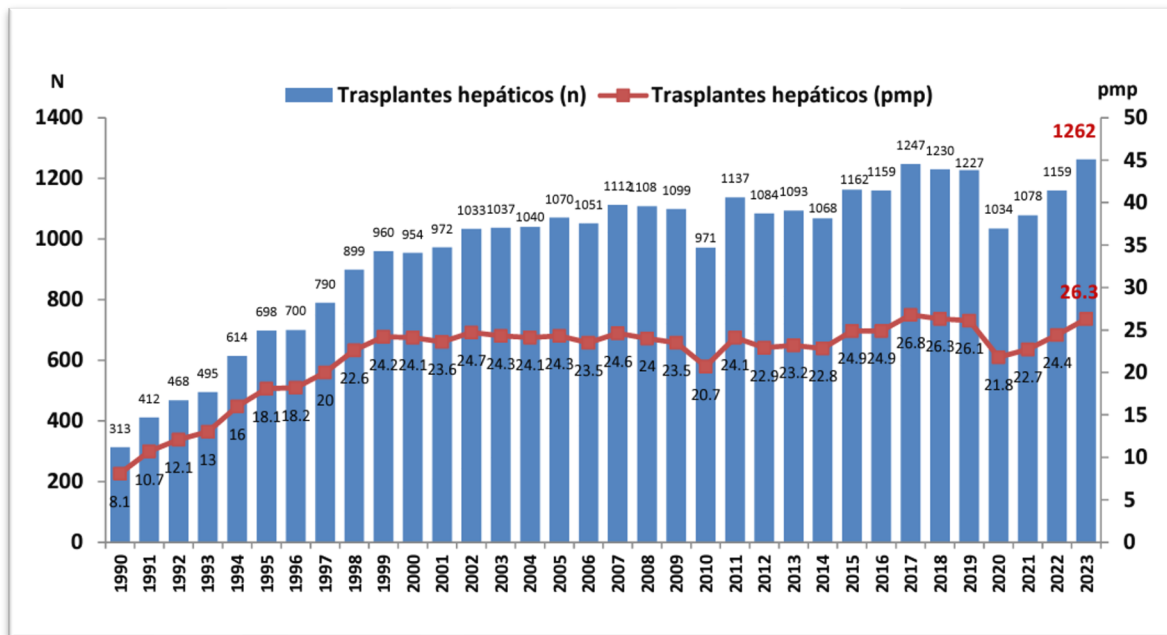


Figura 1. Actividad de TH (número absoluto y pmp). España 1990-2023. Fuente: ONT.

En el Hospital Regional Universitario de Málaga se realizó el primer trasplante el 14 de marzo de 1997, alcanzando en la actualidad más de 1200 TH realizados.

España con una tasa de 48,9 donantes por millón de habitantes sigue siendo líder de donación a nivel mundial⁸. A pesar de estos resultados excepcionales, el número de pacientes incluidos en lista de espera para TH es mayor al número de donantes cada año. Esta situación penalizaba a los pacientes que agravan su situación clínica, fallecen o son excluidos de la lista de espera. En 2002 en Andalucía se propuso la priorización de los pacientes en la lista de espera de TH mediante el sistema de puntuación Model End Liver Disease (MELD) disminuyendo la mortalidad en este periodo sin reducir la supervivencia postrasplante¹⁰. Teniendo en cuenta que en las dos últimas décadas las muertes por accidente de tráfico o

ACVA han disminuido por las campañas de seguridad vial y el mejor manejo del paciente neurológico vascular, la diferencia entre los donantes y los receptores se amplía ^{8,9}.

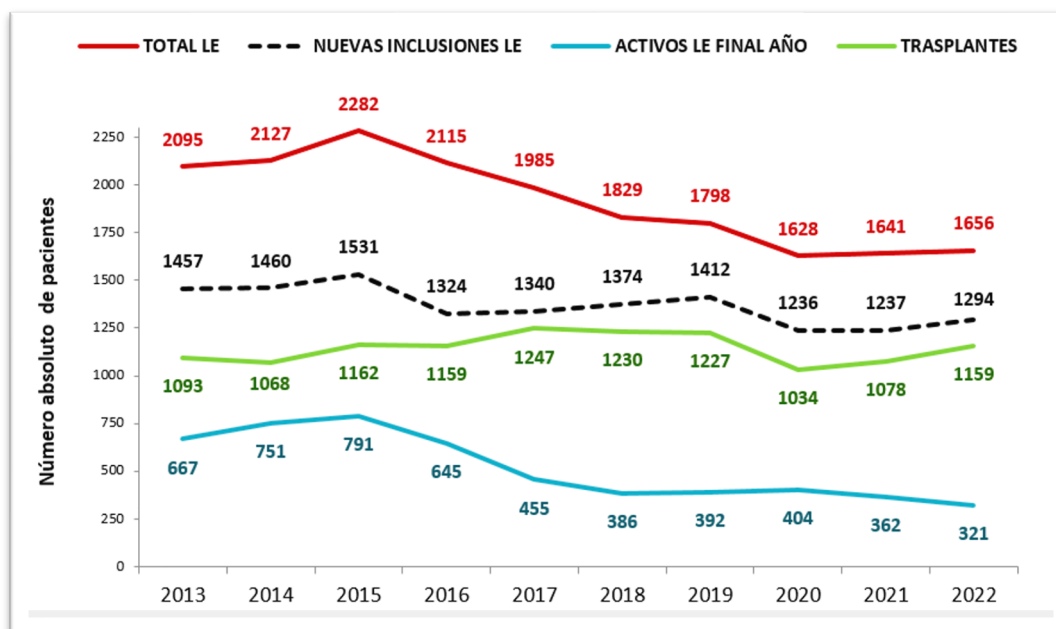


Figura 2. Evolución de la lista de espera TH en España (2013-2022). Fuente: ONT.

Para poder revertir esta situación se decidió expandir los criterios de aceptación de donantes¹¹. Entre estos criterios se incluyeron la edad más avanzada, esteatosis del injerto, donantes VHC positivos y aquellos que provienen de donación no convencional; entendiéndose por esta última: órganos de donantes en asistolia (DA), split, dominó o vivos. La clasificación de Maastricht¹² describió las distintas categorías de DA en 1995, posteriormente fue modificada y adaptada a nuestro medio en el Documento de consenso nacional de Madrid 2012¹³.

La instauración de esta alternativa en los diferentes centros hospitalarios con actividad de donación junto a la mejoría progresiva de los resultados obtenidos en estos TH en los últimos años¹⁴ han conseguido que la DA en 2023 suponga casi el 30% de los TH realizados en 2022⁸.

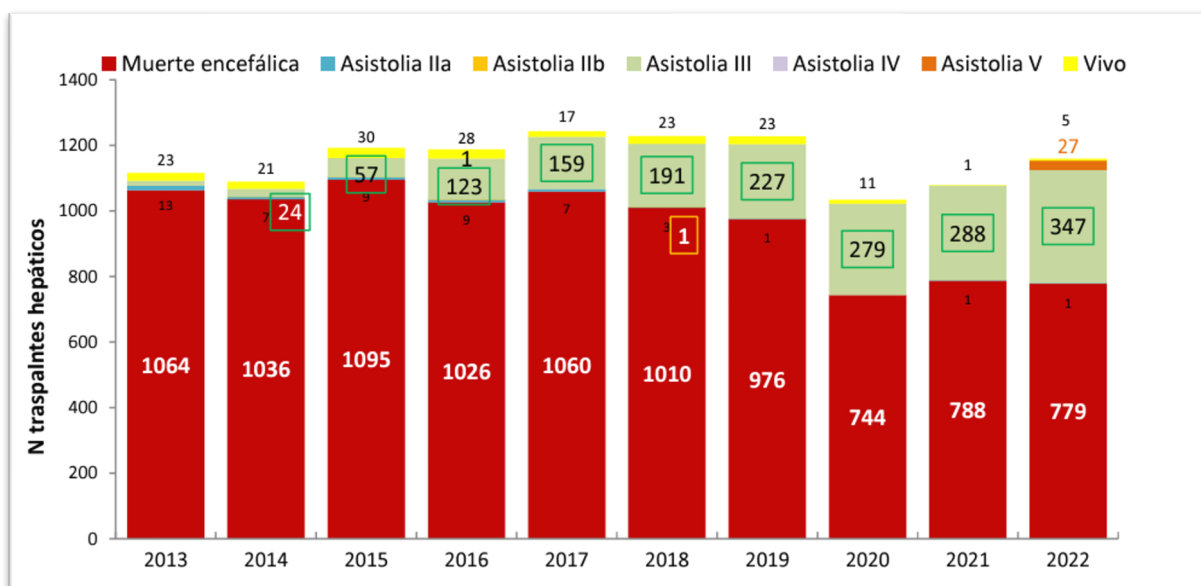


Figura 3. TH realizados en España según tipo de donante. Fuente: RETH.

El número de pacientes en espera de TH en España disminuyó a la mitad entre 2015 y 2019 debido a la reducción de candidatos con VHC y la implementación exitosa de programas de donación en asistolia en todo el país.

En 2021 se publica en nuestro país un documento de consenso por la SETH¹⁵ donde se identificaron 7 áreas potenciales para ampliar los criterios en el TH: edad del receptor, carcinoma hepatocelular¹⁶, hepatitis alcohólica, insuficiencia hepática aguda sobre crónica, colangiocarcinoma hiliar e intrahepático¹⁷ y metástasis hepáticas irresecables de cáncer colorrectal¹⁸.

1.2. COMPLICACIONES EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

De las muchas variables estudiadas en el donante y receptor a finales del siglo XX, la esteatosis del hígado donante, los tiempos de isquemia fría y caliente, edad del donante y el sodio plasmático fueron identificados como los factores de riesgo más importantes para la disfunción del injerto^{19,20}. Igualmente se estableció una clara relación entre los tiempos de isquemia prolongados y la incidencia de trombosis arteriales y estenosis biliares^{21,22}.

La disfunción precoz del injerto (DPI) es una complicación potencialmente mortal en el TH y se cree que está mediada en gran parte por la lesión isquemia-reperfusión (LIR)²³. Ha habido multitud de definiciones de DPI²⁴ desde finales del siglo XX sin un claro consenso hasta la definición de Olthoff et al.²⁵ en 2010. Definida por los autores como aquella situación clínica en el postrasplante hepático que cumplía 1 o más de los siguientes criterios: bilirrubina total sérica ≥ 10 mg/dl y/o INR $\geq 1,6$ en el séptimo día postrasplante y/o niveles séricos de AST o ALT >2000 U/L dentro de los 7 primeros días después del trasplante. Pareja et al.²⁴ desarrollaron un modelo preciso para la evaluación cuantitativa de la gravedad de la DPI, como ayuda a los profesionales en la toma de decisiones sobre los beneficios del retrasplante, al predecir la supervivencia del injerto y paciente. El fallo primario del injerto (FPI) se definió como la situación clínica irreversible en la que la ausencia de la función hepática del injerto conlleva la muerte o el retrasplante hepático durante la primera semana tras el TH¹⁹.

Desde el inicio del TH las complicaciones biliares (CB) han sido de gran interés por su influencia en la morbimortalidad y su elevada incidencia, variando del 10 al 30% según las series²⁶⁻²⁸. Las CB en el donante cadavérico en muerte encefálica se pueden clasificar en 5 grandes grupos: fístula biliar, estenosis anastomótica (EA), estenosis no anastomótica (ENA), coledocolitiasis y otras²⁹. Los factores de riesgo de las CB en el TH se pueden clasificar 3 grupos: 1) técnicos/vascularización, 2) inmunológicos, 3) LIR. Cualquier factor que afecte a la óptima vascularización arterial del injerto puede influir en el desarrollo de CB. Entre los factores de riesgo de CB en el contexto inmunológico se encuentran: la infección por CMV, mismatch grupo ABO y Rh³⁰, indicación de TH por colangitis esclerosante o recidiva de VHC. La LIR en el TH induce una lesión tipo isquémica no anastomótica intra y/o extrahepática^{31,32}. Aunque la patogénesis de esta lesión es multifactorial, existen tres mecanismos principales para su desarrollo: lesión por isquemia fría y caliente, la lesión inducida por sales biliares citotóxicas y la lesión mediada inmunológicamente. La lesión por la isquemia fría y caliente puede inducir un daño directo a los colangiocitos y/o daño a las arteriolas del sistema plexo vascular peribiliar, que a su vez conduce a la apoptosis y necrosis de los colangiocitos.

El tratamiento de elección en la EA es vía endoscópica mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con una eficacia entre el 60% y el 75%³³. El manejo habitual más eficaz consiste en la dilatación y colocación de stents que se retiran en 3-6 meses o son reabsorbibles³⁴. El abordaje mediante colangiografía percutánea transhepática (CPTH) obtiene resultados similares de éxito (60-70%) con morbilidad similar³⁵. Dependerá de la disponibilidad y experiencia de cada centro en estas técnicas para la elección. El tratamiento quirúrgico más aceptado es la realización de una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux. Davidson et al.³⁶ publicó una serie de hepaticoyeyunostomía postTH con una morbilidad del 26% y una mortalidad del 6%.

La ENA, denominada clásicamente colangitis isquémica postrasplante y en la actualidad como lesiones biliares tipo isquémico (LBTI), presenta una incidencia del 5-15% según las series²⁶, apareciendo la mayoría de los casos durante el primer año postTH. Sin embargo, los casos de LBTI más tardíos parecen estar relacionados con factores inmunológicos³². Esta entidad adquiere especial relevancia en los donantes en asistolia¹⁴. El diagnóstico de confirmación es radiológico o endoscópico: evidenciándose dilatación, estenosis o cualquier irregularidad de la vía biliar³⁷. La afectación puede ser de distinta severidad y extensión, de manera que habitualmente se inicia en la vía biliar extrahepática con afectación de la placa hiliar y en los casos más graves se afectan las ramas intrahepáticas más distales. El tratamiento inicial consiste en dilataciones de la estenosis si es limitada a una zona junto a la posibilidad de colocación de prótesis, bien mediante CPRE como primera línea o mediante CPTH. En algunos casos puede requerirse tratamiento quirúrgico (hepaticoyeyunostomía) o la colocación de un drenaje interno-externo percutáneo permanente. En última instancia cabe la posibilidad del trasplante hepático¹⁴.

Para evitar esta situación se han estudiado diferentes opciones que prevengan este evento, entre ellas la perfusión de los injertos en máquina. En la revisión que propone Duran et al.³⁸ sugiere que las máquinas de perfusión (MP) disminuyen la LBTI en injertos en parada circulatoria en comparación con el almacenamiento en frío. Sin embargo, la evidencia para la prevención de LBTI en injertos de donantes en muerte encefálica con cualquier técnica de MP es débil.

Dentro de las complicaciones vasculares en el TH, la trombosis de la arteria hepática (TAH) es la más común y que asocia mayor mortalidad³⁹. La TAH puede ocurrir tanto precozmente como meses después de la cirugía. Su incidencia en adultos oscila entre el 2% y el 9%^{40,41}, siendo aún más frecuente en niños (15%-20%). Además, la TAH se asocia con una tasa de retrasplante y mortalidad del 50%^{40,42}. Aunque se ha identificado la técnica quirúrgica como el principal factor de riesgo de TAH, existen múltiples factores de riesgo médicos asociados con este evento y aún se desconoce la etiología exacta^{43,44}. El tratamiento de la TAH incluye revascularización quirúrgica o intervencionista o el retrasplante⁴⁵. Sin embargo, no existe consenso sobre cuál de estos tratamientos es la mejor opción. Algunos pacientes que se someten a una revascularización finalmente necesitan un retrasplante⁴⁶.

1.3. SOLUCIONES DE PRESERVACIÓN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

La isquemia fría y la posterior reperfusión son factores cruciales en el trasplante de órganos. La adecuada preservación de los injertos hepáticos para el trasplante es fundamental para conseguir buenos resultados. En el contexto del uso de donantes marginales, tiempos de isquemia prolongados y teniendo en cuenta los aspectos económicos, las soluciones de preservación son uno de los principales pilares para conseguir unos objetivos de calidad en el TH.

A finales de 1960 se publicaron dos importantes estudios de experimentación donde los riñones podían preservarse de forma segura durante 30 horas en conservación en frío⁴⁷ y durante 72 horas en perfusión continua⁴⁸. La eficacia de la hipotermia, reduciendo de 37°C (temperatura corporal) a 0°C (temperatura de preservación), es debida a que la mayoría de las enzimas animales reducen 1.5-2 veces su actividad por cada 10°C descendidos. La solución de Collins⁴⁷ o la modificada Eurocollins⁴⁹ utilizada para la preservación de los riñones parecían no ser adecuadas en la conservación en frío de órganos como hígado, pulmón o corazón por lo que la justificación de esta situación debía ser secundaria a diferencias en el metabolismo específico de cada órgano.

En 1988 Belzer et al.⁵⁰ en Wisconsin, desarrollan una solución de preservación que definen como ideal al presentar las siguientes propiedades:

minimizar el edema celular inducido por hipotermia, prevenir la acidosis intracelular, la expansión del espacio intersticial durante el período de lavado, el daño secundario a radicales libres de oxígeno (especialmente durante la reperfusión) y proporcionar sustratos para la regeneración de compuestos de fosfato de alta energía durante la reperfusión.

Las células suelen estar inmersas en una solución extracelular rica en Na⁺ y baja en K⁺. Esta relación es mantenida por la bomba de Na⁺ (Na-K ATPasa), la cual usa energía (ATP) derivada de la fosforilación oxidativa. La preservación en hipotermia anaeróbica suprime la actividad de la bomba de Na⁺ y altera la función de la membrana celular, produciendo una alteración del gradiente y el consiguiente edema celular. Una característica clave de las soluciones de preservación en frío es la adecuada concentración de un impermeabilizante que impida esta alteración⁵¹.

Una segunda consideración importante es la prevención de la acidosis intracelular. La isquemia, incluso en frío, favorece la glucólisis y glucogenólisis incrementando la producción de ácido láctico e iones hidrogenados. La acidosis induce una inestabilidad lisosomal, activando enzimas a dicho nivel y alterando las propiedades mitocondriales. Estudios han mostrado que el uso de una sustancia tampón en las soluciones de preservación en frío con pH alcalino mejora la conservación de los injertos hepáticos⁵².

La mayoría de las soluciones de preservación no contenían sustancias con poder oncótico por lo que el líquido difundía rápidamente al espacio intersticial con el consiguiente edema tisular. La solución ideal para el lavado de los órganos debe contener sustancias que creen una presión osmótica coloidal que permita un intercambio libre de constituyentes esenciales sin expandir el intersticio.

Como última consideración está la prevención de la lesión secundaria a los radicales libres durante la reperfusión, donde enzimas como la xantina oxidasa y superóxido dismutasa tienen actividad sobre los tejidos; siendo de mayor interés en órganos como pulmón o intestino frente a riñón o hígado. Igualmente es fundamental en la reperfusión del injerto una rápida activación de la bomba de Na⁺, para ello la solución de preservación debería disponer de precursores de ATP como sustrato energético.

El metabolismo de cada órgano es diferente e influye en la preservación. Manitol y glucosa fueron las sustancias utilizadas como tampones hasta ese momento; sin embargo, en órganos como el hígado no eran efectivas porque penetran rápidamente en las células. La glucólisis y producción de hidrogeniones en el hígado es superior frente a otros órganos como el riñón al presentar mayor reserva de glucógeno y permeabilidad a la glucosa. Esto produce la consiguiente fosforilación hepática de la glucosa a glucosa-6-fosfatasa (G-6-P), que a su vez se activa en altas concentraciones de glucosa. En la solución de Belzer o UW usaron en lugar de glucosa, lactobionato y rafinosa con alto peso molecular para evitar el edema celular y la producción de ácido láctico e hidrogeniones. Contiene un hidrogenión con función de tampón (fosfato), y precursores de ATP (adenosina) para su resíntesis durante la reperfusión. El glutatión disminuye durante la isquemia, siendo esencial para la reducción de agentes citotóxicos y radicales libres⁵³. Como coloide no tóxico propusieron el hidroxietil-almidón para prevenir el edema intersticial⁵⁴.

La introducción del uso de la solución de UW en el TH durante la última década del siglo XX mejoró los resultados de la supervivencia del injerto y el paciente⁵⁵. La solución de UW se consideró durante décadas el “gold estándar” para la preservación en frío del injerto en el trasplante hepático⁵⁶.

La solución de histidina-triptófano-ketoglutarato (HTK) fue desarrollada en 1970 para la preservación cardíaca y posteriormente se extendió su uso a los injertos hepáticos⁵⁷.

La solución de Celsior, al igual que HTK, comenzó en el trasplante cardíaco para extender su uso al trasplante pulmonar y al resto de órganos abdominales⁵⁸. Estos líquidos de preservación se diferencian en el coste y también en su composición, de modo que se pueden clasificar según los niveles de electrolitos, tipos de agentes oncóticos, osmolalidad, viscosidad, presencia de antioxidantes y agentes protectores frente a la lesión de isquemia-reperfusión (LIR).

En la siguiente figura podemos encontrar las principales diferencias entre algunos de las principales soluciones de preservación.

	HTK (mmol/l)	EC (mmol/l)	UW (mmol/l)	Celsior (mmol/l)	Actividad (mmol/l)
Sodio	15	10	30	100	Electrolito
Potasio	10	115	120	15	Electrolito
Magnesio	4	—	5	13	Electrolito
Cloro	50	15	—	—	Electrolito
Calcio	0,015	—	—	0,25	Electrolito
Fosfato	—	50	25	—	Tampón
Sulfato	—	—	5	—	Tampón
Bicarbonato	—	10	—	—	Tampón
Histidina	180	—	—	30	Tampón
Histidina ClH	18	—	—	—	Tampón
Glucosa	—	195	—	—	Impermeabilizante
Manitol	30	—	—	60	Impermeabilizante
Rafinosa	—	—	30	—	Impermeabilizante
Lactobionato	—	—	100	80	Impermeabilizante
Adenosina	—	—	5	—	Energía
Ketoglutarato	1	—	—	—	Energía
Glutamato	—	—	—	20	Energía
Glutati6n	—	—	3	3, reducci6n	Scavenger
Alopurinol	—	—	1	—	Scavenger
Tript6fano	2	—	—	—	F6rmaco
Dexametasona	—	—	8	—	F6rmaco
Insulina	—	—	100 U/l	—	F6rmaco
HES	—	—	50 g/l	—	Coloide
pH	7,2	7	7,4	7,3	
Osmolalidad (mOsm/l)	310	355	320	340	
Viscosidad	Baja	Baja	Alta	Baja	

EC: Eurocollins; HTK: soluci6n de Bretschneider o Custodiol; UW: soluci6n de Belzer o de la Universidad de Wisconsin.

Figura 4. Composici6n hidroelectrolitica de las principales soluciones de preservaci6n.

Fuente: Cobo et al.⁵⁹

Diferentes estudios han comparado los resultados entre las diversas soluciones de preservaci6n existentes.

En 2006 Mangus et al.⁶⁰ presentaron la primera gran serie en un centro de Estados Unidos donde se compar6 el uso de HTK frente a UW sin encontrar diferencias en DPI, FPI y la supervivencia del paciente e injerto en el primer a6o del trasplante.

En teoría, una menor viscosidad de HTK favorecería el lavado de 6rganos de una manera eficaz y la difusi6n de la soluci6n de preservaci6n al tejido distal del injerto, limitando las complicaciones biliares. Feng et al.⁶¹ tras una revisi6n sistemática de los TH realizados durante cuatro d6cadas no encontraron diferencias en resultados clínicos, pero sí documentaron que en algunos estudios existía superioridad de HTK en el lavado del tracto biliar, previniendo complicaciones biliares y ahorro de costes. Resaltar que la soluci6n de HTK fue empleada m6s frecuentemente en “injertos de bajo riesgo”.

La relativa alta viscosidad de la solución UW se ha considerado un factor de riesgo para una adecuada preservación de la vascularización peribiliar y el consiguiente desarrollo de lesiones biliares isquémicas. Diferentes estudios apoyan esta hipótesis tras realizar análisis retrospectivos de los datos recopilados durante muchos años o comparaciones entre diferentes centros^{62,63}.

O'Callaghan et al.⁶⁴ tras analizar 16 ensayos clínicos aleatorizados, encontraron trabajos con adecuada evidencia científica en el análisis de la DPI, FPI, retrasplante y supervivencias de paciente e injerto en la comparación entre UW y Celsior. Esta evidencia era pobre cuando la comparativa se realizaba entre HTK con UW y/o Celsior. Concluyeron que la preservación de los injertos hepáticos de donantes cadavéricos con UW o Celsior ofrecía resultados similares. Estas conclusiones ya se pusieron de manifiesto en 2009 con el grupo español de Valencia⁶⁵ con la comparativa entre UW y Celsior, con eficacias similares entre ambos líquidos de preservación.

El estudio de Nardo et al.⁶⁶ fueron los primeros en comparar HTK y Celsior en trasplante hepático, encontrando que la supervivencia del injerto y paciente a un año era superior en el grupo con Celsior. Donde'ro et al.⁶⁷ compararon las soluciones IGL-1 y UW en un estudio prospectivo randomizado unicentro concluyendo que la supervivencia de injerto y paciente fue similar en ambos grupos, si bien en los injertos parciales presentaba mejores resultados el uso de IGL-1.

Los costes de las tres soluciones de preservación más utilizadas no varían de forma significativa entre ellas⁶⁴, siendo Celsior la más cara seguida de UW y en último lugar HTK. No se ha publicado trabajo que analice resultados de coste eficiencia entre ellos.

En 2009 Stewart et al.⁶⁸ analizaron el registro de la United Network for Organ Sharing (UNOS) entre 2004 y 2008 para comparar los resultados del impacto del uso de HTK y UW en la conservación de los injertos hepáticos en más de 17000 trasplantes. Concluyeron que el uso de HTK en el TH era un factor de riesgo independiente para la pérdida del injerto, especialmente en donantes en asistolia, mayores de 70 años y con tiempos de isquemia superiores a 8 horas.

Posteriormente Adam et al.⁶⁹ analizaron en el Registro europeo de trasplante hepático la eficacia de los principales líquidos de preservación (UW, HTK, Celsior, IGL-1) utilizados en 42869 trasplantes realizados entre 2003 y 2012. El análisis

identificó a la solución HTK como un factor independiente de pérdida del injerto al igual que los receptores VIH+, edad del donante > 65 años, receptores VHC+, insuficiencia hepática aguda como enfermedad principal, uso de un injerto hepático parcial, edad del receptor > 60 años, no compatibilidad ABO idéntica, receptor con antígeno de superficie de virus de la hepatitis B (HBsAg) +, tiempo de isquemia total (TIT) > 12 h, receptor masculino y la principal indicación distinta a la de cirrosis. El análisis confirmó que HTK es un factor de riesgo independiente, aumentando la probabilidad de pérdida del injerto en un 10%. Los mejores resultados para injertos completos se obtuvieron con UW e IGL-1, muy de cerca con solución de Celsior (SC). Para los injertos parciales de donantes cadavéricos IGL-1 proporcionó una mejor supervivencia que las otras soluciones. Esto podría explicarse por los estudios experimentales⁷⁰ que mostraron la relación entre IGL-1 y el aumento de mediadores que promueven la regeneración hepática como la proteína quinasa activada por AMP, siendo este mecanismo no inducido por UW.

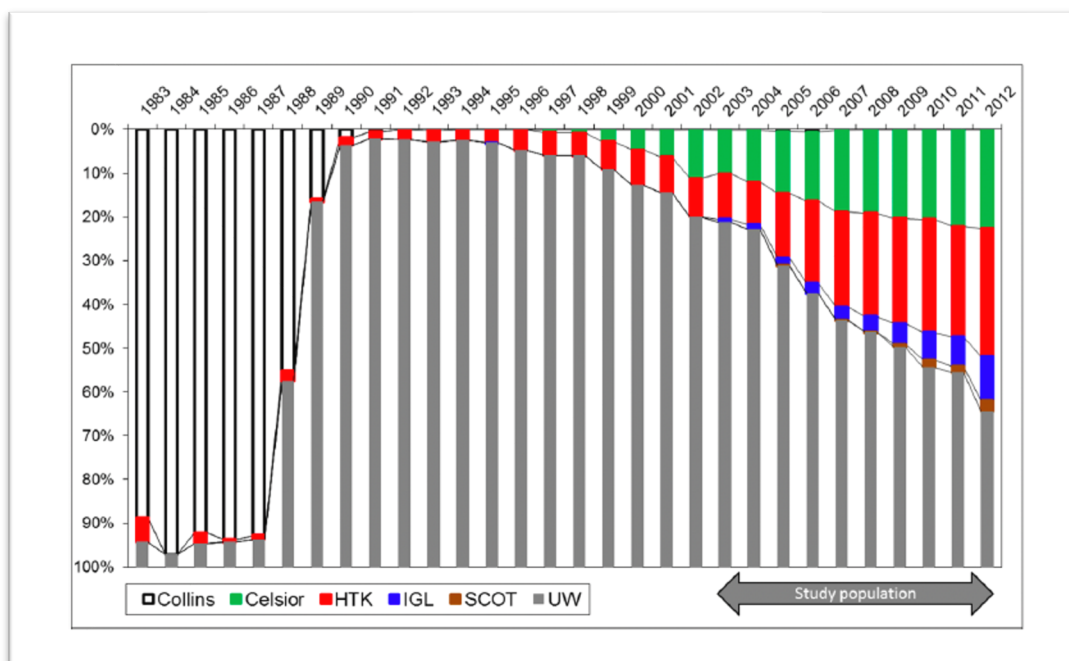


Figura 5. Uso de soluciones de preservación en el trasplante hepático en Europa de 2003 a 2012.

Fuente: Adam et al.⁶⁹

Un factor fundamental en la preservación de órganos es el papel del agente oncótico para prevenir el edema tisular y la consecuente LIR. HTK no lo contiene en comparación con polietilenglicol de 35 kDa en IGL-1 (PEG-35) y el hidroxietil almidón (HES) en UW⁵⁰.

Ante la discusión que provocó el trabajo de Adam et al.⁶⁹, con la necesidad de réplica al grupo alemán^{71,72}, en 2018 De Boer et al.⁷³ analizaron en el Registro europeo de trasplante hepático el efecto de la utilización de HTK y UW en la supervivencia del injerto a 30 días, 1, 3 y 5 años. Evaluaron los 10628 TH realizados en Europa entre 2007 y 2016, de ellos el 77% con HTK y el 23% con UW. Las curvas de supervivencia mostraron diferencias significativas del injerto entre HTK y UW a los 30 días (89 % frente a 93 %, $p < 0,001$), 1 año (75 % frente a 82 %, $p < 0,001$), 3 años (67 % frente a 72 %, $p < 0,001$) y a los 5 años (60 % frente a 67 %, $p < 0,001$). Sin observar diferencias significativas en los resultados en análisis separados de TH en Alemania o en países no alemanes. En el análisis multivariable, la UW se asoció con un menor riesgo de pérdida del injerto a los 30 días (HR 0,772, $P = 0,002$) y al año (0,847 (0,757-0,947)). Cuando se ajustó por factores de riesgo, no se pudieron detectar diferencias en el resultado a largo plazo.

Ese mismo año, Szilagyl et al.⁷⁴ realizaron un metaanálisis donde compararon los resultados de las cuatro principales soluciones de preservación: UW, HTK, Celsior, IGL-1. A pesar de las diferencias encontradas en los estudios individuales, el FPI, la DPI y la supervivencia del injerto y paciente a 1 año no mostraron diferencias estadísticas entre los grupos. Con ello, señalan que los resultados son similares con el uso de cualquiera de las cuatro soluciones.

Para poder comprender el mecanismo por el que en algunos estudios^{68,69} los resultados del uso de HTK en el TH fueron peores frente al UW se realizaron diferentes estudios in vitro. Jansen et al.⁷⁵ estudiaron el daño de las células endoteliales hepáticas humanas, la necrosis celular y la disfunción mitocondrial, confirmando que era mayor con el uso de HTK y Celsior frente a UW, con la medición de niveles de LDH. En 2002 Strasburg et al.⁷⁶ compararon las soluciones de UW, HTK y SC en hígados de ratas. Estudiaron la secreción biliar, los niveles de enzimas hepáticas, fragmentos de ADN asociados a histonas, la apoptosis y la necrosis celular. UW y Celsior fueron similares en la eficacia para prevenir la apoptosis de los hepatocitos después de 16 horas de isquemia fría en comparación

con HTK. Después de 24 horas la mejor conservación la ofrecía la UW frente a Celsior y HTK. Sin embargo, estas diferencias no eran estadísticamente significativas.

Se ha investigado para el desarrollo de nuevas sustancias como método para preservar los injertos y minimizar la lesión por isquemia-reperfusión en el trasplante de órganos⁷⁷. Entre estos compuestos se hallan SCOT-15 (que reduce respuesta inflamatoria), CORM-401 y HCA II (especialmente en preservación de riñón), líquido amniótico y Ringer lactato, eficaz en conservación del tejido esplénico a bajas temperaturas. Todos han demostrado ser alternativas prometedoras. Por otro lado, se encuentran los aditivos para soluciones: principalmente HEMO2life, perfluorocarbonos e hidrógeno, así como la suplementación con micronutrientes, en particular selenio, ácido ascórbico y acetil L-carnitina, los cuales muestran resultados beneficiosos. Sin embargo, muchos estudios son todavía investigaciones piloto, lo que sugiere la necesidad de realizar trabajos prospectivos randomizados que apoyen estos resultados.

1.4. USO COMBINADO DE LAS SOLUCIONES HTK Y UW.

Algunos estudios proponen que la mejor pauta de conservación en frío de los injertos hepáticos podría ser aquella que combinara el uso de las soluciones de HTK y UW. Estaría justificado porque la baja densidad del HTK (tres veces menor que la viscosidad de UW)⁷⁸ permitiría una mejor limpieza de las células sanguíneas en la microcirculación del injerto en la perfusión inicial. El HES presente en UW favorece la hiperagregación de los eritrocitos que dificulta un adecuado lavado del hígado⁷⁹. La posterior conservación con la solución ideal de UW ofrecería mejores resultados para el desarrollo de la lesión isquemia reperfusión y supervivencia del injerto y paciente.

En 2006 Puhl et al.⁸⁰ se plantearon que para el lavado óptimo del injerto se deben administrar grandes volúmenes de líquido de preservación y que se podría conseguir de forma más eficaz con soluciones cristaloides frente a las coloides. Este estudio en ratas comparó la combinación de dos soluciones en el mismo injerto hepático, inicialmente el lavado se realizó con HTK y posteriormente el

almacenamiento en la solución de UW frente a la perfusión única con cada líquido. Se usaron hígados de ratas Wistar con perfusión aórtica con UW o HTK para la perfusión inicial y se volvió a lavar después de 30 minutos usando la misma perfusión en dos grupos. En un tercer grupo, después de la perfusión con HTK, los órganos se volvieron a lavar con UW. En un primer lugar se analizaron estos tres grupos en una perfusión recirculante in vitro de 60 minutos después de 24 horas de almacenamiento en frío. Por otro lado, se compararon estos tres grupos tras un alotrasplante después de 18 y 24 horas de almacenamiento en frío. Como resultados obtuvieron que el lavado con HTK seguido del almacenamiento en UW fue superior en comparación con el uso único de solución UW o HTK en el análisis con perfusión normotérmica durante 30 minutos. Midieron la presión venosa portal tras reperfusión, el flujo de bilis y citólisis hepática, niveles de bilirrubina, niveles extracelulares de glicerol y exámenes histológicos. Estos datos coincidieron con el estudio de los grupos sometidos a trasplante donde el daño histológico y la citólisis hepática después de 5 días de supervivencia, que fueron más bajos en los grupos de lavado con HTK y almacenamiento con UW después de 18 y 24 horas de conservación en frío. En conclusión, el uso combinado de solución HTK para el lavado inicial del injerto y su posterior almacenamiento en solución UW resultó ser un factor de protección a nivel funcional e histológico. La elección de una solución de baja viscosidad como HTK para el lavado inicial de órganos puede representar una opción factible y mejorar los resultados en la conservación del hígado, lo que también reduce la cantidad requerida de solución UW con el consiguiente gasto.

Siguiendo la línea de este trabajo, Olschewski et al.⁸¹ trataron de dar respuesta al mecanismo por el que el lavado inicial con HTK y el almacenamiento con UW ofrecían mejores resultados en el trabajo de Puhl⁸⁰. La gravedad de la LIR está directamente relacionada con el grado de reperfusión microcirculatoria⁸², siendo ésta la principal ventaja de la baja viscosidad del HTK. Se compararon tres grupos en ratas, con perfusión aislada de HTK o UW y otro con la combinación de ambas, lavado con HTK y almacenamiento con UW. Se realizó un trasplante hepático tras 20 horas de isquemia fría a 4°C. Encontraron un aumento significativo en el porcentaje de sinusoides perfundidos y menor número de leucocitos atrapados una hora después de TH en el grupo de combinación de HTK y UW. El árbol biliar es muy sensible a la alteración de la microcirculación hepática. Estudios

en años previos pusieron de manifiesto controversia en la conservación del árbol biliar comparando HTK frente a UW, algunos como Moench et al.⁸³ no encontraron diferencias y otros como Canelo et al.⁸⁴ sí concluyeron la existencia de ventaja significativa en el grupo de HTK. En el estudio Olschewski et al.⁸¹ encontraron mayor flujo biliar en los injertos con HTK más UW por lo que concluyeron que mejoraba la microcirculación consiguiendo una recuperación acelerada de la función hepática. En relación con la respuesta leucocitaria y su interacción con el endotelio de las vénulas postsinusoidales fue menor en el grupo con perfusión única de UW. Apoyando este resultado al estar considerada como la solución de preservación más eficaz en tiempos de isquemia superiores a 12 horas⁸⁵. En este estudio, todos los hígados preservados en HTK inicial y posterior UW también tuvieron un pico enzimático menor que el resto, siendo el mayor el grupo de HTK. En la evaluación del impacto de la apoptosis 1 hora después de la reperfusión no se encontraron diferencias entre los grupos, pudiendo estar justificadas por el escaso tiempo transcurrido desde la reperfusión hasta la medición. Concluyeron que el uso combinado del lavado inicial con HTK y su posterior almacenamiento en UW es una opción segura y mejorada en comparación con el uso único de cada solución de preservación.

1.5. LESIÓN POR ISQUEMIA REPERFUSIÓN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

La lesión isquemia-reperfusión (LIR) hepática es una entidad fisiopatológica compleja y multifactorial donde aún hay muchos aspectos que están por aclarar.

En el TH la LIR habitualmente tras el periodo de isquemia fría con temperaturas entre 1 y 4°C, está relacionada con el fallo primario del injerto (FPI) en menos del 5% de los TH y entre el 10-30% de los casos con la disfunción precoz del injerto (DPI)⁸⁶ debido a la lesión celular y de la matriz extracelular⁸⁷. Esto conlleva un aumento de la incidencia del rechazo inmunitario y favoreciendo la pérdida del injerto⁸⁸.

Durante la LIR se afectan por un lado los hepatocitos, con mayor sensibilidad a la isquemia caliente, y por otro lado las células endoteliales sinusoidales, más

susceptibles a la isquemia fría. La hipoxia secundaria a la isquemia reduce la síntesis de enzimas mitocondriales conllevando la inhibición de la fosforilación oxidativa y reducción de la síntesis de ATP⁸⁹. La inhibición de la enzima Na/K/ATPasa provoca la entrada de sodio al espacio intracelular con el consiguiente edema y muerte celular⁹⁰. A su vez aumenta el calcio intracelular provocando la degradación de los fosfolípidos y la disrupción de la membrana. Este aumento de calcio provoca una activación de la xantina óxido reductasa con la producción de radicales libres de oxígeno (O₂) tras la reperfusión⁹¹.

La LIR se puede diferenciar en dos fases:

- Temprana o aguda.

Desde los primeros minutos tras la reperfusión hasta transcurridas 6 horas. Como principal factor se produce la activación de las células de Kupffer. Inmediatamente tras la reperfusión se produce un edema de las células endoteliales⁸², la vasoconstricción⁹², el atrapamiento de leucocitos⁹³ y la agregación plaquetaria dentro de los sinusoides⁹⁴, dando como resultado la alteración de la microcirculación. La activación de las células de Kupffer⁹⁵ es el resultado del edema intracelular, tras el fallo del transporte transmembrana secundario a la deficiencia energética inducida por la alteración de la Na/K/ATPasa⁸². La vasoconstricción se produce tras el desequilibrio en la relación entre el óxido nítrico (NO) y la endotelina. Secundariamente, disminuye la luz sinusoidal y a su vez la velocidad de los leucocitos, promoviendo la leucostasis. Ello contribuye a dificultar el flujo sinusoidal en la microcirculación hepática⁸².

- Tardía o subaguda.

Aparece dentro de las primeras 24-48 horas, con una infiltración masiva de neutrófilos y la posterior liberación de radicales libres de O₂ y proteasas que favorecen el estrés oxidativo y la lesión de los hepatocitos⁹⁶. Claramente se identifica una respuesta inflamatoria excesiva como mecanismo clave de lesión

durante la reperfusión. La producción local de citoquinas (IL-1b y TNF- α) es la precursora de la fase tardía en la lesión por reperfusión. Esta fase se caracteriza por la activación y migración de neutrófilos, linfocitos T CD4+ y plaquetas en el hígado⁹⁷. Las moléculas de adhesión a la superficie celular: molécula de adhesión celular intracelular (MACI) y moléculas de adhesión a células vasculares (MACV), se expresan en los hepatocitos y las células endoteliales provocando la adhesión de las células inflamatorias. Estas células quedan atrapadas en los sinusoides perpetuando la lesión inflamatoria y de la microvascularización. Los linfocitos T CD4+ producen granulocitos y macrófagos, factor estimulante de colonias, interferón gamma y TNF- β , que a su vez activan las células de Kupffer y liberación de citoquinas⁹⁷.

Aunque la coagulación intravascular durante la oclusión del flujo de entrada puede reducir o bloquear el flujo sanguíneo en los sinusoides y causar lesión hepática, son la vasoconstricción activa y el atrapamiento celular los principales factores que contribuyen a los problemas en la microcirculación. La insuficiencia microcirculatoria conduce a un empeoramiento e isquemia prolongada, ya que hay partes del hígado que permanecen hipóxicas, empeorando la necrosis, activando las células de Kupffer⁹⁵, mayor número de citoquinas y liberación de especies de oxígeno reactivo (EOR), creando así un círculo vicioso con exceso de respuesta inflamatoria⁹⁸. Sabemos que las EOR inducen el estrés oxidativo en el hígado y activan las células de Kupffer, promoviendo aún más EOR y producción de citoquinas. Los niveles de óxido nítrico (NO) se reducen y hay un desequilibrio entre la endotelina-1 y la producción de NO por la alteración de la óxido nítrico sintasa (NOS), lo que produce vasoconstricción de los sinusoides⁹⁹. El estrechamiento de las sinusoides conduce a un atrapamiento de plaquetas y neutrófilos. Finalmente, el daño hepatocitario es desencadenado por la necrosis hepatocelular y la apoptosis, aunque por vías distintas.

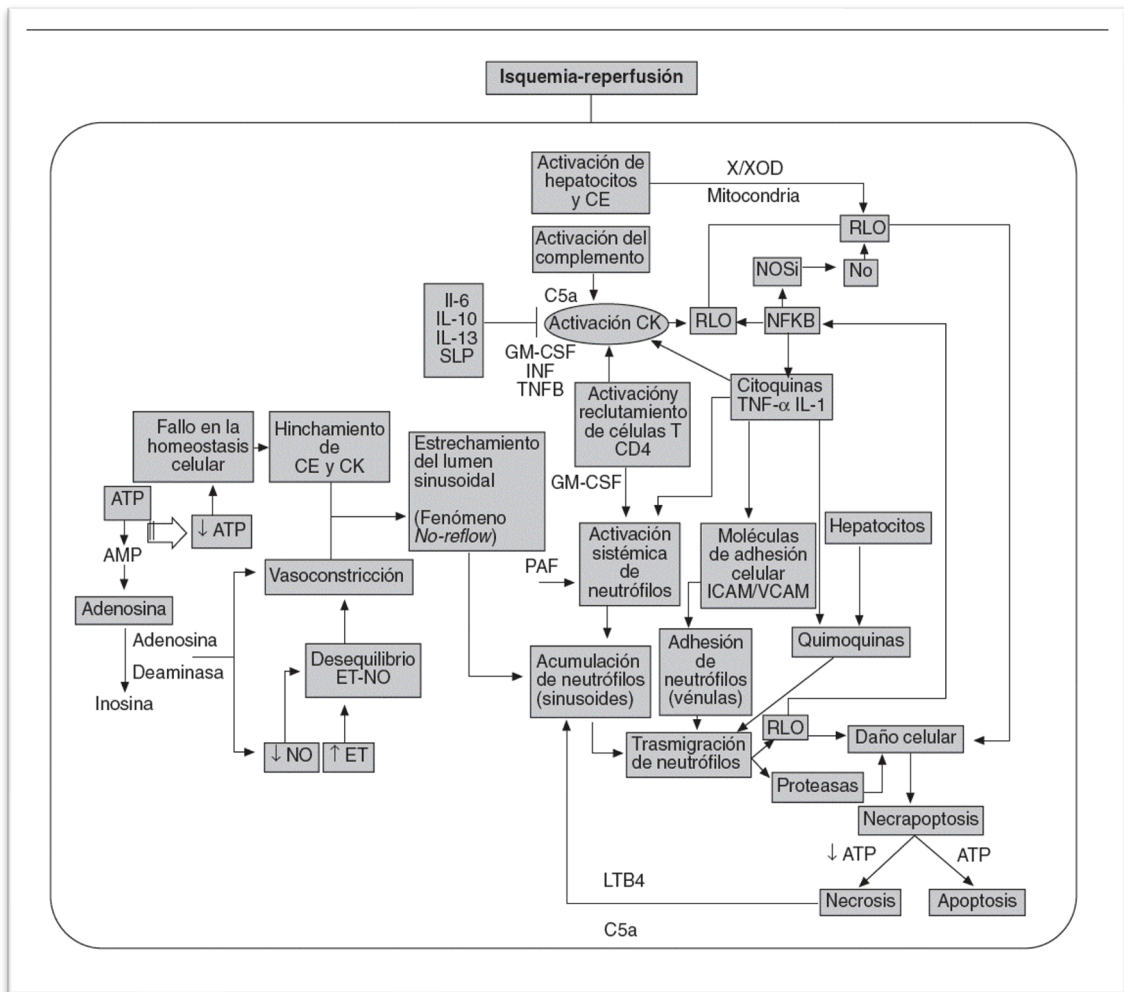


Figura 6. Mecanismos involucrados en la fisiopatología del síndrome por isquemia-reperfusión.

Fuente: Casillas et al.¹⁰⁰

Ito et al.¹⁰¹ plantearon la hipótesis de que la LIR por sí solo no es factor para el desarrollo de DPI. Propone que para que se desarrolle la DPI en injertos con LIR, debe asociarse a otros factores como son el TIF y la esteatosis macrovesicular $\geq 20\%$. Esto está en línea con trabajos anteriores donde se documentaba que los hígados esteatóticos son injertos de mayor riesgo para el desarrollo de LIR de mayor severidad¹⁰². En sus resultados, los injertos con LIR sin otros factores desarrollaban DPI el 17,4% frente a casi el 90% cuando los tres factores estaban presentes. Sus resultados también indicaron que podían considerar una entidad como “LIR reversible” en pacientes que recibieron injertos sin esteatosis y con TIF más cortos a pesar de presentar LIR. Quizás una de las más notables

consideraciones en el aspecto clínico sería el retrasplante en los casos donde existe una DPI considerable y persistente en un injerto que sufre de LIR moderada a grave.

Sosa et al.¹⁰³ publicaron el mayor estudio unicéntrico que examina la correlación entre hallazgos histológicos de la LIR y los resultados en el TH. La mayor severidad de la LIR en el estudio histológico de la biopsia tras la reperfusión portal se asoció con peores resultados del injerto a corto plazo, incluidas tasas más altas de DPI y mortalidad a los 6 meses.

Algunos trabajos han demostrado la eficacia de la preservación de las máquinas normotérmicas en el TH como una forma de acortar el tiempo de la isquemia hepática estática fría, consiguiendo la preservación normotérmica una disminución del 50% en la LIR histológica con respuesta funcional medida por la citólisis hepática¹⁰⁴.

1.6. LESIÓN ISQUEMIA-REPERFUSIÓN Y BIOPSIA TIEMPO CERO.

En 1990 Kakizoe et al.¹⁰⁵ y posteriormente Gaffey et al.¹⁰⁶ identificaron la presencia de necrosis focal severa y exudado neutrofilico severo en las muestras de biopsia después de la reperfusión como factores para el desarrollo de un postoperatorio temprano desfavorable en la mayoría de los pacientes. La existencia de anticuerpos linfocitotóxicos preformados no parecía tener una repercusión en el curso clínico, pero sí se asociaba a una hipertrofia de células de Kupffer en la biopsia postreperfusión.

Abraham et al.¹⁰⁷ en su trabajo de 1996 definieron la biopsia hepática inmediatamente después de la reperfusión como “Time Zero Biopsy” (Biopsia en tiempo cero, BTC). Describiendo las siguientes características histológicas en la BTC: edema hepatocelular, necrosis centrolobulillar, hemorragia, infiltrado neutrofilico, colestasis y número de células apoptóticas. Tras analizar los 38 pacientes de su estudio concluyeron que el edema hepatocelular es un buen predictor para el desarrollo de rechazo celular; evidenciando por otro lado, la apoptosis, la hemorragia centrolobulillar y el edema hepatocelular como predictores de fallo del injerto.

Busquets et al.³¹ en 2001 analizaron casi 200 TH donde se clasifican a los pacientes con lesión de preservación en dos grupos: ausencia o lesión leve frente a lesión moderada o grave. Se evaluaron como datos histológicos de las BTC: el infiltrado neutrofílico, la necrosis hepatocelular, la esteatosis macro y microvesicular, la presencia de fibrosis portal, los cambios colestásicos, la dilatación sinusoidal y la glucogenización nuclear. Concluyeron que el daño de preservación en el injerto era mayor en aquellos pacientes con tiempos de isquemia más prolongados y donantes de mayor edad. La presencia de un importante infiltrado neutrofílico en la BTC fue un factor para desarrollar complicaciones biliares de tipo isquémica.

En consonancia con estudios previos, Koçbiyik et al.¹⁰⁸ observaron una relación significativa entre la infiltración neutrofílica sinusoidal/necrosis hepatocelular en la biopsia subcapsular en cuña tras la reperfusión y una pobre función hepática inicial. Las muestras de la biopsia subcapsular de los injertos hepáticos en la reperfusión, que se toman en lugar de una biopsia por aguja tru-cut debido a complicaciones como sangrado, debían ser examinadas cuidadosamente para detectar la infiltración neutrofílica y necrosis hepatocelular del parénquima más profundo. La presencia de estas alteraciones informaría de lesión por preservación, correlacionándose con una pobre función hepática.

Es a partir del trabajo de Ali et al.¹⁰⁹ donde definieron de una forma precisa cuatro categorías para clasificar la severidad de la LIR en la BTC: nula, leve, moderada o severa. La LIR severa en la BTC, tras el análisis multivariante, se consideró un factor determinante independiente de la supervivencia del injerto a 1 año. Fue el mejor predictor de la pérdida del injerto a 1 año frente a la esteatosis hepática, DPI y pico de ALT en la primera semana, con un valor predictivo positivo del 45%. Las BTC con LIR graves predicen resultados clínicos adversos después del TH, indicando la probable necesidad de un trasplante precoz. Ellos promueven aplicar a este grupo de pacientes terapias específicamente dirigidas a mejorar las consecuencias del LIR.

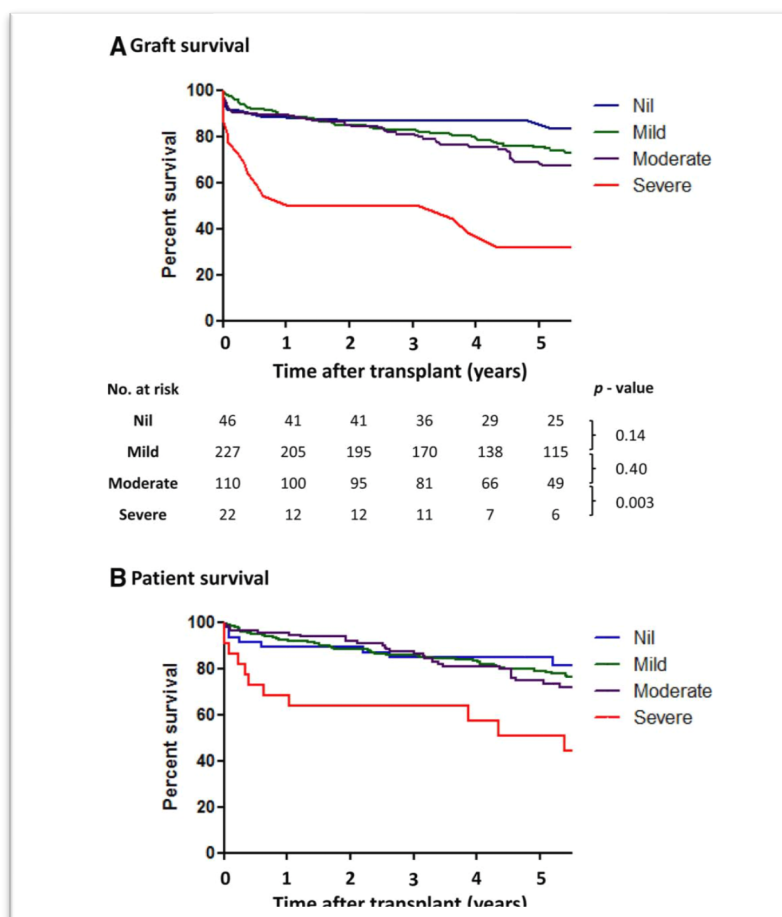


Figura 7: Curvas de supervivencia de injerto y paciente en el TH en relación con la LIR según el índice de severidad en la biopsia tiempo cero. Fuente: Ali et al.¹⁰⁹

En 2021, Fuentes-Valenzuela et al.¹¹⁰ analizaron la LIR mediante la BTC, utilizando la clasificación histopatológica de Ali et al.¹⁰⁹, en una serie retrospectiva 280 TH entre 2000 y 2010 en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. La evaluación histopatológica de la gravedad de la IRI fue la siguiente: sin IRI (N = 96, 34,3%), IRI leve (N = 65; 23,2%), IRI moderada (N = 101; 36,1%) y IRI grave (N = 18; 6,4%). Las tasas de FPI y DPI fueron del 3,9% y 18,6%, respectivamente. Los pacientes con IRI severa tendieron a tener una mayor incidencia de DPI (33,2% vs. 18,6, P = 0,23). El tiempo de isquemia fría fue un factor predictor independiente para el desarrollo de LIR severa en el análisis multivariante. La LIR severa mostró bajas tasas de supervivencia global a 1 y 5 años (67% y 44%, respectivamente), en comparación con 84 y 68% en pacientes con LIR no severa. Concluyeron que los

hallazgos histopatológicos podrían ser útiles para identificar pacientes con alto riesgo de obtener peores resultados después del TH.

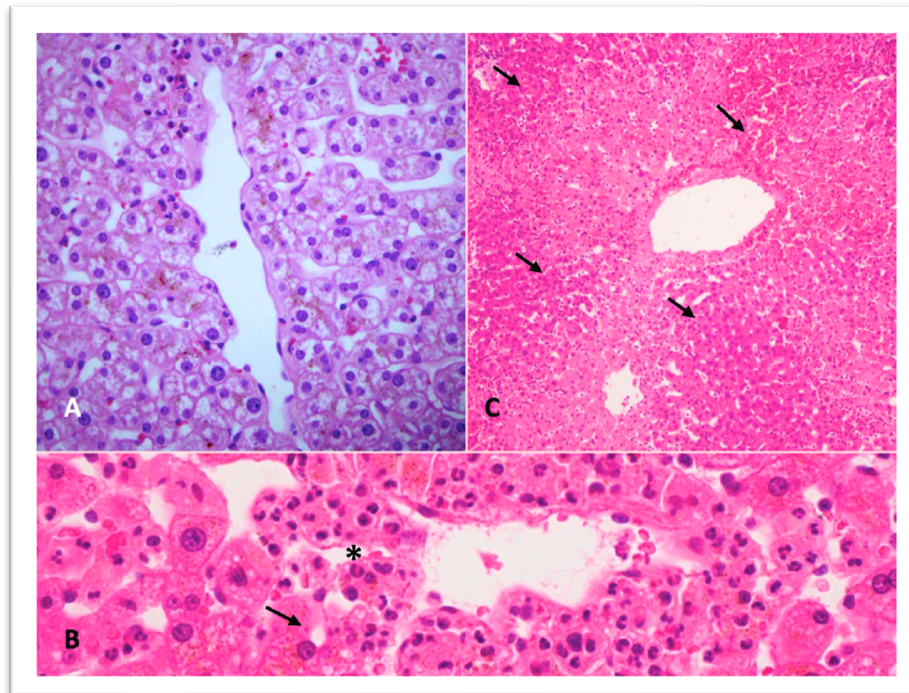


Figura 8: Histología de la lesión isquemia reperusión (LIR). (A) H&E (x40) en LIR leve sin existencia de infiltrado neutrofílico en grupos en sinusoides entre los hepatocitos centrolobulillares. (B) H&E (x40) en LIR moderada con necrosis centrolobulillar con varios grupos de neutrófilos (asterisco) y daño hepatocelular (flecha). (C) H&E (x10) en LIR severa que muestra necrosis coagulativa centrolobulillar y pérdida de confluentes celulares. Fuente: Fuentes-Valenzuela et al.¹¹⁰

1.7. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Tras una revisión exhaustiva de la bibliografía existente y en base a la evidencia científica extraída surge la necesidad de evaluar si la aplicación combinada de dos soluciones de preservación, que usamos en nuestra práctica clínica habitual, aportaría una mejora de los resultados en el programa de trasplante hepático de nuestro centro. Para ello, analizamos los datos del donante y receptor centrándonos en los hallazgos histopatológicos de la BTC y la correlación clínica a corto, medio y largo plazo de nuestros pacientes.







2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La perfusión combinada del injerto hepático mediante lavado inicial con HTK y el posterior almacenamiento en frío con UW disminuye la lesión isquemia-reperusión (LIR) frente a la perfusión única con HTK.





2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Principal:

- Evaluar comparativamente la lesión por isquemia-reperfusión (LIR) en el trasplante hepático, en un grupo con perfusión hepática combinada de HTK y UW frente a otro con perfusión única de HTK.

2.2.2. Secundarios:

- Comparar el fallo primario del injerto (FPI) y la disfunción precoz del injerto (DPI).
- Comparar el retrasplante, complicaciones arteriales y biliares.
- Comparar la supervivencia del injerto y del paciente a uno, tres y cinco años tras el trasplante hepático.







3. MATERIAL Y MÉTODOS





3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

3.1.1 TIPO DE ESTUDIO.

Para la consecución de los objetivos definidos se ha diseñado un estudio cuasiexperimental longitudinal prospectivo.

3.1.2. ÁMBITO DE ESTUDIO.

El ámbito de estudio está definido por el área hospitalaria del Hospital Regional Universitario de Málaga con una población de referencia para el trasplante hepático de unos dos millones y medio de habitantes abarcando las provincias de Málaga, Almería y el Campo de Gibraltar.

3.1.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Pacientes que acudieron al Servicio de Digestivo para valoración, tenían indicación de trasplante hepático y cumplieron los siguientes criterios de inclusión / exclusión. Los pacientes incluidos en el estudio se sometieron a trasplante hepático entre 2015-2018. El seguimiento de los pacientes se realizó hasta completar cinco años tras el último trasplante hepático. No existió aleatorización de toda la muestra en el tipo de perfusión, única o combinada, con el líquido de preservación utilizado en el injerto hepático.

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Trasplantes hepáticos de donante cadavérico en muerte cerebral realizados por la Unidad de Trasplante del Hospital Regional Universitario de Málaga, habiendo sido llevados a cabo tanto la extracción en el donante y el implante hepático por el equipo quirúrgico perteneciente a nuestro servicio.

3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Extracción del injerto hepático no realizada por miembros del equipo perteneciente a nuestro servicio.
- Donante vivo.
- Donante cadavérico no en muerte cerebral.
- Receptor que va a ser sometido a retrasplante.
- Receptor con hepatitis fulminante como indicación de trasplante hepático.

3.4. GRUPOS DE ESTUDIO Y CONTROL.

- Grupo control: pacientes sometidos a trasplante hepático donde la perfusión del injerto se realizó únicamente con HTK.
- Grupo estudio: pacientes sometidos a trasplante hepático donde la perfusión del injerto se realizó con perfusión combinada con HTK y UW (lavado inicial con HTK y almacenamiento en frío con UW).

A continuación, se describen los procedimientos quirúrgicos propios de la práctica clínica habitual.

3.5. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA

3.5.1. EXTRACCIÓN DEL INJERTO HEPÁTICO (TÉCNICA EN EL DONANTE).

Fase I: Disección normotérmica “in vivo”.

Laparotomía media xifo-pubiana ampliada con una incisión transversa bilateral a nivel umbilical. En caso de extracción cardíaca o pulmonar esta incisión se completa con una esternotomía media.

Exploración de la cavidad abdominal e inspección y palpación del hígado para confirmar la validez del injerto. En caso de duda se solicitará biopsia intraoperatoria.

Exposición de los grandes vasos retroperitoneales. Se logra mediante la realización de las maniobras de Cattell y Kocher. Se divide la arteria mesentérica inferior entre ligaduras, se controlan con ligaduras de seda del nº2 tanto Aorta como Vena Cava Inferior. Se identifica la arteria mesentérica superior en su salida de la Aorta y se controla con ligadura del nº2 lo más lejos posible de su origen, a unos 4-5 cm.

Control de la Aorta supracelíaca infradiafragmática. El acceso a esta región se realiza seccionando el epiplón menor, abriendo la membrana freno-esofágica, pasando una cinta en torno al esófago y desplazándolo hacia la izquierda, para finalmente seccionar el pilar derecho del diafragma. A continuación, se disecciona la Aorta y se deja controlada con una ligadura de seda nº2.

Disección y control de Vena Mesentérica Superior (VMS) o Inferior (VMI). La disección y control entre ligaduras del nº0 de cualquiera de estas venas permitirá la canulación Portal y la perfusión hepática por esta vía. La VMS se localiza vía retroperitoneal, justo por debajo de su llegada al páncreas, completando la maniobra de Cattell que expone la cara anterior de la cabeza pancreática y la 2ª-3ª porción duodenal. La VMI se localiza fácilmente a la izquierda del ligamento de Treitz.

Dissección del ligamento hepatoduodenal. Esta dissección se limitará a localizar y disecar el colédoco en la zona derecha de este ligamento. Se coloca una ligadura del nº 0 justo a nivel suprapancreático y se secciona el colédoco; se realiza una colecistotomía a nivel del fundus y se procede a aspirar la bilis contenida y a lavar abundantemente con suero fisiológico la vía biliar principal y la vesícula biliar.

A continuación, se realizará la biopsia escisional del lóbulo izquierdo hepático del donante, conservada en formol al 10%, para su posterior estudio anatomopatológico. Si la extracción se realiza en otro hospital diferente al Regional de Málaga se transportará en nevera junto a los injertos hepático y vasculares, para su análisis en nuestro centro.

Fase II: Colocación de las cánulas de perfusión y refrigeración “in situ”.

Se indica al anestesista que administre heparina intravenosa a razón de 3 mg/Kg de peso.

Se procede a colocar la cánula de perfusión portal a través de la VMS o VMI cuidando que el extremo distal de la cánula quede a nivel del tronco portal principal.

Canulación de la Aorta abdominal infrarrenal.

Canulación de la Vena Cava Inferior (VCI). La cánula de descarga de la VCI pinzada se introduce de la misma manera comprobándose que su extremo distal está localizado por debajo de la llegada de las venas renales.

Clampaje de la Aorta supracelíaca. En coordinación con el equipo cardíaco/torácico cuando hay extracción cardíaca o pulmonar se decide el momento de este clampaje (anotar la hora en el protocolo de donación). A continuación, se inicia la perfusión de los órganos con los líquidos de preservación fríos, por gravedad y a una altura de 1-1,5 m sobre el nivel de la Aorta. Se abre la cánula de drenaje de la VCI. En caso de no realizarse extracción cardíaca se abre el diafragma derecho por encima del hígado, se abre el pericardio y se realiza una sección amplia de la orejuela derecha que facilita el drenaje venoso del hígado. Los cirujanos han de comprobar que la decoloración de los órganos en el campo quirúrgico es la adecuada. La hipotermia debe asegurarse por contacto directo con

hielo estéril previamente picado. Como norma general se infundirán 4 litros de líquido de preservación por Aorta y 2 litros por la vena Porta (en caso necesario, se pueden incrementar).

Fase III: Extirpación de los órganos.

La extracción hepática debe iniciarse únicamente cuando el hígado adquiera un color rojo pálido y el líquido de descarga de la VCI salga claro. La extracción se realiza en cinco etapas:

- *Separación de la cabeza del páncreas del duodeno.*

Hacia abajo se separa el páncreas del duodeno hasta el ángulo de Treitz y hacia arriba se realiza la disección lo largo de la curvatura menor del estómago. En caso de que exista una arteria hepática izquierda hay que dejar la parte vascularizada del epiplon menor junto al órgano.

- *Tronco de la vena Porta.*

Se secciona el pedículo mesentérico superior por el borde inferior del páncreas. El páncreas se secciona a la altura de su cuerpo y el pedículo esplénico se secciona a nivel del borde superior.

- *Vena Cava suprahepática.*

Se secciona el diafragma dejando unido al hígado la zona del ligamento triangular derecho y un rodete alrededor de la vena Cava suprahepática.

- *Vena Cava infrahepática.*

Se disecciona por encima del origen de las venas renales, unos 2-3 cm, y se secciona transversalmente. Hacia la derecha continuamos dividiendo la glándula suprarrenal por la mitad y conectando con el diafragma ya seccionado previamente.

- *Aorta celíaca.*

Se disecciona el origen de la arteria mesentérica superior y se realiza una arteriotomía transversa en la cara anterior de la misma, a ras de la Aorta, lo que permite ver el ostium de salida de las arterias renales evitando así lesionarlas. La Aorta se corta biselada, inclinando la tijera en sentido craneal, separando así la vascularización arterial del hígado y los riñones, con lo cual aislamos un parche de Carrel común para arteria mesentérica superior y tronco celíaco. La Aorta

supracelíaca se secciona justo por encima de la ligadura colocada a ese nivel. Finalmente se secciona el pilar izquierdo del diafragma que todavía sujeta la Aorta por detrás.

Se perfunde nuevamente con 1 litro de solución de preservación por la cánula portal y se empaqueta el hígado en tres bolsas de plástico estériles.

- *Extracción de injertos vasculares.*

Se extraen las dos bifurcaciones arteriales ilíacas desde el origen de la ilíaca primitiva hasta la arcada crural en el caso de

la externa, y hasta el origen de las arterias glúteas en el caso de la rama interna.

Cada vena ilíaca se extrae desde la arcada crural hasta el origen de la

VCI. Se seccionan las ramas hipogástricas conforme van apareciendo a lo largo de su orificio de drenaje para facilitar su ligadura en banco si fuese necesario.

3.5.2. PASOS FUNDAMENTALES DE LA CIRUGÍA DE BANCO.

Durante este procedimiento se infundirá 1 litro de solución de preservación.

1. Disección de la vena Cava inferior.
2. Disección de la vena Porta.
3. Disección de la arteria hepática y tronco celíaco.
4. Finalmente, se procede a la introducción del órgano dentro de las bolsas de conservación. La primera bolsa contiene solución de preservación y, posteriormente se introduce en otras dos sin líquido. El órgano se coloca nuevamente en la nevera con hielo en espera de su posterior utilización.

A continuación, se describen las condiciones de perfusión en cada uno de los grupos comparados:

Grupo de perfusión combinada HTK y UW:

Se administraron 4 litros de HTK a través de cánula arterial aórtica y 2 litros de HTK por cánula venosa portal, salvo modificación por criterio clínico intraoperatorio.

Una vez extraído el hígado se perfundió nuevamente con 1 litro de UW antes de ser empaquetado en bolsas.

Durante la cirugía de banco se administró 1 litro de UW.

Grupo de perfusión única HTK:

Se administraron 4 litros de HTK a través de cánula arterial aórtica y 2 litros de HTK por cánula venosa portal, salvo modificación por criterio clínico intraoperatorio.

Una vez extraído el hígado se perfundió nuevamente con 1 litro de HTK antes de ser empaquetado en bolsas.

Durante la cirugía de banco se administró 1 litro de HTK.

3.5.3. IMPLANTE HEPÁTICO (TÉCNICA EN EL RECEPTOR).

- *Incisión subcostal bilateral.* Sección del ligamento redondo y falciforme.
- *Disección del hilio hepático.* La disección del hilio hepático se realizará a unos 2 cm del borde duodenal, ya que a este nivel los elementos suelen ser únicos y de gran calibre.

A. Aislamiento y sección de la vía biliar, por encima de la unión cisticocolédociana.

B. *Aislamiento y sección de la arteria hepática.*

La disección debe ser muy cuidadosa para no lesionar la íntima, y la sección se hará lo más alta posible, a nivel de las arterias derecha e izquierda independientemente. En casos de arteria hipoplásicas, arterioscleróticas o con mal flujo, será necesario extender la disección más proximalmente al tronco celíaco o la arteria esplénica.

C. *Aislamiento y sección de la vena Porta.*

Es importante aislar y seccionar las ramas de la vena Porta (coronaria, pancreáticas) en caso de implantación alta, para evitar desgarrarlas posteriormente. Una vez seccionada la vena Porta, bien mediante sutura mecánica o entre ligaduras, se diseccionará un pequeño segmento de vena Cava infrahepática para realizar un shunt portocava terminolateral temporal.

- *Disección y aislamiento de la vena cava infrahepática.*
- Sección de ligamentos y disección de la vena Cava retrohepática (piggy back). La hepatectomía finaliza con la sección de las venas hepáticas a nivel lo más intrahepático posible, con objeto de ganar el mayor segmento posible de vena a anastomosar.

3.5.4. RECONSTRUCCIÓN VASCULAR.

Una vez completada la hepatectomía, se realiza el implante del nuevo órgano que ha sido preparado en el banco. Se realizarán primero las anastomosis vasculares con el siguiente orden: vena Cava suprahepática donante con muñón de las tres venas suprahepáticas receptoras, vena Porta y arteria hepática. La reperusión se realiza con sangre procedente de la vena Porta, una vez completada esta anastomosis. Otro método de reperusión es utilizando simultáneamente la sangre portal y arterial.

1. *Anastomosis vena Cava.*

Durante la confección de la anastomosis de venas suprahepáticas el órgano se perfundirá por la cánula portal 1 litro de Plasmalyte© a temperatura ambiente. Esta perfusión con líquidos a temperatura ambiente o ligeramente calentados evita la reperusión hipotérmica, y lava el injerto de potasio y burbujas aéreas. El orificio inferior de la cava se cerrará con una sutura continua o con una endograpadora.

2. *Anastomosis Portal.*

Si se ha realizado un shunt portocava temporal se desmontará aplicando una endograpadora en la base de la anastomosis porto-cava. Reperusión del injerto (fase neoheopática).

3. *Anastomosis arterial.*

Esta anastomosis es la más variable, y estará condicionada por el diámetro de las arterias del receptor y por la anatomía del donante. Normalmente se utilizará la bifurcación de las hepáticas o la bifurcación de la AHC con la AGD del receptor. También es frecuente el uso de una arteria hepática derecha o izquierda dominante cortándola en bisel. En el donante se empleará usualmente la bifurcación del TC con la AE o el propio TC. Si la AHI procede de la coronaria, se utilizará el tronco celíaco del donante con parche aórtico. Si existe una AHD de la AMS se puede anastomosar los ostium del TC y AMS y anastomosar la salida de la AMS (Gordon). Alternativamente, se puede anastomosar la AHD a la AGD o a la AE, utilizando el tronco celíaco para la anastomosis.

3. *Anastomosis Biliar.*

Una vez realizada la colecistectomía del donante, dejando un muñón cístico lo más corto posible (para evitar mucocelos), se realizará la anastomosis colédoco-

colédoco terminoterminal. En casos en los que no pueda utilizarse la vía biliar del receptor (retrasplante, colangitis esclerosante, niños...) se hará mediante hepático-yeyunostomía terminolateral, sobre un asa larga de 50 - 60 cm. La anastomosis normalmente no se tutorizará con tubo de Kehr.

3.5.5. BIOPSIA HEPÁTICA TIEMPO CERO (BIOPSIA POST-REPERFUSIÓN).

Se extraerá una cuña hepática del borde libre del lóbulo hepático izquierdo, antes de los 60 minutos tras la reperfusión del injerto, que se guardará en solución con formol al 10% para el posterior estudio anatomopatológico.

3.5.6. HEMOSTASIA Y CIERRE ABDOMINAL.

En esta fase se completa el estudio de las anastomosis vasculares con sondas de flujometría. Es importante obtener unos flujos arteriales por encima de 150- 200 ml/min y portales superiores a 800-1000 ml/min.

No se dejará drenaje como norma. Estará indicado por ascitis significativa preoperatoria o por estado de coagulopatía severa. El cierre se hará por planos con suturas continuas de monofilamento reabsorbible de larga duración. La piel con grapas.

3.6. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO.

Las biopsias se obtienen mediante una resección hepática en cuña en el borde libre del lóbulo hepático izquierdo del injerto tanto en el momento de la realización del banco como tras la reperfusión (BTC). Ambas biopsias fueron fijadas de forma rutinaria en formalina tamponada al 10%. Se procesaron en bloques de parafina, cortados a 3 mm, y teñido con hematoxilina-eosina. Estos bloques fueron revisados por dos anatomopatólogos de referencia en el área de hepatología, de forma prospectiva en el momento del trasplante y evitar así la influencia por la evolución clínica, puntuando de forma semicuantitativa para clasificar el grado de LIR (lesión isquemia reperfusión) y esteatosis sobre la base de una evaluación de 40 campos de alta potencia (aumento 3400) o la biopsia completa si ésta fuera más corta. Ninguno de los anatomopatólogos eran conocedores de el o los líquidos de preservación utilizados en cada uno de los casos.

El examen anatomopatológico de la biopsia hepática tras el proceso de reperfusión o tiempo cero (BTC) se basó en el protocolo estandarizado que se lleva a cabo en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Regional Universitario de Málaga, ya utilizado en el trabajo de Ali et al.¹⁰⁹.

Para la clasificación de la severidad de la LIR se analizaron los siguientes parámetros: la presencia de infiltrado neutrofílico, apoptosis y la pérdida de hepatocitos de la zona central. El infiltrado de neutrófilos se determinó por su presencia dentro de los sinusoides, bien como células individuales o en grupos. La presencia de células apoptóticas se basó en criterios morfológicos (contracción celular, condensación de cromatina y cuerpos acidófilos). La pérdida de hepatocitos de la zona central se definió como una ausencia focal de hepatocitos en la zona 3, que involucra un área con un diámetro equivalente al menos tres veces la longitud de un hepatocito¹¹¹.

Según la combinación de los factores previos, se clasificó la severidad de LIR en:

1. Nula:

Escaso infiltrado de neutrófilos sin pérdida de hepatocitos.

2. Leve:

Separación de la base de la membrana de algún hepatocito aislado o cuerpos acidófilos, con leve infiltrado sinusoidal de neutrófilos con predominio en células aisladas, aunque puede darse algún pequeño grupo.

3. Moderada:

Entre los casos leves y severos. Presencia de neutrófilos en grupos, más de cinco, estando alguno asociado a necrosis o pérdida de hepatocitos.

4. Severa:

Pérdida significativa de hepatocitos, de localización perivenular la mayoría. En estas áreas encontramos infiltrados de neutrófilos aunque también puede haber más grupos a distancia. Los casos más severos pueden mostrar puentes de necrosis o necrosis periportal.

Es importante destacar que cuando se identificó necrosis zonal en ausencia de un infiltrado neutrofilico, esto se consideró una lesión isquémica en el donante y no fue categorizada como LIR.

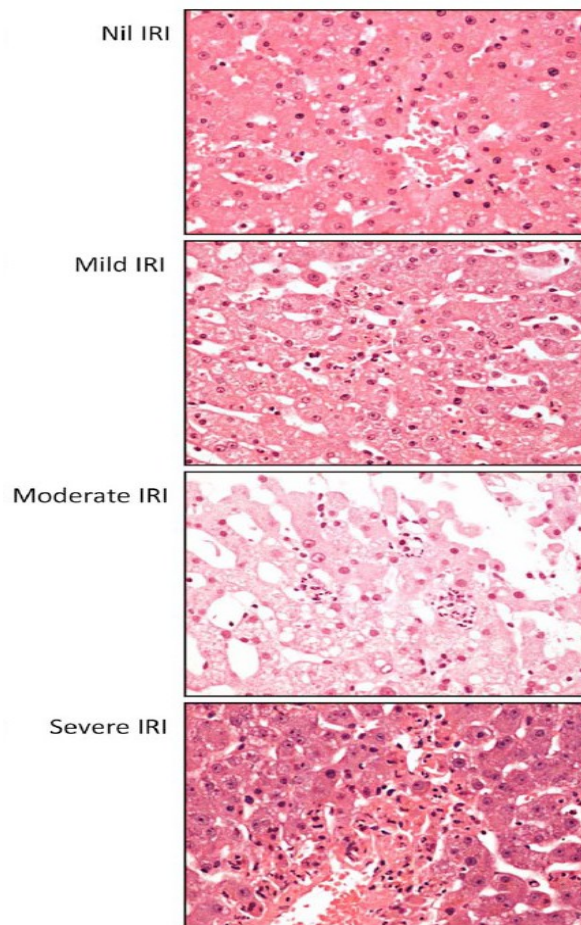


Figura 9. Clasificación de severidad de la lesión isquemia reperusión. Fuente Ali et al¹⁰⁹.

Al examen microscópico de la biopsia hepática realizada durante el banco se clasificó el grado de esteatosis macrovesicular. Pudiendo clasificarse en:

1. Ninguna: < 5%.
2. Leve: 5 – 33%.
3. Moderada: 33 - 66%.
4. Severa: > 66%.

3.7. VARIABLES DEL ESTUDIO.

3.7.1. VARIABLE PRINCIPAL:

Lesión anatomopatológica por isquemia-reperusión (LIR) es una entidad producida por la privación de flujo sanguíneo a un órgano (isquemia) y su posterior restablecimiento (reperusión). Podemos clasificar dicho daño mediante el estudio anatomopatológico tras la reperusión hepática (Score LIR).

3.7.2. VARIABLES SECUNDARIAS:

- **Donante:**

1. **Edad:** años.
2. **Sexo:** hombre o mujer.
3. **Índice de masa corporal (IMC):** kg/m².
4. **Estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI):** días.
5. **Causa de muerte:** accidente cerebrovascular (ACV), traumatismo craneoencefálico (TCE), anoxia.
6. **Niveles de enzima GOT (transaminasa glutámico oxalacética) o AST (Alanina aspartatotransferasa):** U/L.
7. **Niveles de enzima GPT (transaminasa glutámico-pirúvica) o ALT (Alanina aminotransferasa):** U/L.
8. **Bilirrubina total:** mg/dl.
9. **Tipo líquido de preservación administrado:** HTK o HTK+UW.
10. **Volumen de preservación administrado:** litros.
11. **Estudio anatomopatológico (esteatosis macrovesicular):** nula, leve, moderada y severa.

- **Receptor:**

1. **Edad:** años.
2. **Sexo:** hombre o mujer.
3. **Índice de masa corporal (IMC):** kg/m².
4. **Estadio funcional hepático mediante el Model for end-stage Liver Disease (MELD):** desde 6 a 40.
5. **Indicación de trasplante:** hepatocarcinoma, hepatopatía por virus hepatitis C, hepatopatía por virus hepatitis B, alcohol, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis biliar primaria, cirrosis biliar secundaria, colangitis esclerosante primaria, colangiopatía isquémica, trombosis arterial, criptogénica, rechazo crónico y otras.

- **Acto quirúrgico:**

1. **Tiempo de isquemia total (TIT):** período desde la hora de clampaje de aorta supracelíaca durante la extracción hepática en el donante hasta la reperfusión venosa portal del injerto expresado en minutos.
2. **Tiempo de isquemia fría (TIF):** periodo desde la hora de clampaje de la aorta supracelíaca durante la extracción hepática hasta la presencia del injerto en el campo quirúrgico durante el implante expresado en minutos.
3. **Tiempo de isquemia caliente (TIC):** periodo desde la presencia del injerto en el campo quirúrgico durante el implante hasta la reperfusión venosa portal del injerto expresado en minutos.

- **Postoperatorio:**

Las mediciones analíticas se realizarán con carácter diario durante la estancia en UCI y cada 48 horas estando en planta de Cirugía Digestiva.

1. **International normalized ratio (INR) al séptimo día postrasplante:** U.
2. **GOT/AST máxima en los 7 primeros días postrasplante:** U/L.
3. **GPT/ALT máxima en los 7 primeros días postrasplante:** U/L.
4. **Bilirrubina al séptimo día postrasplante:** mg/dl.
5. **Creatinina máxima en el posoperatorio:** mg/dl.
6. **Estudio anatomopatológico post-reperfusión (clasificación LIR):** nula, leve, moderada y severa.
7. **Fallo primario del injerto (FPI):** aquella situación clínica en que existe una función hepática insuficiente para mantener con vida al paciente y que lleva al exitus o al retrasplante durante los primeros siete días de postoperatorio.
8. **Disfunción precoz del injerto (DPI):** definida según criterios de Olthoff et al.²⁵ como la presencia de uno de los siguientes valores durante los primeros siete días de postoperatorio (GOT > 2000U/L o GPT > 2000U/L) o en el séptimo día postrasplante valores de bilirrubina total \geq 10mg/dl y/o INR \geq 1.6.
9. **Reintervención en los primeros noventa días tras el trasplante:** necesidad de reintervención con independencia de la causa en el período de noventa días tras el trasplante hepático.
10. **Retrasplante:** necesidad de nuevo trasplante hepático en el seguimiento con independencia de la causa.
11. **Rechazo celular agudo. Sí o no.** Diagnóstico clínico-analítico con buena respuesta a tratamiento con bolos de corticoides y aumento de inmunosupresión.
12. **Existencia y tipo complicación arterial tras el trasplante:** Sí o no. Hemorragia relacionada con anastomosis arterial, trombosis anastomótica, estenosis de la anastomosis, pseudoaneurisma, otras.
13. **Existencia y tipo complicación biliar tras el trasplante:** Sí o no. Fístula, estenosis anastomótica, estenosis no anastomótica, colangiopatía isquémica y otras.

14. **Supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años postrasplante:** definido por el porcentaje de pacientes que a 1, 3 y 5 años del trasplante están vivos y no han necesitado un retrasplante hepático.

15. **Supervivencia del paciente a 1, 3 y 5 años postrasplante:** definido por el porcentaje de pacientes que a 1, 3 y 5 años del trasplante están vivos.

El protocolo de inmunosupresión comienza con la inducción mediante corticoesteroides: primera dosis en el quirófano tras la reperusión y comenzando después una pauta descendente. El anticalcineurínico (Tacrolimus o Ciclosporina) se añade de forma inmediata o diferida según el riesgo de desarrollar disfunción renal postrasplante. En dicha situación se utiliza como alternativa el uso de Basiliximab.

Al finalizar la cirugía, el paciente es trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos conectado a ventilación mecánica siendo extubado en las primeras 8 horas del ingreso. Se realiza por parte de radiología una ecografía-doppler de los flujos arteriales y venosos hepáticos en las primeras 12 horas postrasplante. Se solicitan analíticas seriadas para el control de la función del injerto y parámetros del medio interno.

La estancia en UCI es al menos de 48 horas. Al alta de esta área el paciente se traslada a planta de Cirugía Digestiva, donde se efectúa el seguimiento postoperatorio hasta su alta a domicilio.

De forma ambulatoria el seguimiento en consulta se realiza por parte del servicio de Aparato Digestivo (Hepatología).

El seguimiento a largo plazo se realizó según el protocolo de seguimiento habitual establecido para evaluar la situación clínica del paciente: visita, analítica con perfil bioquímico de enzimas hepáticas y prueba de imagen radiológica cada dos semanas el primer mes, cada mes segundo y tercer mes, cada 3 meses el resto del primer año y posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años.

VARIABLE DONANTE	TIPO	VALOR
Edad	Cuantitativa continua	Numérico. Rango de 14 a 70 años.
Sexo	Cualitativa / Dicotómica	Hombre / Mujer
IMC	Cuantitativa continua	Numérico (kg/m ²). Rango de 18 a 40.
Estancia en UCI	Cuantitativa continua	Numérico (días).
Causa de muerte	Cualitativa / Nominal	Accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico.
GOT/AST	Cuantitativa continua	Numérico (U/L)
GPT/ALT	Cuantitativa continua	Numérico (U/L)
Bilirrubina total	Cuantitativa continua	Numérico (mg/dl)
Líquido de preservación	Cualitativa / Dicotómica	HTK / HTK + UW
Volumen líquido preservación	Cuantitativa continua	Numérico (ml)
Esteatosis biopsia	Cualitativa ordinal	Nula Leve Moderada Severa

Tabla 1. Variables del donante.

VARIABLE RECEPTOR	TIPO	VALOR
Edad	Cuantitativa continua	Numérico. Rango de 14 a 70 años.
Sexo	Cualitativa / Dicotómica	Hombre / Mujer
IMC	Cuantitativa continua	Numérico (kg/m ²). Rango de 18 a 40.
MELD	Cuantitativa continua	Numérico. Rango de 6 a 40.
Indicación de trasplante	Cualitativa / Nominal	Hepatocarcinoma, hepatopatía por virus hepatitis C, hepatopatía por virus hepatitis B, alcohol, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis biliar primaria, cirrosis biliar secundaria, colangitis esclerosante primaria, colangiopatía isquémica, trombosis arterial, criptogénica, rechazo crónico y otras.

Tabla 2. Variables del receptor.

VARIABLE	TIPO	VALOR
TIT	Cuantitativa continua	Numérico (minutos).
TIF	Cuantitativa continua	Numérico (minutos).
TIC	Cuantitativa continua	Numérico (minutos).

Tabla 3. Variables del acto quirúrgico.

VARIABLE	TIPO	VALOR
INR 7º dpo	Cuantitativa continua	Numérico (U).
Creatinina máxima	Cuantitativa continua	Numérico (%).
GOT/AST máxima	Cuantitativa continua	Numérico (U/L)
GPT/ALT máxima	Cuantitativa continua	Numérico (U/L)
Bi máxima 7º dpo	Cuantitativa continua	Numérico (mg/dl)
FPI	Cualitativa / Dicotómica	Sí / No
DPI	Cualitativa / Dicotómica	Sí / No

Tabla 4. Variables del postoperatorio en hospitalización.

VARIABLE	TIPO	VALOR
Clasificación LIR	Cualitativa ordinal	Nula Leve Moderada Severa
Reintervención 90 días	Cualitativa / Dicotómica	Sí / No
Retrasplante	Cualitativa / Dicotómica	Sí / No
Rechazo celular agudo	Cualitativa / Dicotómica	Sí / No
Complicación arterial	Cualitativa / Dicotómica	Sí / No
Tipo complicación arterial	Cualitativa / Nominal	Hemorragia en anastomosis, trombosis anastomótica, estenosis anastomótica, pseudoaneurisma
Complicación biliar	Cualitativa / Dicotómica	Sí / No
Tipo complicación biliar	Cualitativa / Nominal	Fístula, estenosis anastomótica, estenosis no anastomótica, colangiopatía isquémica.
Supervivencia injerto 1 año	Cuantitativa continua	Numérico (%).
Supervivencia injerto 3 años	Cuantitativa continua	Numérico (%).
Supervivencia injerto 5 años	Cuantitativa continua	Numérico (%).
Supervivencia paciente 1 año	Cuantitativa continua	Numérico (%).
Supervivencia paciente 3 años	Cuantitativa continua	Numérico (%).
Supervivencia paciente 5 años	Cuantitativa continua	Numérico (%).

Tabla 5. Variables en el seguimiento ambulatorio.

3.8. RECOGIDA DE DATOS Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES.

Los pacientes fueron reclutados en la Unidad de Cirugía General, Digestiva y Trasplante del Hospital Regional Universitario de Málaga tras comprobación de que se cumplían criterios de inclusión, exclusión y previa firma del consentimiento informado.

El investigador principal (IP) fue responsable del diseño del estudio, recogida de los datos y del análisis de estos. La recogida de datos se realizó de forma prospectiva desde el inicio del estudio en el HRUM utilizando las historias clínicas disponibles a través de los programas informáticos del centro. Se aseguró una desvinculación permanente de los datos clínicos del paciente respecto a su identidad (método de anonimización de datos) impidiendo relacionar los resultados obtenidos con el paciente o con su historia clínica. Cada paciente contó con un código alfanumérico que permitía respetar su identidad y datos personales.

Todo el equipo multidisciplinar (hepatólogos, anestesistas, intensivistas, patólogos, enfermería y cirujanos) reflejó los ítems en la historia electrónica del paciente. El postoperatorio en planta hasta el alta a domicilio fue supervisado por el Servicio de Cirugía General y Digestiva.

Las complicaciones al alta se registraron mediante revisión, por parte del IP y la Unidad de Hepatología, de las historias clínicas de los pacientes en la consulta externa de nuestro hospital con un seguimiento hasta los 5 años tras el último trasplante.

El IP junto al director del proyecto analizaron los datos obtenidos.

La información de cada uno de los pacientes se incluyó en una tabla de datos en hoja de cálculo, cuya responsabilidad de elaboración y modificación correspondía al IP, director y tutor del proyecto de investigación.

3.9. JUSTIFICACIÓN DE TAMAÑO MUESTRAL.

Por estudios previos^{80,81}, sabemos que al comparar en modelos animales un grupo con perfusión combinada HTK-UW con un grupo con perfusión única HTK, se obtuvo que el valor máximo postrasplante de ALT en el grupo HTK-UW fue 422 ± 186 mU/L/g con respecto a 735 ± 237 mU/L/g en el grupo HTK.

Si en el estudio se incluyen 40 individuos en el grupo HTK-UW y 40 individuos en el grupo HTK, se podrá conseguir una potencia del 99% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula $H_0: \mu_1 = \mu_2$ mediante una prueba T-Student bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5%, y asumiendo que la media del grupo HTK es de 735 unidades, la media del grupo HTK-UW es de 422 unidades y la desviación típica de ambos grupos es de 263 unidades.

3.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS.

Para el análisis estadístico se ha empleado el programa SPSS versión 25.0 mediante descarga gratuita a través de la página oficial www.ibm.com.

Se realizó un estudio descriptivo de las variables, calculando las frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas y las medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Se incluyeron pruebas de normalidad de las variables cuantitativas para en futuros contrastes de hipótesis saber si debemos aplicar test paramétricos o no paramétricos. Debemos recordar que al ser el número de datos mayor de 50 debemos considerar para la prueba de normalidad el estadístico de Kolmogorov-Smirnov frente a la prueba de Shapiro-Wilk. Cuando el p-valor de la prueba de normalidad es significativo ($p < 0,05$) podemos aceptar la hipótesis de que la variable no tiene distribución normal.

Para el contraste de hipótesis, la variable que usaremos como factor para diferenciar dos grupos es el tipo de preservación: HTK o HTK más UW. Hay que recordar que, dentro de los test paramétricos, cuando la variable categórica tiene 2 categorías utilizaremos la prueba de la *T de Student*, si tiene 3 o más categorías la comparación de medias se realiza a través del análisis de la varianza ANOVA, antes de aplicar un test paramétrico aplicaremos el test de homogeneidad de varianzas de Levene. En los no paramétricos, cuando la variable categórica tiene 2 categorías utilizaremos el test *U de Mann-Whitney* y si son 3 o más grupos la prueba de *Kruskal Wallis*. En el caso de querer ver la independencia entre dos variables cualitativas debemos aplicar el test Chi-cuadrado.

Recordemos que en las pruebas de independencia cuando el p-valor sale no significativo ($p > 0,05$) podemos con un 95% de confianza aceptar la hipótesis de que no hay diferencia estadísticamente significativa en el valor medio de la variable entre los diferentes tipos de preservación.

Se aplicó un modelo de regresión logística multivariante por pasos en el que la variable dependiente fue la lesión isquemia-reperfusión (LIR) y las variables independientes fueron aquellas que presentaron diferencias estadísticamente

significativas en el análisis bivalente o una tendencia ($p < 0,15$), junto a las variables que, por conocimientos teóricos o empíricos, se consideraron que pueden estar relacionadas con la variable dependiente.

Para el estudio de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier. Es un método no paramétrico, con muy pocas restricciones. Para aplicar este método se ordenan de menor a mayor todos los tiempos de supervivencia observados, anotando para cada uno de ellos el número de muertes y censuras producidas. Para cada periodo de tiempo se calcula la probabilidad de sobrevivir, y la función de Kaplan-Meier es “la probabilidad de supervivencia individual acumulada a lo largo del tiempo”.

Cuando en la prueba Log Rank se obtiene un p-valor no significativo ($p > 0,05$), aceptamos con un 95% de confianza la hipótesis de que no hay diferencia estadísticamente significativa en el tiempo medio de supervivencia entre los diferentes tipos de preservación. En cambio, si el p-valor sale significativo ($p < 0,05$) entonces si hay diferencia estadísticamente significativa en el tiempo medio de supervivencia entre los diferentes tipos de preservación.

3.11. CUMPLIMIENTO DE PRINCIPIOS ÉTICOS EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA.

La investigación se ceñirá a lo dispuesto en el protocolo y se llevó a cabo bajo el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica. Se realizó bajo el consentimiento informado previo al proceso y con la autorización del Comité de Ética de Investigación Provincial de Málaga (Anexo 1).

Se asegura una desvinculación permanente de los datos clínicos del paciente respecto a su identidad (método de anonimización de datos) que impida relacionar los resultados obtenidos con el paciente o con su historia clínica. Cada paciente contó con un código alfanumérico que permita respetar su identidad y datos personales. Se garantiza la protección de datos personales según el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. El proyecto se realizó siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki actualizada de 2013 y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas.

Toda la información será utilizada únicamente para el fin reseñado.

Se adjunta el documento de consentimiento informado (Trasplante hepático - Consejería de Salud y Consumo, Junta de Andalucía).

Conflictos de Interés:

Los investigadores participantes en el estudio deberán firmar la declaración correspondiente de conflicto de interés confirmando que ninguno de ellos tenga ningún cargo o relación empresarial que pueda alterar los resultados del estudio y resultar en perjuicio o beneficio de una de las dos posibles técnicas quirúrgicas a estudio.





4. RESULTADOS





4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE LA MUESTRA.

En este apartado veremos un análisis descriptivo y gráfico de las principales variables objeto de estudio de nuestra investigación. Hemos incluido también la prueba de normalidad de las variables cuantitativas para en futuros contrastes de hipótesis saber si debemos aplicar test paramétricos o no paramétricos.

Debemos recordar que al ser el número de datos mayor de 50 debemos considerar para la prueba de normalidad el estadístico de Kolmogorov-Smirnov frente a la prueba de Shapiro-Wilk. Cuando el p-valor de la prueba de normalidad es significativo ($p < 0,05$) podemos aceptar la hipótesis de que la variable no tiene distribución normal. En cambio, si el p-valor es no significativo ($p > 0,05$) aceptaríamos la hipótesis de que la variable si tiene distribución normal.

4.1.1. VARIABLES DEL DONANTE.

En la Tabla 6 se describen las variables cuantitativas del donante. Tras aplicar la prueba de normalidad, salvo en la edad, todas presentaron una distribución no normal. Ante dicha situación aplicaremos en el contraste de hipótesis test no paramétricos.

En la Tabla 7 se describen las variables cualitativas del donante. En la biopsia de banco se evaluó el grado de esteatosis. La mayoría de las muestras no presentaron esteatosis (70%) y sólo en un 5,1% el grado fue moderado-severo.

Variable	Media	Desviación	Mediana	Mínimo	Máximo	p
Edad (años)	58,72	14,71	61,00	23,00	83,00	0,200
IMC (kg/m2)	26,74	3,56	26,33	16,53	40,81	0,015
Días de UCI	3,39	3,52	2,00	0,00	17,00	0,000
Niveles GOT (U/L)	57,57	106,01	32,00	7,00	732,00	0,000
Niveles GPT (U/L)	52,41	115,52	25,50	5,00	1010,00	0,000
Bilirrubina total (mg/dl)	0,58	0,35	0,52	0,07	1,80	0,000
VOL global HTK (ml)	6687,50	1074,37	6000,00	4000,00	10000,00	0,000
VOL HTK Aorta (ml)	4500,00	729,14	4000,00	3000,00	6000,00	0,000
VOL HTK Porta (ml)	2187,50	529,96	2000,00	1000,00	4000,00	0,000

Tabla 6. Variables cuantitativas del donante.

Variable	Valor	Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Hombre	43	53,75 %
	Mujer	37	46,25 %
Causa muerte	ACV	61	76,25 %
	TCE	11	13,75 %
	Anoxia	8	10,00%
Esteatosis	Nula	56	70,00 %
	Leve	20	25,00 %
	Moderada	3	3,75 %
	Severa	1	1,25 %

Tabla 7. Variables cualitativas del donante.

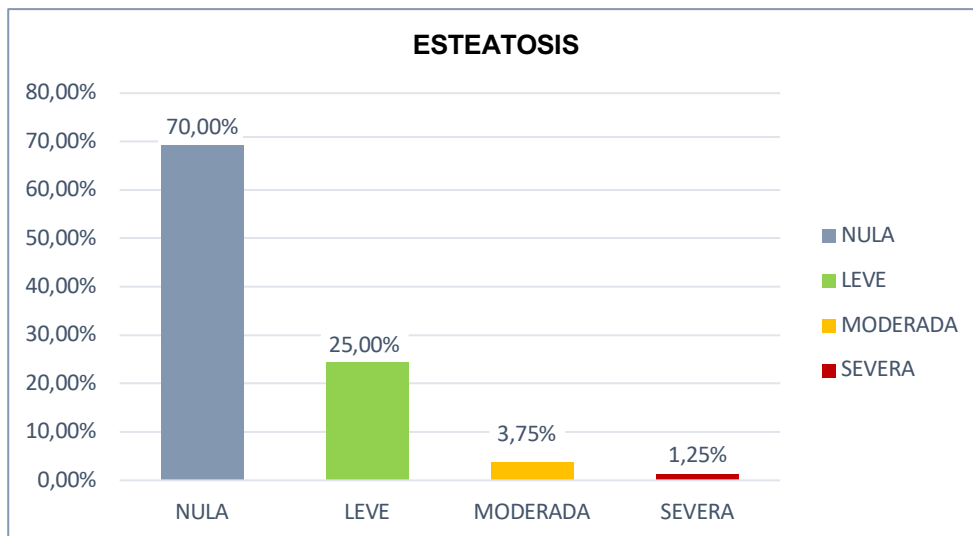


Figura 10. Grado de esteatosis en biopsia de banco.

4.1.2. VARIABLES DEL RECEPTOR.

En la Tabla 8 se describen las variables cuantitativas del receptor. Únicamente el score MELD fue la única variable cuantitativa que no tuvo una distribución normal.

En la Tabla 9 se describen las variables cualitativas del receptor.

Variable	Media	Desviación	Mediana	Mínimo	Máximo	p
Edad (años)	57,35	7,38	58,00	29,00	70,00	0,20
IMC (kg/m ²)	26,09	4,27	25,99	16,80	39,50	0,20
MELD	15,20	6,38	15,00	6,00	32,00	0,02

Tabla 8. Variables cuantitativas del receptor.

Variable	Valor	Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Hombre	62	77,50 %
	Mujer	18	22,50 %
Indicación TH	CHC	26	32,50 %
	VHC	18	22,50 %
	Alcohol	17	21,25 %
	VHB	4	5,00 %
	CBP	4	5,00 %
	Autoinmune	4	5,00 %
	NASH	2	2,50 %
	Criptogénica	4	5,00 %
	Metástasis TNE	1	1,25 %

Tabla 9. Variables cualitativas del receptor.

4.1.3. VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.

En la Tabla 10 aparecen descritos los tiempos de isquemia: total, fría y caliente. El valor medio del TIT resultó ser de $382,65 \pm 110,41$ minutos, para el TIF alcanzó los $330,35 \pm 103,15$ minutos y el TIC $52,43 \pm 17,39$ minutos.

Variable	Media	Desviación	Mediana	Mínimo	Máximo	p
TIT (min)	382,65	110,41	360	166,00	689,00	0,191
TIF (min)	330,35	103,15	320	130,00	628,00	0,200
TIC (min)	52,43	17,39	50	20,00	123,00	0,164

Tabla 10. Variables del procedimiento quirúrgico.

4.1.4. VARIABLES EN POSOPERATORIO. HOSPITALIZACIÓN. SEGUIMIENTO.

4.1.4.1. Variables cuantitativas. Valores bioquímicos.

En la Tabla 11 observamos la distribución, fuera de la normalidad, de todas las variables cuantitativas bioquímicas medidas en el posoperatorio.

Variable	Media	Desviación	Mediana	Mínimo	Máximo	p
GOT máx (U/l)	1227,94	1267,46	705	175,00	7095,00	0,000
GPT máx (U/L)	870,65	876,70	518	103,00	3932,00	0,000
BiT 7° dpo (mg/dl)	3,52	4,53	1,79	0,53	23,48	0,000
INR 7° dpo	1,22	0,41	1,15	0,98	4,65	0,000
Cr máx (mg/dl)	1,25	0,61	1,11	0,48	4,55	0,001

Tabla 11. Variables bioquímicas en posoperatorio.

4.1.4. VARIABLES EN POSOPERATORIO. HOSPITALIZACIÓN. SEGUIMIENTO.

4.1.4.2. Variables cualitativas. Complicaciones.

Entre las principales complicaciones analizadas destacamos las siguientes:

1. Lesión isquemia reperfusión (LIR). Destacar que el grado moderado y severo se apreció en el 28,75% y 8,75% de los casos, respectivamente.

En un 33,75% la BTC no mostró lesión alguna.

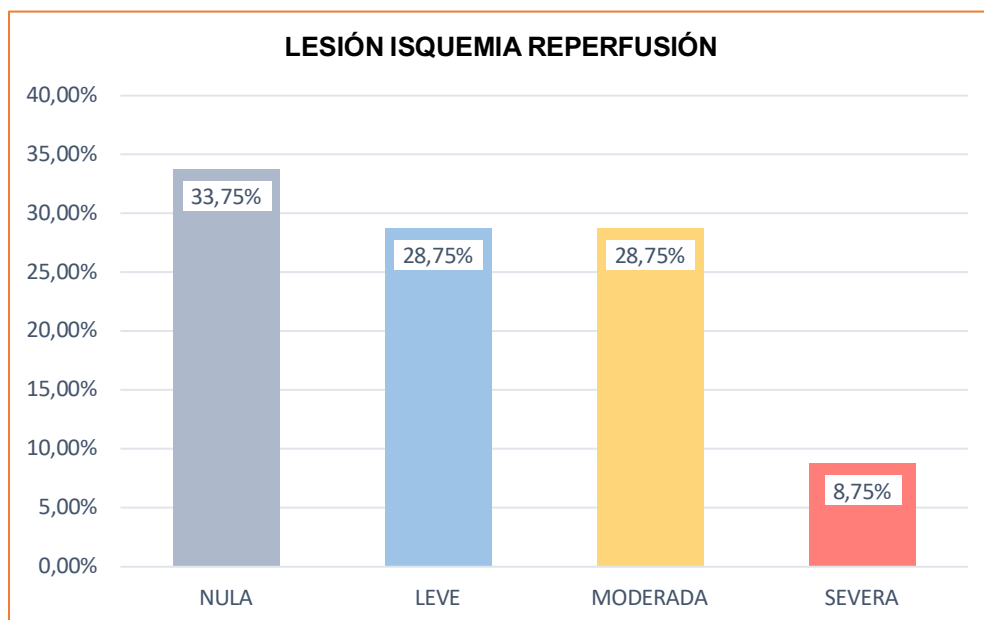


Figura 11. Lesión isquemia-reperfusión (LIR) en biopsia tiempo cero.

2. Fallo primario del injerto (FPI). Únicamente estuvo presente en dos casos, que suponen el 2,50% del total de pacientes. Uno de ellos falleció en las primeras 48 horas y el segundo requirió un retrasplante; ambos con LIR severa.
3. La disfunción precoz del injerto (DPI), según los criterios de Olthoff²⁵, se dio en 23 pacientes (28,75% del total).

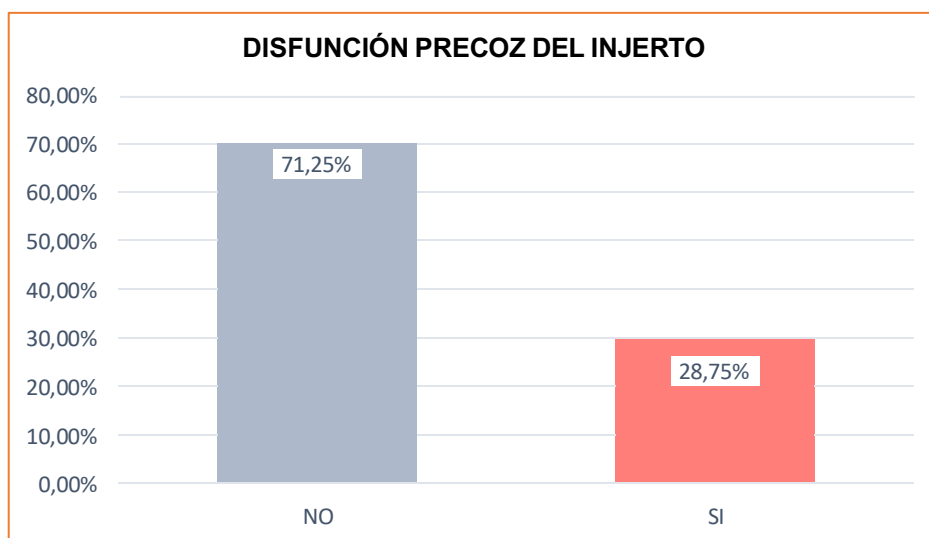


Figura 12. Disfunción precoz del injerto. Criterios de Olthoff.

4. El trasplante fue necesario en tres ocasiones (3,75%), una indicación fue FPI y las dos restantes por trombosis de la arteria hepática (TAH).
5. El rechazo celular o agudo (RCA) se diagnosticó en 9 casos (11,3%) mediante sospecha clínica y fueron tratados con reciclaje esteroideo (metilprednisolona 1g/24 horas) durante 72 horas. Uno de los casos necesitó estudio anatomopatológico, por mala respuesta a tratamiento corticoideo, que confirmó el rechazo y posteriormente presentó evolución favorable tras segundo choque con esteroides y niveles adecuados de inmunosupresores.
6. En los primeros 90 días se reintervinieron el 7,50% de la muestra (6 pacientes). Las causas se especificarán en el contraste de hipótesis.
7. La complicación arterial estuvo presente en 3 casos, todas secundarias a trombosis de la AH, que supone el 3,75% del total de pacientes.
8. La estenosis de la anastomosis biliar, como única complicación biliar, se dio en 10 casos (12,50%) durante el seguimiento de 5 años de todos los pacientes.

Variable	Valor	Frecuencia	Porcentaje
LIR	Nulo	27	33,75 %
	Leve	23	28,75 %
	Moderado	23	28,75 %
	Severo	7	8,75 %
FPI	No	78	97,50 %
	Sí	2	2,50 %
DPI	No	57	71,25 %
	Sí	23	28,75 %
Retrasplante	No	78	97,50 %
	Sí	3	3,75 %
Rechazo celular agudo	No	71	88,75 %
	Sí	9	11,25 %
Reintervención 90 días	No	73	91,25 %
	Sí	7	8,75 %
Complicación arterial	No	78	93,25 %
	Sí	3	3,75 %
Complicación biliar	No	70	87,50 %
	Sí	10	12,50 %

Tabla 12. Variables de complicaciones en posoperatorio.

4.1.5. VARIABLES DEL SEGUIMIENTO. SUPERVIVENCIA.

4.1.5.1. VARIABLES CUANTITATIVAS.

Variable	Media	Desviación	Mediana	Mínimo	Máximo	Sig.
Supervivencia injerto	5,91	2,40	6,73	0,01	8,55	0,000
Supervivencia paciente	6,21	2,20	6,89	0,01	8,62	0,000

Tabla 13. Supervivencia del injerto y paciente durante el seguimiento.

La supervivencia del injerto tampoco presentó una distribución normal tras el análisis en el tiempo desde el reclutamiento del primer caso hasta el seguimiento con última revisión en primer trimestre de 2024. Para el injerto la media fue de 5,91 \pm 2,40 años y de 6,21 \pm 2,20 años para el paciente.

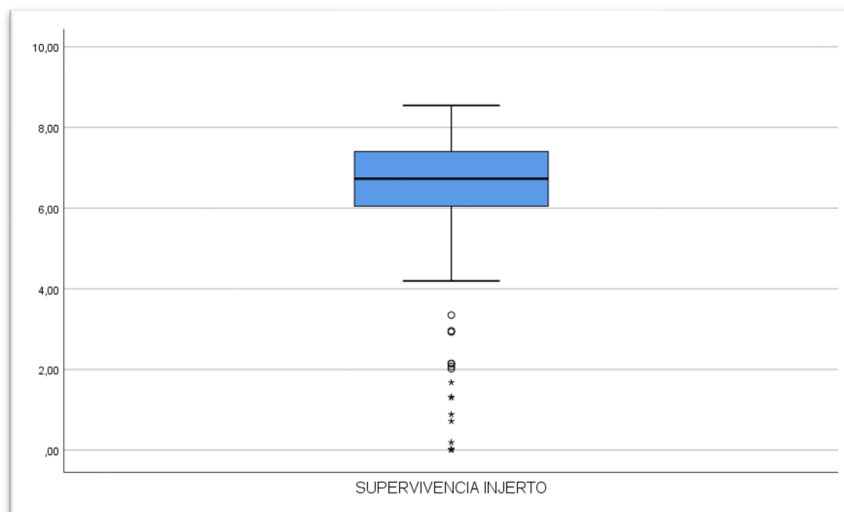


Figura 13. Supervivencia en años del injerto.

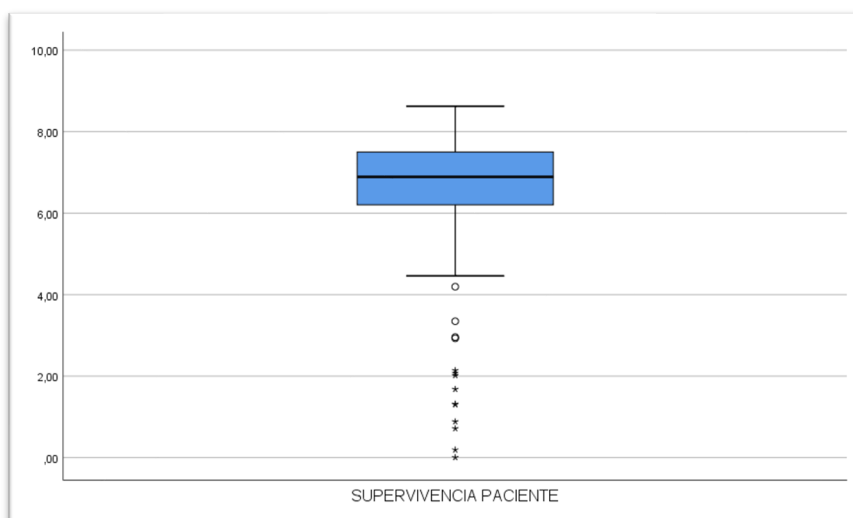


Figura 14. Supervivencia en años del paciente.

4.1.5. VARIABLES DEL SEGUIMIENTO. SUPERVIVENCIA.

4.1.5.2. VARIABLES CUALITATIVAS.

Variable	Valor	Frecuencia	Porcentaje
Estado injerto	Perdido	23	28,70 %
	Funcionante	57	71,30 %
Estado paciente	Muerto	20	25,00 %
	Vivo	60	75,00 %

Tabla 14. Estado del injerto y paciente durante el seguimiento.

De los 80 pacientes del estudio, en el 28,70% de los casos se perdió el injerto y 20 pacientes (25%) fallecieron con un seguimiento superior a cinco años.

4.2. CONTRASTES DE HIPÓTESIS. PRUEBAS DE INDEPENDENCIA.

En este apartado veremos si las principales variables de nuestro trabajo son independientes respecto a la variable que usaremos como factor para diferenciar los dos grupos: el tipo de preservación (HTK o HTK y UW).

4.2.1. VARIABLES DONANTE.

El análisis comparativo de las variables cuantitativas del donante entre ambos grupos se muestra en la Tabla 15. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según el tipo de preservación.

Variables	TIPO PRESERVACIÓN		
	HTK	HTK + UW	p
Edad (años) ± DE	56,92 ± 16,18	60,52 ± 13,04	0,376
IMC (kg/m ²) ± DE	26,23 ± 3,96	27,24 ± 3,07	0,115
Días de UCI ± DE	4,28 ± 4,39	2,50 ± 2,06	0,128
GOT (U/L) ± DE	77,26 ± 145,90	37,88 ± 26,07	0,200
GPT (U/L) ± DE	70,12 ± 159,90	34,70 ± 28,67	0,294
Bi total (mg/dl) ± DE	0,65 ± 0,44	0,52 ± 0,21	0,647
VOL total HTK (ml) ± DE	6575,00 ± 930,60	6800,00 ± 1202,56	0,429
VOL HTK Aorta (ml) ± DE	4475,00 ± 678,89	4525,00 ± 784,06	0,821
VOL HTK Porta (ml) ± DE	2100,00 ± 496,14	2275,00 ± 554,12	0,096

Tabla 15. Variables cuantitativas del donante según el tipo de preservación.

Recordemos que en las pruebas de independencia cuando el p-valor sale no significativo ($p > 0,05$) podemos con un 95% de confianza aceptar la hipótesis de que no hay diferencia estadísticamente significativa en el valor medio de la variable entre los diferentes tipos de preservación.

Las variables cualitativas del donante aparecen analizadas en la Tabla 16. Ninguna presentó diferencias estadísticamente significativas. El sexo ligeramente predominante fue el masculino, 52,5% en grupo HTK y 55,0% en el grupo de HTK + UW ($p=1,00$). La principal causa de muerte del donante fue el ACV tanto en el grupo con uso de solución de preservación única como combinada, con un 77.5% y 75%, respectivamente. La mayoría de los donantes no presentaron o fue leve la esteatosis tras el estudio histopatológico en la biopsia de banco (92,5% en grupo HTK, 97,5% en grupo HTK + UW, $p = 0,43$).

Variable	Valor	TIPO PRESERVACIÓN		
		HTK	HTK + UW	p
Sexo	Hombre	21 (52,5%)	22 (55,0%)	1,00
	Mujer	19 (47,5%)	18 (45,0%)	
Causa de muerte	ACV	31 (77,5%)	30 (75,0%)	0,95
	TCE	5 (12,5%)	6 (15,0%)	
	Anoxia	4 (10,0%)	4 (10,0%)	
Esteatosis banco	Nula	25 (62,5%)	31 (77,5%)	0,43
	Leve	12 (30,0%)	8 (20%)	
	Moderada	2 (5,0%)	1 (2,5%)	
	Severa	1 (2,50%)	0 (0%)	

Tabla 16. Variables cualitativas del donante según el tipo de preservación.

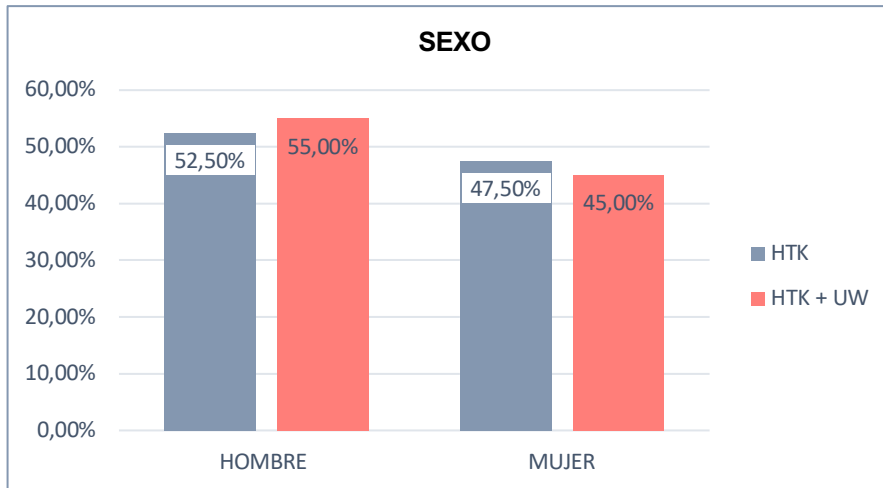


Figura 15. Distribución por sexos en el donante según tipo de preservación.

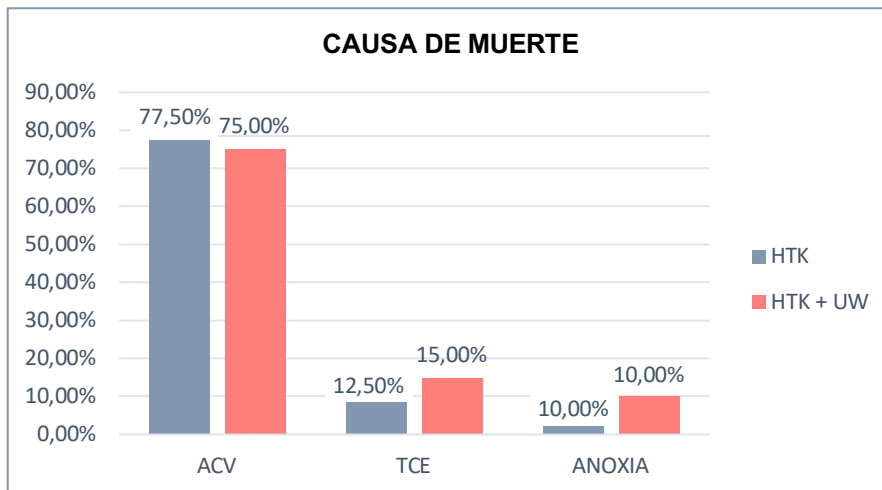


Figura 16. Causas de la muerte en el donante según tipo de preservación.

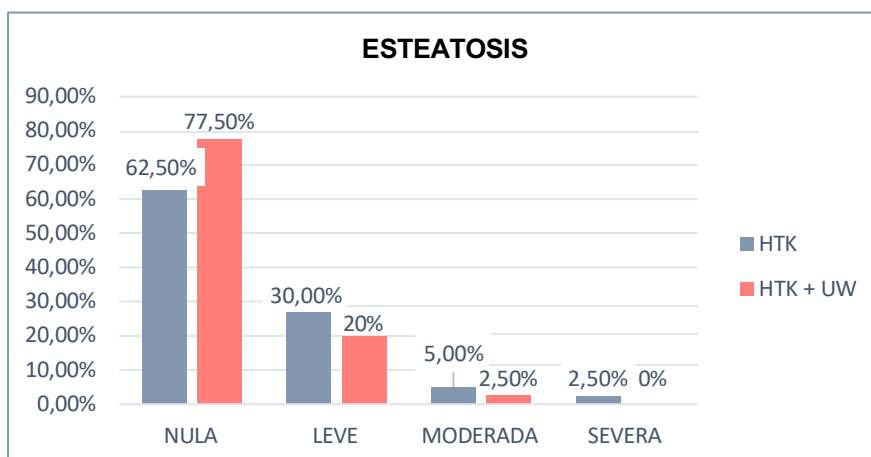


Figura 17. Grado de esteatosis en biopsia de banco según tipo de preservación.

4.2.2. VARIABLES RECEPTOR.

Los datos tras el análisis comparativo de las variables cuantitativas del receptor entre ambos grupos están recogidos en la Tabla 17. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar edad, IMC y MELD entre ambos grupos.

Variables	TIPO PRESERVACIÓN		
	HTK	HTK + UW	p
Edad (años) \pm DE	58,20 \pm 6,58	56,50 \pm 8,09	0,421
IMC (kg/m ²) \pm DE	26,29 \pm 4,27	25,89 \pm 4,30	0,379
MELD \pm DE	14,43 \pm 6,20	15,98 \pm 6,53	0,261

Tabla 17. Variables cuantitativas del receptor según el tipo de preservación.

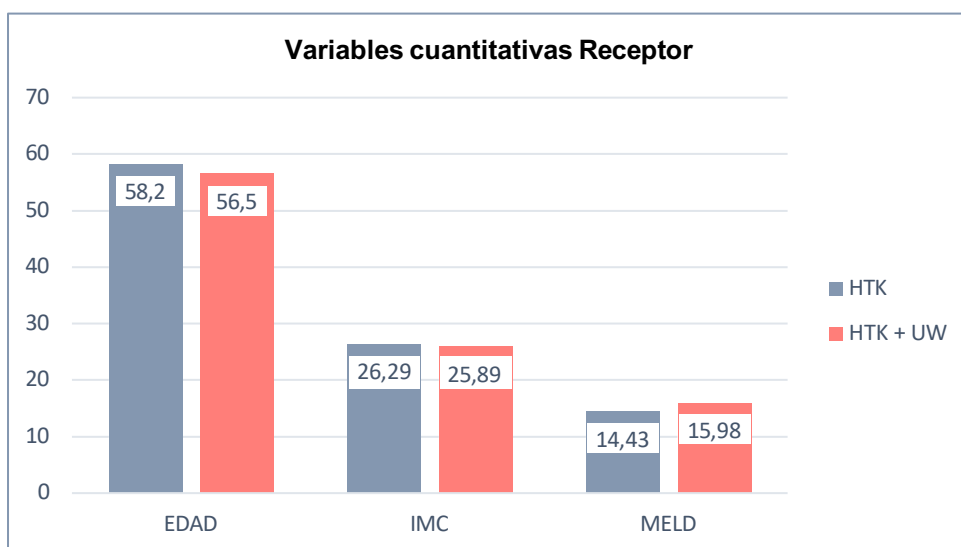


Figura 18. Variables cuantitativas del donante según el tipo de preservación.

Las variables cualitativas del receptor están recogidas en la Tabla 18. Ninguna presentó diferencias estadísticamente significativas.

No hubo diferencias significativas ($p=0,45$) entre las indicaciones de TH. Las principales fueron el CHC, VHC y alcohol. En el grupo donde se usó HTK como solución de preservación única representaron: 30%, 20% y 25%, respectivamente, y en el grupo con combinación de HTK y UW: 35%, 25% y 17,5%, respectivamente.

Variable Receptor	Valor	TIPO PRESERVACIÓN		
		HTK	HTK + UW	p
Sexo	Hombre	31 (77,50%)	31 (77,50%)	1,00
	Mujer	9 (22,50%)	9 (22,50%)	
Indicación TH	CHC	12 (30,00%)	14 (35,00%)	0,45
	VHC	8 (20,00%)	10 (25,00%)	
	Alcohol	10 (25,00%)	7 (17,50%)	
	VHB	1 (2,50%)	3 (7,50%)	
	CBP	2 (5,00%)	2 (5,00%)	
	Autoinmune	2 (5,00%)	2 (5,00%)	
	NASH	1 (2,50%)	1 (2,50%)	
	Criptogénica	3 (7,50%)	1 (2,50%)	
	Metástasis TNE	1 (2,50%)	0 (0%)	

Tabla 18. Variables cualitativas del receptor según el tipo de preservación.

4.2.3. VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.

Comparando los tiempos de isquemia entre ambos grupos encontramos resultados muy similares en sus medias con $p > 0,05$.

Variables	TIPO PRESERVACIÓN		
	HTK	HTK + UW	p
TIT (min)	381,75 ± 117,97	383,55 ± 103,79	0,637
TIF (min)	329,30 ± 111,88	331,40 ± 95,04	0,624
TIC (min)	52,70 ± 19,02	52,15 ± 15,83	0,962

Tabla 19. Tiempos de isquemia (min) según el tipo de preservación.

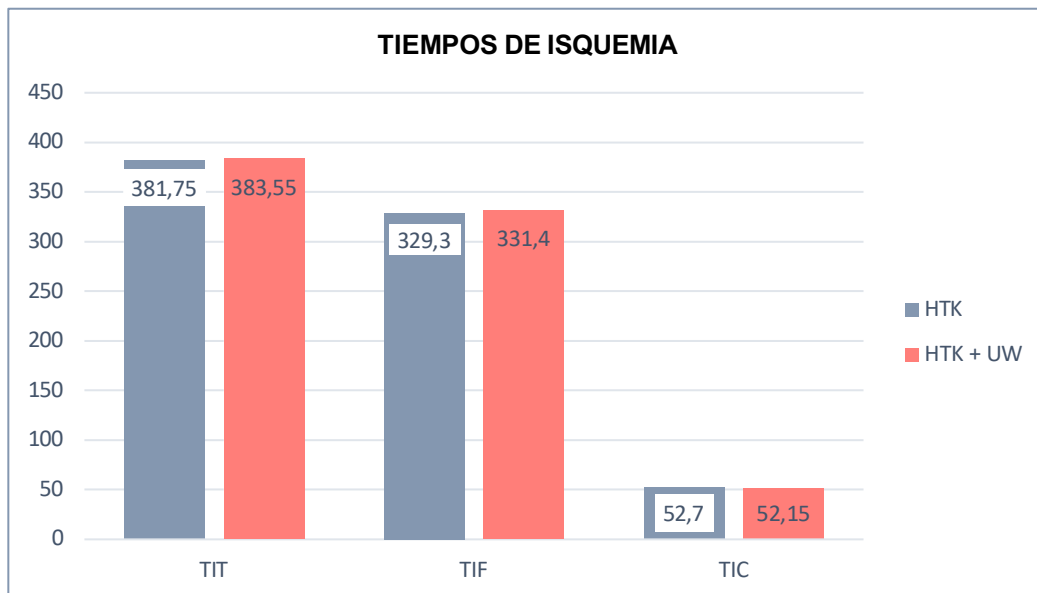


Figura 19. Tiempos de isquemia (min) según el tipo de preservación.

4.2.4. VARIABLES POSTOPERATORIAS. HOSPITALIZACIÓN. SEGUIMIENTO.

4.2.4.1. Variables cuantitativas. Valores bioquímicos.

Analizamos en el postoperatorio los parámetros analíticos que nos indicaban el estado de la función hepática y renal. El pico enzimático de GOT y GPT en la primera semana tras el TH fue mayor en grupo de HTK frente al grupo HTK + UW (la media de GOT fue 1434,32 UL frente a 1021,55 U/L y de GPT 1052,65 U/L frente a 688,65 U/L, respectivamente; $p > 0,05$). La bilirrubina total presentó un valor medio \pm DE en el séptimo día posoperatorio de $3,26 \pm 4,72$ mg/dl en el grupo de perfusión única con HTK y de $3,77 \pm 4,38$ mg/dl en el grupo con uso combinado de HTK y UW; $p = 0,24$. Los valores de INR alcanzados al 7º día postTH y los máximos de creatinina fueron similares entre ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas.

Variables	TIPO PRESERVACIÓN		
	HTK	HTK + UW	p
GOT máx (U/l) \pm DE	1434,32 \pm 1310,33	1021,55 \pm 1204,05	0,144
GPT máx (U/L) \pm DE	1052,65 \pm 982,80	688,65 \pm 723,23	0,102
BiT 7º dpo (mg/dl) \pm DE	3,26 \pm 4,72	3,77 \pm 4,38	0,240
INR 7º dpo \pm DE	1,18 \pm 0,10	1,25 \pm 0,57	0,140
Creatinina máx (mg/dl) \pm DE	1,25 \pm 0,55	1,26 \pm 0,68	0,814

Tabla 20. Variables bioquímicas en el postTH según el tipo de preservación.

4.2.4. VARIABLES POSTOPERATORIAS. HOSPITALIZACIÓN. SEGUIMIENTO.

4.2.4.2. Variables cualitativas. Complicaciones I.

Variable		TIPO PRESERVACIÓN		
		HTK	HTK + UW	p
LIR	Nula	13 (32,5%)	14 (35,0%)	0,29
	Leve	8 (20,0%)	15 (37,5%)	
	Moderada	14 (35,0%)	9 (22,5%)	
	Severa	5 (12,5%)	2 (5,0%)	
LIR 2	Nula o leve	21 (52,5%)	29 (72,5%)	0,07
	Moderada o severa	19 (47,5%)	11 (27,5%)	
FPI	No	39 (97,5%)	39 (97,5%)	1,00
	Sí	1 (2,5%)	1 (2,5%)	
DPI	No	24 (60,0%)	33 (82,5%)	0,03
	Sí	16 (40,0%)	7 (17,5%)	
Rechazo celular agudo	No	35 (87,5%)	36 (90,0%)	0,72
	Sí	5 (12,5%)	4 (10,0%)	
Reintervención 90 días	No	37 (92,5%)	36 (90%)	0,81
	Sí	3 (7,5%)	4 (10%)	
Retrasplante	No	38 (95,0%)	39 (97,5%)	0,75
	Sí	2 (5,0%)	1 (2,5%)	

Tabla 21. Complicaciones en el postTH según el tipo de preservación (I).

En la Tabla 21 está analizado un subgrupo de complicaciones del postoperatorio de TH. En primer lugar, se compara la variable analizada en nuestro objetivo principal: la lesión isquemia – reperusión (LIR). Si sólo comparamos el grado severo, 5 casos se dieron en grupo HTK (12,5%) y 2 casos en grupo HTK + UW (5%). Sin embargo, si agrupamos las lesiones severas y moderadas en el mismo grupo frente a las leves o nulas, esta diferencia aumenta: en el grupo de uso único de HTK supone el 47,5% de los casos frente al 27,5% en la combinación de HTK + UW ($p = 0,07$).

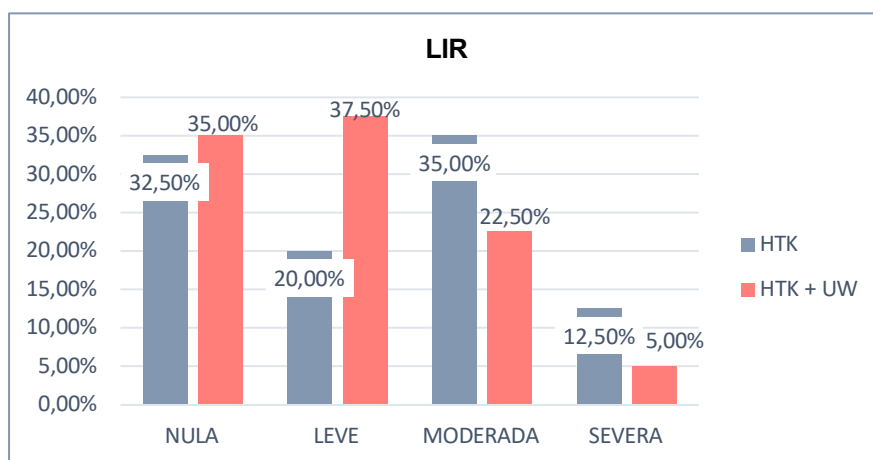


Figura 20. Lesión isquemia reperusión (LIR), puntuación 1-4, según el tipo de preservación.

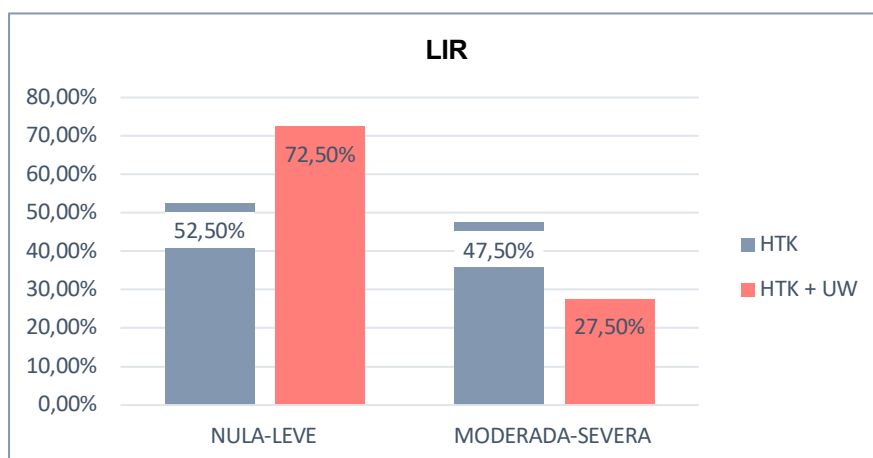


Figura 21. Lesión isquemia reperusión (LIR), puntuación 1-2, según el tipo de preservación.

El fallo primario del injerto tuvo lugar en dos casos de la serie, uno en cada uno de los grupos. En el grupo de HTK, se desarrolló en un paciente con indicación de TH por insuficiencia hepática (IH) de origen enólico y hallazgo intraoperatorio de absceso subfrénico derecho no conocido preoperatoriamente. Posteriormente evolucionó a fracaso multiorgánico en primeras 24 horas tras el TH y exitus a las 48 horas. El estudio histopatológico de la “biopsia tiempo cero” reveló una LIR severa. El caso que tuvo lugar en el grupo HTK + UW, la indicación de TH fue por IH por VHC, la biopsia mostró LIR severa y el paciente necesitó un trasplante hepático a las 48 horas. En la actualidad permanece vivo tras siete años de seguimiento.

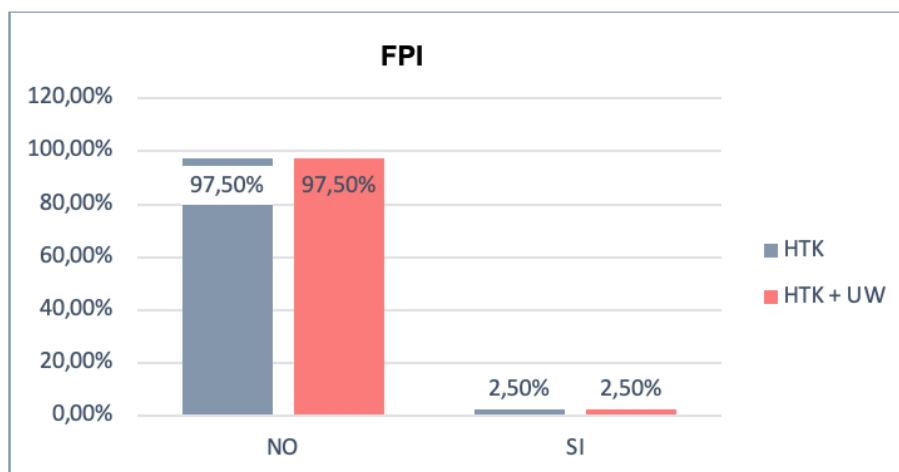


Figura 22. Fallo primario del injerto (FPI) según el tipo de preservación.

Siguiendo los criterios de Olthoff et al²⁵, para definir la disfunción precoz del injerto (DPI), encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos comparados ($p = 0,03$). El grupo de HTK como única solución de preservación utilizada presentó DPI en 16 casos (40%) frente a 7 casos (17,5%) en grupo de HTK + UW. De los pacientes con DPI encontramos que la LIR en grado moderado-severo se dio en 8 casos (50%) en grupo HTK y en 2 casos (28,6%) en HTK y UW. El análisis bivalente entre DPI (variable dependiente) y el tipo de solución de preservación utilizada (variable independiente) expresó que el uso de

HTK y UW es un factor protector para el desarrollo de DPI (OR: 0,343; IC 95%:0,120-0,98; p:0,046).

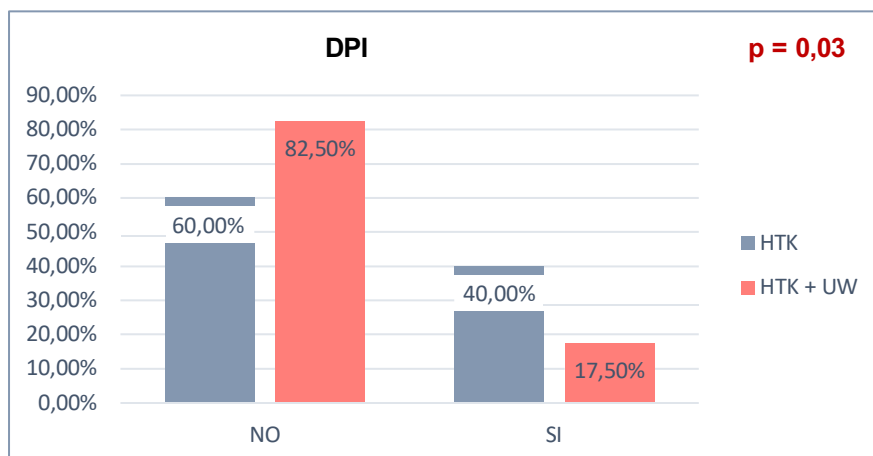


Figura 23. Disfunción precoz del injerto (DPI) según el tipo de preservación.

El rechazo celular agudo se diagnosticó en 5 casos (12,5%) en el grupo HTK y en 4 casos (10%) en el grupo HTK-UW con $p=0,72$. Se realizó mediante sospecha clínica y valores analíticos siendo tratados mediante reciclaje esteroideo (metilprednisolona 1 g/24 horas) durante 72 horas en todos ellos. Uno de los casos necesitó estudio anatomopatológico, por mala respuesta a tratamiento corticoideo, que confirmó el rechazo y evolución favorable tras segundo choque con esteroides y niveles adecuados de inmunosupresores. Esta situación se desarrolló en una paciente con cirrosis biliar primaria en el grupo de HTK y UW.

En relación con la complicación tipo reintervención en los 90 días tras el TH, se encontraron 3 casos (7,5%) en grupo HTK y 4 casos (10%) en grupo HTK y UW ($p = 0,81$). A continuación, detallamos las situaciones clínicas que desencadenaron este evento.

En el grupo HTK:

1. Trombosis de la arteria (TAH) en donante de 35 años con parada cardio-respiratoria de 100 minutos. Retrasplante a las 24 horas con evolución favorable. Este paciente presentaba LIR severa en la BTC.
2. TAH. Retrasplante a las 48 horas. Evolución favorable. BTC con LIR severa.
3. Perforación de colon ascendente por colitis isquémica segmentaria en el 15º día posoperatorio tras el TH. Hemicolectomía derecha. Evolución favorable. BTC con LIR leve.

En el grupo HTK y UW:

1. Hemoperitoneo. Reintervención en las primeras 24 horas con control de hemostasia. Evolución favorable. BTC con IRI leve.
2. TAH. Trombectomía y nueva anastomosis arterial a las 12 horas del TH. Evolución favorable. No complicación biliar. BTC con LIR leve.
3. FPI. La indicación inicial del TH fue por IH secundaria a VHC, la biopsia mostró LIR severa y el paciente necesitó un trasplante hepático a las 48 horas por FPI.
4. Hepaticoyeyunostomía. Existía una discordancia del diámetro de la vía biliar donante (6 mm) y receptor (3 mm) con necesidad de tubo en T de Kehr. El drenaje biliar fue disfuncionante en posoperatorio. Intento de tratamiento endoscópico con CPRE fallida y pancreatitis posterior. Derivación bilioentérica a los 30 días postTH. Evolución favorable. BTC con LIR severa.

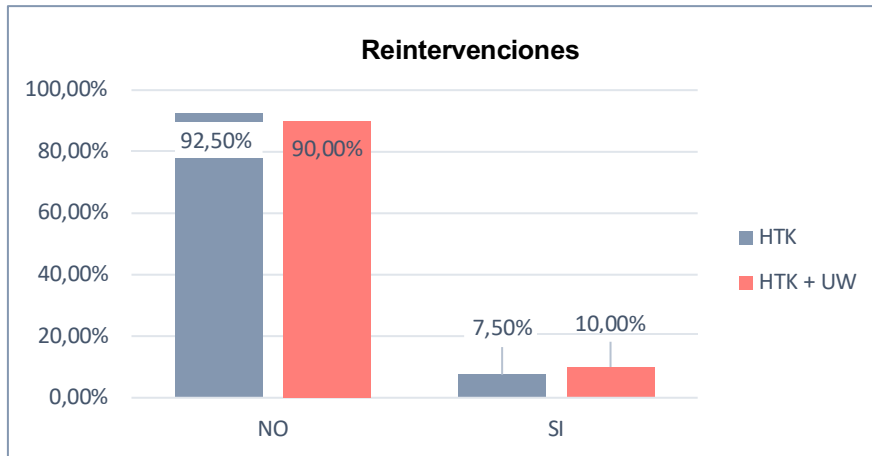


Figura 24. Reintervención en 90 días postTH según el tipo de preservación.

Analizando todo el periodo de seguimiento, el retrasplante se realizó en tres ocasiones en el posoperatorio inmediato como hemos descrito en el apartado de reintervenciones. Dos de ellas se produjeron en el grupo con perfusión única de HTK, ambas por TAH, sin significación estadística ($p = 0,75$). En el grupo HTK y UW se llevó a cabo como tratamiento del FPI.

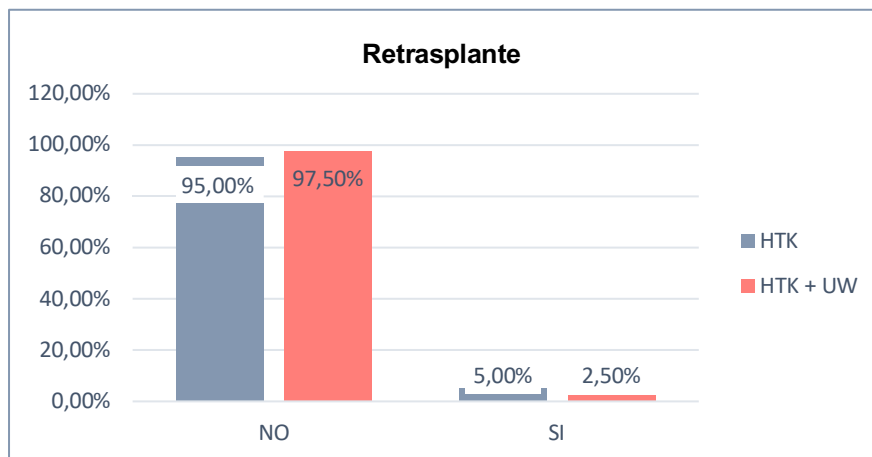


Figura 25. Retrasplante según el tipo de preservación.

4.2.4. VARIABLES EN POSOPERATORIO. HOSPITALIZACIÓN. SEGUIMIENTO.

4.2.4.3. Variables cualitativas. Complicaciones II.

En este apartado desarrollaremos las complicaciones vasculobiliares y el estado del injerto y paciente tras el TH.

La complicación arterial (CA) se manifestó de forma exclusiva mediante trombosis de la AH (TAH). En el grupo HTK, en 2 pacientes (5%) se presentó este evento con necesidad de retrasplante en los dos primeros días tras el TH y en el grupo HTK - UW en un caso (2,5%), que se manejó con trombectomía y nueva anastomosis arterial ($p = 0,63$). Este último paciente no presentó complicación biliar en el seguimiento.

Variable		TIPO PRESERVACIÓN		
		HTK	HTK + UW	p
Complicación arterial (CA)	No	39 (97,5%)	39 (97,5%)	0,63
	Sí	2 (5,0%)	1 (2,5%)	
Tipo de CA	No	39 (97,5%)	39 (97,5%)	0,63
	Trombosis	2 (5,0%)	1 (2,5%)	
Complicación biliar (CB)	No	34 (85,0%)	36 (90,0%)	0,50
	Sí	6 (15%)	4 (10,0%)	
Tipo de CB	No	34 (85,0%)	36 (90,0%)	0,50
	EA	6 (15%)	4 (10,0%)	
Estado injerto	Perdido	14 (35,0%)	9 (22,5%)	0,08
	Funcionante	26 (65,0%)	31 (77,5%)	

Estado paciente	Muerto	12 (30%)	8 (20,0%)	0,30
	Vivo	28 (70%)	32 (80,0%)	

Tabla 22. Complicaciones en el posTH según el tipo de preservación (II).

Las complicaciones biliares fueron clasificadas en: fístula, estenosis anastomótica, estenosis no anastomótica, colangiopatía isquémica y otras. Sin embargo, sólo se manifestó clínicamente esta entidad como estenosis anastomótica (EA) en aquellos casos que apareció.

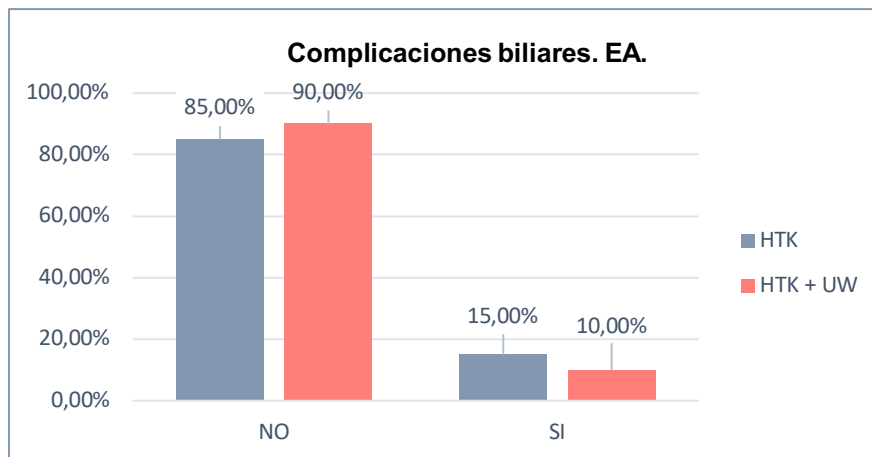


Figura 26. Complicaciones biliares. Estenosis de anastomosis (EA) según el tipo de preservación.

Analizando durante los 5 años de seguimiento las complicaciones biliares, EA en todos los casos, se presentaron en 6 pacientes (15%) en el grupo HTK y en 4 pacientes (10%) en el grupo HTK – UW; $p = 0,50$. Las CB del grupo con perfusión única se trataron con éxito mediante abordaje endoscópico en 5 casos (86,3%) y sólo en uno se requirió la derivación bilioentérica. En el grupo con perfusión combinada fueron resueltos el 75% de los casos mediante CPRE y en un paciente precisó realización de hepaticoyeyunostomía a los 30 días posTH.

De una manera más detallada describimos cada uno de los casos.

En el grupo HTK:

1. Varón de 49 años. Indicación de TH por IH secundaria a VHC. BTC: LIR nula.
CB tipo EA. Manejo por CPRE y colocación de prótesis biliar. Estado actual del paciente: vivo.
2. Varón de 54 años. Indicación de TH por metástasis hepáticas de TNE. BTC presentó LIR nula.
CB tipo EA. Manejo inicial mediante dilatación y prótesis biliar por CPRE. Fracaso que requirió hepaticoyeyunostomía a los 11 meses postTH. Exitus por recidiva de TNE en injerto.
3. Varón de 53 años. Indicación de TH por IH secundaria a VHC. BTC con LIR severa.
CB tipo EA. Manejo por CPRE y prótesis biliar. Estado actual del paciente: vivo.
4. Varón de 55 años. Indicación de TH por IH secundaria a VHC. BTC con LIR moderada.
CB tipo EA. Manejo por CPRE y prótesis biliar. Estado actual del paciente: vivo.
5. Varón de 51 años. Indicación de TH por IH secundaria a VHC. BTC con LIR severa.
CB tipo EA. Manejo por CPRE y prótesis biliar. Estado actual del paciente: vivo.
6. Varón de 67 años. Indicación de TH por NASH. BTC: LIR severa.
CB tipo EA. Manejo por CPRE y prótesis biliar. Estado actual del paciente: vivo.

En el grupo HTK + UW:

1. Varón de 52 años. Indicación de TH por IH secundaria a VHC. Paciente con FPI y necesidad de retrasplante. La BTC identificó LIR severa. EA. Dilatación y prótesis por CPRE. Estado actual del paciente: vivo.
2. Mujer 55 años. Indicación de TH por CHC secundario a cirrosis enólica. BTC con LIR nula. CB tipo EA. CPRE y prótesis. Colangitis de repetición. Estado actual del paciente: exitus.
3. Varón de 49 años. Indicación de TH por IH de origen enólico. BTC: LIR severa. Discordancia del diámetro de la vía biliar donante (6 mm) y receptor (3 mm) con necesidad de tubo de Kehr, que fue disfuncionante en posoperatorio. CB tipo EA. CPRE fallida y pancreatitis posterior. Derivación bilioentérica a los 30 días postTH. Estado actual del paciente: vivo.
4. Mujer de 60 años. Indicación de TH por CHC secundario a cirrosis por VHC. BTC con LIR leve. CB tipo EA. CPRE y prótesis. Estado actual del paciente: vivo.

4.3. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE.

Se aplicó un modelo de regresión logística multivariante por pasos en el que la variable dependiente fue la LIR y las variables independientes fueron aquellas que presentaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariante o una tendencia ($p < 0,15$), junto a las variables que, por conocimientos teóricos o empíricos, se consideraron que pueden estar relacionadas con la variable dependiente.

Para realizar este análisis multivariante sobre la variable dependiente LIR, dado que tenemos un número reducido de eventos clasificados como graves o severos, hemos recodificado esta variable en dos categorías cualitativas o dicotómicas: No (LIR nula o leve) o Sí (LIR moderada o severa). De los 80 casos de nuestro estudio 50 pacientes presentaron LIR nula o leve y 30 pacientes LIR moderada o severa.

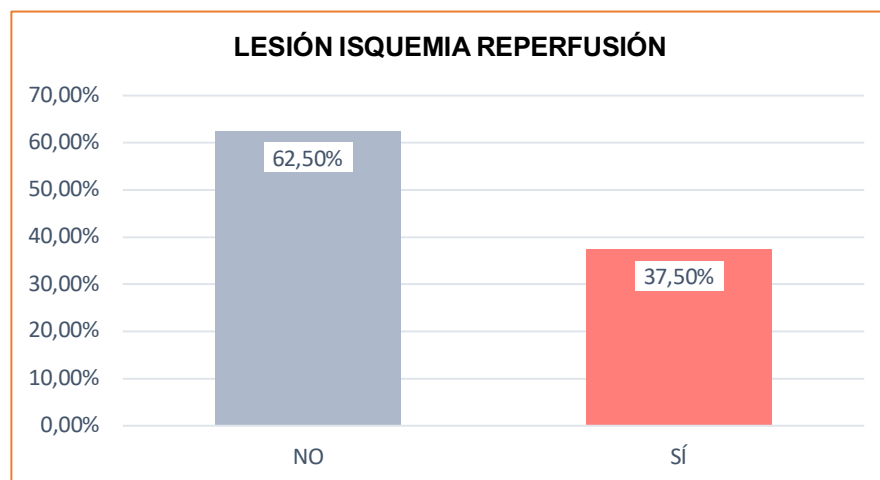


Figura 27. LIR recodificada en variable dicotómica: NO (leve-moderada) o Sí (moderada-severa).

Como hicimos anteriormente con el tipo de preservación, ahora la variable que usaremos como factor para diferenciar los dos grupos es la LIR recodificada: No o Sí. Hay que recordar que, en los test no paramétricos, cuando la variable categórica tiene 2 categorías utilizaremos el test *U de Mann-Whitney*. En el caso

de querer ver la independencia entre dos variables cualitativas debemos aplicar el test Chi-cuadrado.

Tras este análisis con todas las variables disponibles pudimos identificar aquellas que son de relevancia en este contexto.

Variable	Valor	LIR		
		NO (N=50)	SÍ (N=30)	p
Días UCI donante	días	3,92 ± 3,83	2,50 ± 2,79	0,016
Volumen HTK global	ml	6540,00 ± 1073,05	6933,33 ± 1048,26	0,042
Volumen HTK Aorta	ml	4420,00 ± 1073,05	4633,33 ± 668,68	0,091
Causa de muerte	ACV	39 (78,0%)	22 (73,3%)	0,067
	TCE	4 (8,0%)	7 (23,3%)	
	Anoxia	7 (14,0%)	1 (3,3%)	
Tipo de preservación	HTK	21 (42,0%)	19 (63,3%)	0,065
	HTK + UW	29 (58,0%)	11 (36,7%)	
DPI	No	38 (76%)	19 (63,3%)	0,226
	Sí	12 (24,0%)	11 (36,7%)	
RCA	No	47 (94,0%)	24 (80,0%)	0,055
	Sí	3 (6,0%)	6 (20,0%)	
Estado injerto	Perdido	10 (20,0%)	13 (43,3%)	0,026
	Funcionante	40 (80,0%)	17 (57,7%)	

Tabla 23. Variables con relevancia estadística según el tipo de LIR.

Tenemos un 0% de valores perdidos en nuestra regresión, por tanto, los datos seleccionados para el análisis son el 100% de los datos (80 individuos).

Comenzamos con la aplicación de pasos para la realización de nuestro modelo de regresión. En la tabla de clasificación para el paso 0 de la regresión nos dice que sin ajustar el modelo obtenemos una predicción del 62,5%.

Tras aplicar los pasos necesarios observamos que el porcentaje global medio que es capaz de predecir nuestro modelo es del 72,5%, por tanto, se acepta el modelo. Siendo nuestra probabilidad de acierto en los que sí tienen LIR del 53,3% y del 88% en los que no.

	B	Sig.	Exp(B)	95% I.C. Exp(B)	
				Límite inferior	Límite superior
Días UCI donante	-0,203	,047	0,816	0,667	1,098
Volumen HTK global (ml)	0,000	,519	1,000	0,999	1,001
Volumen HTK Aorta (ml)	0,000	,820	1,000	0,999	1,002
Causa de muerte: ACV	0,009	,983	1,009	0,437	2,329
Tipo de preservación: HTK + UW	-1,214	,033	0,297	0,097	0,906

Tabla 24. Resultados de la regresión logística multivariante sobre la variable dependiente LIR.

Tras la realización de nuestro modelo de regresión logística obtenemos una única variable con $p < 0,05$ y donde el I.C. del 95% no incluye el valor 1. Es el uso combinado de las soluciones de preservación HTK y UW, actuando como factor protector (OR:0,297; IC95%:0,097-0,906; $p=0,033$). Podemos decir que con el uso combinado de ambas soluciones de preservación la probabilidad de desarrollar LIR (moderada o severa) es 3,37 (1/0,297) veces menor frente al uso único de HTK.

4.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

Para realizar el estudio de supervivencia el método de Kaplan-Meier. Cuando en la prueba Log Rank se obtiene un p-valor no significativo ($p > 0,05$), aceptamos con un 95% de confianza la hipótesis de que no hay diferencia estadísticamente significativa en el tiempo medio de supervivencia entre los diferentes tipos de preservación.

La supervivencia media del injerto fue claramente mayor a favor del grupo de uso combinado de soluciones de preservación ($7,28 \pm 0,41$ años frente $6,36 \pm 0,48$ años) con una diferencia estadística próxima a la significación ($p = 0,095$). En la supervivencia del paciente la tendencia favorable en el grupo HTK y UW se matizó, $7,35 \pm 0,42$ años frente $7,00 \pm 0,48$ años en grupo HTK ($p = 0,309$).

Variables	TIPO PRESERVACIÓN		
	HTK	HTK + UW	p
Supervivencia injerto (años \pm DE)	6,36 \pm 0,48	7,28 \pm 0,41	0,095
Supervivencia paciente (años \pm DE)	7,00 \pm 0,42	7,35 \pm 0,42	0,309

Tabla 25. Supervivencia media de injerto y paciente según el tipo de preservación.

Variables	TIPO PRESERVACIÓN		
	HTK	HTK + UW	p
Injertos perdidos	14	9	0,097
Pacientes perdidos	12	8	0,302

Tabla 26. Injertos y pacientes perdidos durante el seguimiento de 5 años según el tipo de preservación.

En relación con la supervivencia del injerto tras nuestro seguimiento debemos resaltar que los retrasplantes que tuvieron lugar en nuestra serie (2 en el grupo HTK y 1 en el UTK-UW) fueron realizados en los primeros días postrasplante (retrasplante precoz) y ninguno con carácter tardío. Estos casos han sido descritos en el apartado específico de retrasplante. En el grupo HTK se perdieron 14 injertos y en el grupo HTK-UW fueron 9 casos, con p valor próximo a la significación estadística ($p=0,097$). Los pacientes perdidos en grupo HTK fueron 12 y en el grupo con uso de dos soluciones de preservación un total de 8 ($p=0,302$).

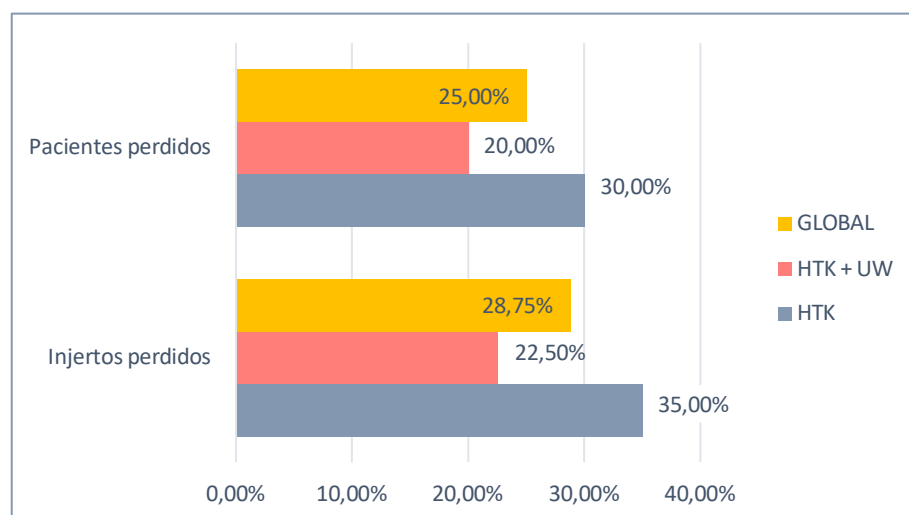


Figura 28. Porcentaje de injertos y pacientes perdidos en el seguimiento según el tipo de preservación y el número total.

En la Tabla 27 están recogidas las supervivencias de injerto y paciente (porcentajes) a 1, 3 y 5 años según tipo de preservación. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas tras aplicar el método de Kaplan-Meier. Las figuras 24 y 25 nos muestran las curvas de supervivencia hasta los 5 años. Las líneas de supervivencia del injerto comienzan a favor del grupo HTK pero se igualan

en el primer año y a partir de ese momento presenta el grupo HTK-UW mejores cifras. Sin embargo, la supervivencia del paciente necesita el transcurso de 3 años para que la ventaja del grupo de HTK desaparezca y a los 5 años sea menor (77,5% frente a 85%; $p=0,11$) respecto a HTK-UW.

Variables		TIPO PRESERVACIÓN		
		HTK	HTK + UW	Log Rank p
Injertos perdidos	1 año	3 (7,5%)	4 (10,0%)	0,21
	3 años	8 (20,0%)	7 (17,5%)	0,82
	5 años	11 (27,5%)	7 (17,5%)	0,23
Pacientes perdidos	1 año	1 (2,5%)	3 (7,5%)	0,51
	3 años	6 (15,0%)	6 (15,0%)	0,98
	5 años	9 (22,5%)	6 (15%)	0,11

Tabla 27. Número de injertos y pacientes perdidos a 1, 3 y 5 años según el tipo de preservación.

En la siguiente tabla recogemos las causas de muerte durante los 5 años de seguimiento de los pacientes trasplantados.

Causas de muerte	TIPO PRESERVACIÓN	
	HTK	HTK + UW
< 1 año posTH	1. FPI	1. Colangitis. 2. Hemoptisis. 3. IRA sobre IRC.
1 a 3 años posTH	2. Recidiva sistémica TNE. 3. Recidiva CHC. 4. IAM. 5. ACVA por meningioma. 6. Embolia grasa por fractura de fémur metastásica de CHC.	4. ACVA. 5. Recidiva CHC. 6. Cáncer pulmón metastásico.
1 a 5 años posTH	7. Tumor carcinoide metastásico. 8. Recidiva CHC. 9. Melanoma metastásico.	-----

Tabla 28. Causas de muerte tras el TH a 1, 3 y 5 años según el tipo de preservación.

Variables		TIPO PRESERVACIÓN		
		HTK	HTK + UW	Log Rank p
Supervivencia injerto	1 año	92,5%	90,0%	0,21
	3 años	80,0%	82,5%	0,82
	5 años	72,5%	82,5%	0,23
Supervivencia paciente	1 año	97,5%	92,5%	0,51
	3 años	85,0%	85,0%	0,98
	5 años	77,5%	85,0%	0,11

Tabla 29. Supervivencia del injerto y paciente a 1, 3 y 5 años según el tipo de preservación.

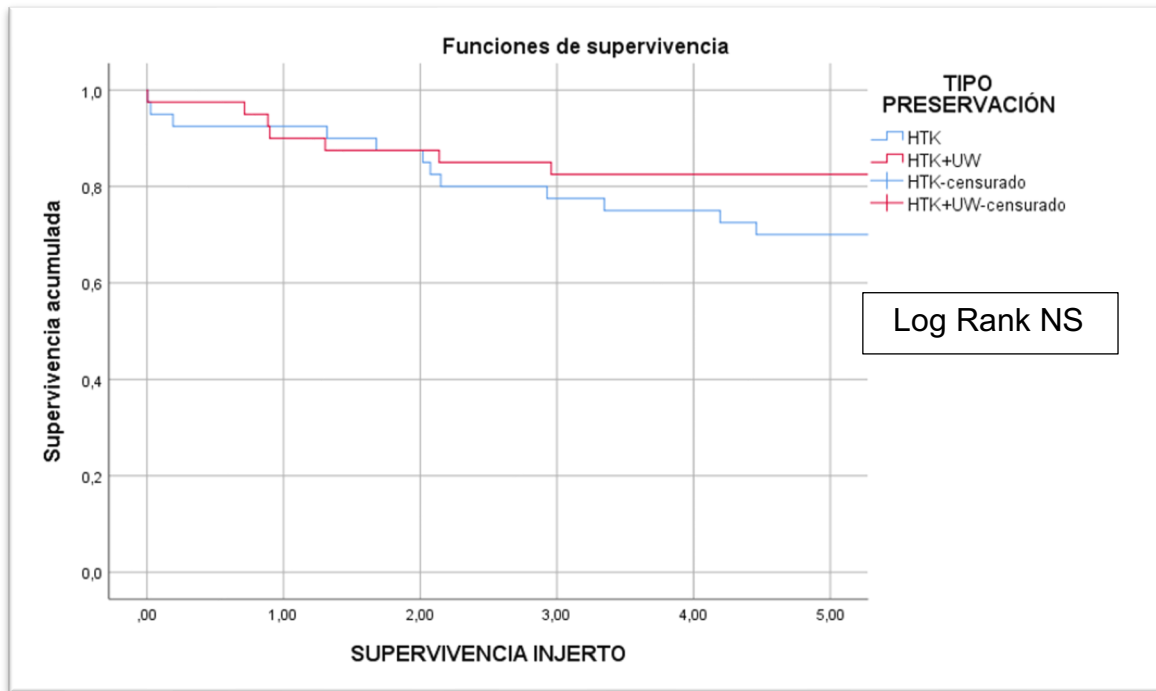


Figura 29. Supervivencia del injerto a 5 años según el tipo de preservación.

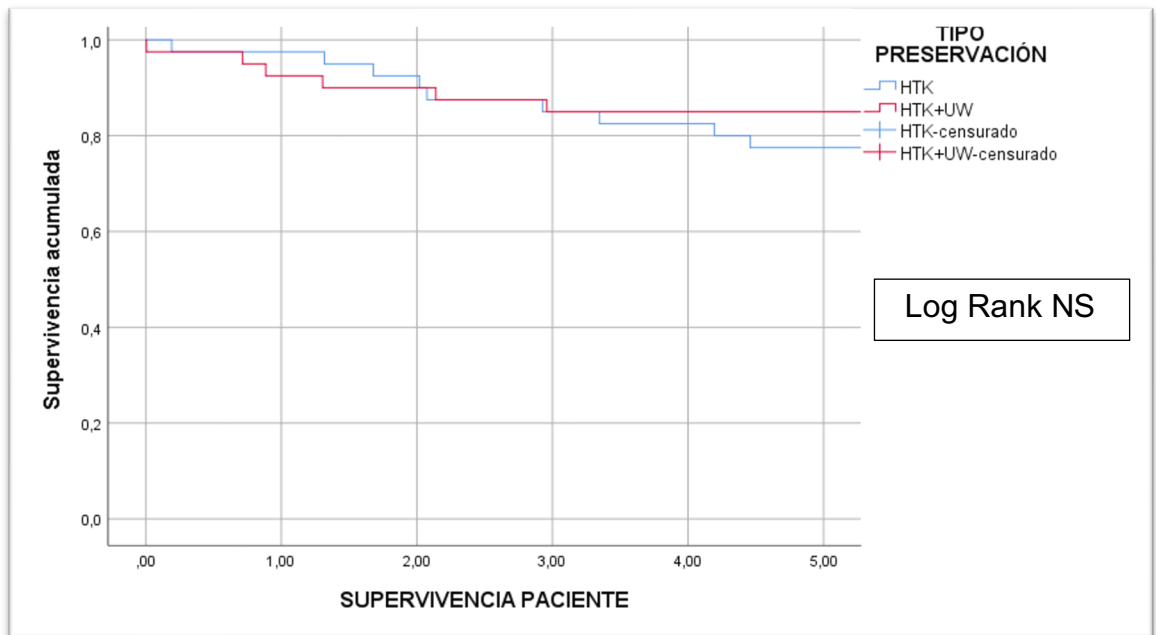


Figura 30. Supervivencia del paciente a 5 años según el tipo de preservación.







5. DISCUSIÓN





5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

5.1.1. ALEATORIZACIÓN DE LA MUESTRA.

El ensayo clínico aleatorizado (ECA) es el método más riguroso y válido para la evaluación de la efectividad de los tratamientos en medicina. La asignación aleatoria de la intervención controla el potencial sesgo de selección y permite crear grupos comparables en cuanto a las variables pronósticas determinantes de la respuesta a la intervención, sean éstas conocidas o desconocidas. De esta forma el ECA representa la forma más rigurosa de establecer una relación causal entre una intervención sanitaria y su efecto.

Para la consecución de los objetivos definidos en nuestro trabajo hemos desarrollado un estudio cuasiexperimental longitudinal prospectivo, donde nuestra muestra no fue aleatorizada en su totalidad. En nuestro planteamiento inicial del estudio desarrollamos la aleatorización de ambos grupos como quedó expuesta en nuestra publicación de los resultados preliminares con la mitad de la serie¹¹². Posteriormente no pudimos continuar la aleatorización diseñada por problemas de abastecimiento de la solución de preservación de Universidad de Wisconsin ya que el líquido de preservación disponible de forma habitual en nuestro centro hospitalario es HTK. Nos vimos obligados ante tal eventualidad en esta segunda etapa a asignar los casos en cada grupo dependiendo de la disponibilidad de solución de UW en ese momento, hasta disponer de 40 individuos en cada brazo. Por tanto, la no aleatorización de toda la muestra es una limitación de nuestro estudio ante un potencial sesgo de selección.

5.1.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Basándonos en estudios experimentales previos^{80,81}, asumiendo que al comparar en modelos animales un grupo con perfusión combinada HTK-UW con un grupo con perfusión única HTK, obtuvieron que el valor máximo postrasplante de ALT en el grupo HTK-UW fue 422 ± 186 mU/L/g con respecto a 735 ± 237 mU/L/g

en el grupo HTK. Si incluíamos 40 individuos en el grupo HTK-UW y 40 individuos en el grupo HTK, se podría conseguir una potencia del 99% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula $H_0: \mu_1 = \mu_2$ mediante una prueba T-Student bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5%,

Tras el análisis estadístico de nuestros datos obtuvimos que el valor máximo postrasplante de ALT en el grupo HTK-UW fue $688,65 \pm 723,23$ mU/L/g con respecto a $1052,65 \pm 982,80$ mU/L/g en el grupo HTK con $p = 0,102$.

Si hubiéramos tenido en cuenta la población de referencia que atendemos (dos millones y medio de habitantes) y el número de TH realizados anualmente (rango 42-58 casos, entre 2010-2020)⁹ en nuestro centro, el tamaño muestral necesario para detectar diferencias estadísticamente significativas si éstas existen ($p < 0,05$) implicaría un número total de 198 pacientes (99 casos en cada grupo). Para alcanzar dicho tamaño muestral nos exigiría un periodo de reclutamiento de pacientes, en un único centro, superior a 8 años unido a la dificultad para disponer de la solución de preservación de UW. Como alternativa se podría plantear un estudio multicéntrico aleatorizado que conllevaría el inconveniente de gestiones burocráticas. Ante dicha situación decidimos tomar como referencia el tamaño muestral estimado según los resultados bioquímicos postTH en estos estudios experimentales.

Para el análisis estadístico se realizó un estudio descriptivo de las variables, calculando las frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas y las medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Se incluyeron pruebas de normalidad de las variables cuantitativas para aplicar test paramétricos o no paramétricos para el contraste de hipótesis. La variable que usamos como factor para diferenciar dos grupos es el tipo de preservación: HTK o HTK más UW.

Se realizó estudio bivalente y posteriormente se aplicó un modelo de regresión logística multivariante en el que la variable dependiente fue la lesión isquemia-reperfusión (LIR) y las variables independientes fueron aquellas con significación estadística o una clara tendencia ($p < 0,15$).

Para el estudio de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y la prueba Log Rank.

5.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la lesión por isquemia-reperusión (LIR) en el trasplante hepático comparando dos grupos: uno con perfusión combinada del injerto hepático con dos soluciones de preservación, histidina-triptófano-ketoglutarato (HTK) y Universidad de Wisconsin (UW), frente a otro con perfusión única de HTK.

Para plantear nuestro estudio realizamos una revisión de la evidencia científica existente en el uso de las diferentes soluciones de preservación disponibles en el mercado y los resultados obtenidos en el trasplante hepático.

Desde el desarrollo por Belzer de la solución de UW en 1988⁵⁰ y su posterior implantación de forma extendida en el TH a finales de siglo XX, mejorando los resultados de la supervivencia del injerto y el paciente⁵⁵, se consideró durante décadas el “gold estándar” para la preservación en frío del injerto en el trasplante hepático⁵⁶. Sin embargo, a principios de este siglo se extendió ampliamente el uso de la solución de HTK en los injertos hepáticos⁵⁷, aunque inicialmente fue desarrollada para la preservación cardíaca en la década de los 70.

Posteriormente multitud de trabajos han analizado los resultados en el TH comparando el uso de diferentes soluciones de preservación frente a UW. Centrándonos en aquellos que comparan UW y HTK, los líquidos utilizados en nuestro estudio, destacamos por su repercusión clínica los siguientes:

- 2006: Mangus et al.⁶⁰ presentaron la primera gran serie unicéntrica estadounidense donde compara el uso de HTK frente a UW en el TH. No encontró diferencias en la disfunción precoz del injerto (DPI), fallo primario del injerto (FPI) y la supervivencia del paciente e injerto en el primer año del trasplante.
- 2009: Stewart et al.⁶⁸ analizaron los resultados de más de 17000 TH entre 2004 y 2008 en el registro de la United Network for Organ Sharing (UNOS) donde compararon el impacto del uso de HTK y UW en la conservación de los injertos hepáticos. Concluyeron que el uso de HTK en el TH era un factor de riesgo independiente para la pérdida del injerto, especialmente en donantes en asistolia, mayores de 70 años y con tiempos de isquemia

superiores a 8 horas. Ninguna de estas situaciones estaba presente en nuestras variables en el periodo del estudio: los donantes en asistolia eran criterio de exclusión, las medias de la edad de nuestros donantes fue $58,72 \pm 14,71$ años y del TIT de $282,65 \pm 110,41$ minutos.

- 2015: Adam⁶⁹ analiza en el Registro europeo de trasplante hepático la eficacia de los principales líquidos de preservación (UW, HTK, Celsior, IGL-1) utilizados en 42869 trasplantes realizados entre 2003 y 2012. Concluyó que HTK era un factor de riesgo independiente, aumentando la probabilidad de pérdida del injerto en un 10%.
- 2018: De Boer⁷³ analiza en el Registro europeo de trasplante hepático el efecto de la utilización de HTK y UW en la supervivencia del injerto a 30 días, 1, 3 y 5 años. En el análisis multivariable, la UW se asoció con un menor riesgo de pérdida del injerto a los 30 días (HR:0,762, IC95%:0.643-0.902; p=0,002) y al año (HR:0,835; IC95%:0,746-0.934; p=0,002). Cuando se ajustó por factores de riesgo, no se pudieron detectar diferencias en el resultado a largo plazo.

Ante esta variabilidad de resultados en el TH dependiendo de la solución de preservación utilizada, en 2006 Puhl et al.⁸⁰ plantean la hipótesis de que la baja densidad del HTK permitiría una mejor limpieza de las células sanguíneas en la microcirculación en la perfusión inicial del injerto y la posterior conservación con la solución ideal de UW ofrecería mejores resultados para el desarrollo de la lesión isquemia reperfusión y supervivencia del injerto y paciente. Su estudio en ratas concluyó que el uso combinado de solución HTK para el lavado inicial del injerto y su posterior almacenamiento en solución UW resultó ser un factor de protección a nivel funcional e histológico.

Olschewski et al.⁸¹ intentaron explicar el mecanismo por el que el lavado inicial con HTK y el almacenamiento con UW ofrecían mejores resultados en el trabajo de Puhl⁸⁰. La gravedad de la LIR está directamente relacionada con el grado de reperfusión microcirculatoria⁸², siendo ésta la principal ventaja de la baja viscosidad del HTK. Concluyeron que: 1. HTK mejoraba la microcirculación consiguiendo una recuperación acelerada de la función hepática. 2. La respuesta

leucocitaria y su interacción con el endotelio de las vénulas postsinusoidales fue menor en el grupo con perfusión única de UW. 3. El pico enzimático en el grupo de perfusión combinada fue menor que el resto, siendo el mayor el grupo de HTK. Por lo tanto, el uso combinado del lavado inicial con HTK y su posterior almacenamiento en UW es una opción segura y mejorada en comparación con el uso único de cada solución de preservación.

La LIR hepática es una entidad fisiopatológica compleja y multifactorial donde aún hay muchos aspectos que están por aclarar. En el TH la LIR tras el periodo de isquemia fría está relacionada con el FPI < 5% de los TH y con la DPI entre el 10-30% de los casos^{86,87}. Esto conlleva un aumento de la incidencia del rechazo inmunitario y favorece la pérdida del injerto⁸⁸.

En 1996 Abraham et al¹⁰⁷ definieron la biopsia hepática inmediatamente después de la reperfusión como “Time Zero Biopsy” (BTC) con una serie de características. Concluyeron que el edema hepatocelular es un buen predictor para el desarrollo de rechazo celular y por otro lado, la apoptosis, la hemorragia centrolobulillar y el edema hepatocelular son buenos predictores de fallo del injerto. Es en 2015 cuando Ali¹⁰⁹ actualiza esa definición de una forma precisa con cuatro categorías donde clasifica la severidad de la LIR en la BTC: nula, leve, moderada o severa. La LIR severa en la BTC, tras el análisis multivariante, se consideró un factor determinante independiente de la supervivencia del injerto a 1 año. Fue el mejor predictor de la pérdida del injerto a 1 año frente a la esteatosis hepática, DPI y pico de ALT en la primera semana, con un valor predictivo positivo del 45%.

A continuación, analizamos nuestros resultados en cada grupo de variables y la concordancia con la evidencia científica existente.

5.3. ANÁLISIS DE LA HOMOGENEIDAD DE LOS GRUPOS.

5.3.1. VARIABLES DEL DONANTE.

En relación con las variables del donante: edad, IMC, días de ingreso en UCI, valores de GOT, GPT, bilirrubina total, volumen de HTK utilizado, sexo, causa de muerte y grado de esteatosis hepática, las muestras no presentaron diferencias significativas como mostramos en los resultados.

5.3.2. VARIABLES RECEPTOR - PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.

Respecto a las variables del receptor: edad, IMC, MELD, sexo, indicación de trasplante y tiempos de isquemia, ambos grupos fueron comparables estadísticamente.

5.4. ANÁLISIS DE LAS PRINCIPALES VARIABLES DEL ESTUDIO.

5.4.1. Análisis de variables del donante.

La edad media de los donantes fue del $56,92 \pm 16,18$ años en grupo HTK y $60,52 \pm 13,04$ años en grupo HTK y UW con $p = 0,376$. La principal causa de muerte del donante fue el ACV tanto en el grupo con uso de solución de preservación única como combinada, con un 77.5% y 75%, respectivamente ($p=0,95$). Estas cifras concuerdan con los datos del Registro español de trasplante hepático (RETH)⁹: donde alrededor del 45% de los donantes pertenecían al grupo más numeroso, entre 55 y 74 años (periodo 2017-22) y la principal causa fue el ACV (60-70%; 2006-22).

En relación con el volumen de solución preservación (HTK) utilizada la media del volumen total fue de 6575 ml (grupo HTK) y 6800 ml (grupo HTK y UW); $p=0,429$. De este volumen, dos tercios se infundían por vía arterial (Aorta) y el tercio restante vía venosa (Porta). En nuestro protocolo hospitalario de trasplante hepático se recoge que habitualmente se perfundirá por vía arterial entre 2 o 4 litros y vía portal 1 o 2 litros de solución preservación. En ficha técnica de ambos líquidos recomiendan el lavado aórtico con un volumen entre 2 y 4 litros y posteriormente “infusión ex vivo” a través de porta de 1 o 1,2 litros. Este aumento de las medias de volúmenes que aparecen en nuestros resultados se debe a la valoración subjetiva del líquido obtenido a través de la cánula de la vena cava inferior infrarrenal, buscando que no exista tinción hemática en el mismo. Los estudios de las grandes series europeas y estadounidenses no especifican los volúmenes utilizados^{69,73}.

Un factor importante de los líquidos de preservación es el coste. El trabajo de Mangus⁶⁰ sí especifica el volumen usado y gastos por el uso de los líquidos de preservación: UW (media de 3200 ± 1400 ml) y HTK (media de 3800 ± 1000 ml). En este estudio el precio de 1 litro de HTK era de 150 dólares y 1 litro de UW 310 dólares, lo que suponía un ahorro de 422 dólares por paciente. Según la información facilitada desde el servicio de Farmacia de nuestro centro el importe en el HURM de una bolsa de 1 litro de HTK es de 126,36 euros y la de UW asciende a 141,44 euros. Si usáramos en nuestra práctica habitual la solución “gold estándar” (UW) supondría un coste global medio de 1230 euros por paciente. Con el uso combinado de HTK y UW, según el protocolo de nuestro estudio, el importe se reduciría a 1128 euros. Representa una diferencia de 102 euros por paciente. En un centro hospitalario donde se realice una media de 50 TH/año la diferencia de gasto atribuible a los líquidos de preservación sería de 5100 euros.

5.4.2. Análisis del receptor.

En las características del receptor, la edad media \pm DE fue en el grupo HTK de $58,20 \pm 6,58$ años y en el grupo de HTK + UW $56,50 \pm 8,09$ años ($p=0,421$). El sexo predominante fue el masculino en ambos grupos con un 77,50%. Estos valores coinciden con los datos del RETH⁹ en el periodo cuando se realizó el

reclutamiento de nuestros pacientes: sexo y edad del receptor. Entre 2014 y 2019 alrededor del 50% de los receptores tenían una media de edad menor de 60 años. Si analizamos los últimos años con la expansión de criterios para indicación de TH, el grupo más frecuente con un 45,7% del total fueron los > 60 años.

El MELD, representado por la media, fue ligeramente inferior en el grupo HTK: 14,43 frente a 15,98 puntos en grupo combinado ($p=0,261$). Esta diferencia puede estar justificada por la optimización clínico-analítica de la función hepática desde la inclusión en lista de espera hasta el día de trasplante en un mayor número de casos en el grupo HTK.

Como indicaciones principales para el TH se encontraron el CHC, cirrosis hepática por VHC y por alcohol. La suma de las tres suponía el 75% en perfusión única y el 77,5% en la combinada. De ellas, las más frecuente en ambos grupos fue el CHC (30% en grupo HTK y 35% en HTK-UW). Entre 2014-2019 en España⁹ la indicación principal de TH por hepatocarcinoma suponía el 37% y la cirrosis hepática por VHC y alcohol más del 45% de los casos.

5.4.3. Análisis del procedimiento quirúrgico.

Las medias de los tiempos de isquemia totales de nuestra serie fueron: $381,75 \pm 117,97$ minutos en el grupo HTK y $383,55 \pm 103,79$ minutos en el grupo combinado. Estos tiempos fueron inferiores a los recogidos en el RETH^{69,73}, donde el TIT medio fue superior a 450 minutos en ambos trabajos. Podemos justificar esta reducción de tiempos superior a 60 minutos por la gestión territorial en nuestra comunidad autónoma, que intenta acortar las distancias en los desplazamientos, junto a la experiencia de los equipos de trasplante para optimizar la coordinación de los diferentes profesionales de este procedimiento complejo multidisciplinar.

5.4.4. Análisis de variables en postoperatorio.

5.4.4.1. Valores bioquímicos.

El pico enzimático de GOT y GPT en la primera semana tras el TH fue mayor en grupo de HTK: media de GOT de 1434,32 UL frente a 1021,55 U/L y de GPT 1052,65 U/L frente a 688,65 U/L. Aunque no alcanzó significación estadística, sí tuvo tendencia a ello ($p < 0,15$). En nuestra publicación¹¹² donde analizamos los 40 primeros casos, tanto el valor máximo de GOT y GPT fue menor en grupo de HTK y UW con $p < 0,05$.

Esta situación podría ser explicada por los trabajos experimentales de Puhl y Olschewski^{80,81}. La liberación de enzimas hepáticas está relacionada con la desintegración de la membrana celular del hepatocito. Las ventajas de la baja viscosidad de HTK reside en el mejor lavado de los componentes sanguíneos en el territorio vascular, de tal manera que la posterior preservación en frío de los injertos a medio y largo plazo es optimizada con UW; considerada la solución de preservación ideal debido a sus características⁵⁶. Esta mejor preservación hepática conllevaría una precoz recuperación de la función hepática por lo que la citólisis hepática sería menor. Puhl et al.⁸⁰ pudieron medir en ratas esta respuesta mediante la producción de flujo biliar ($\mu\text{l}/\text{mg}$) a los 60 minutos postreperfusión. Siendo el peor resultado con HTK respecto al resto de grupos.

Los valores de bilirrubina total e INR al séptimo día posoperatorio no presentaron diferencias estadísticamente significativas y nos permitieron calcular los pacientes que desarrollaron DPI según Olthoff et al.²⁵. Los valores máximos de creatinina en el postoperatorio no mostraron diferencias entre los grupos. Su alteración mantenida podría justificar a largo plazo la morbimortalidad del paciente^{113,114}.

5.4.4.2. Complicaciones.

Lesión isquemia-reperfusión (LIR).

El objetivo principal de nuestro estudio es la evaluación de la LIR entre ambos grupos comparando las diferentes soluciones de preservación. En el análisis estadístico de contrastes de hipótesis la LIR no presentó diferencias estadísticamente significativas ($p=0,20$) si utilizamos la clasificación de Ali et al.¹⁰⁹ con cuatro grados de severidad: nula, leve, moderada y severa. Sin embargo, al recodificar esta variable en dicotómica (LIR2), el valor que agrupaba los casos de mayor severidad (moderados y severos según Ali et al.¹⁰⁹) supone el 47,5% en el grupo con HTK frente al 27,5% en la combinación de HTK y UW con un valor cercano a la significación ($p=0,07$). A su vez aplicamos el modelo de regresión logística multivariante para LIR (dicotómica) como variable dependiente y concluimos que la única variable que presentaba significación estadística era el tipo de solución de preservación utilizada. El uso combinado de las soluciones de preservación HTK y UW, actúa como factor protector (OR:0,297; IC95%:0,097-0,906; $p=0,033$). La probabilidad de desarrollar LIR (moderada o severa) es 3,37 veces menor frente al uso único de HTK.

Estos datos van en sintonía con el trabajo que publicaron Olschewski et al.⁸¹ sobre trasplante hepático en ratas para explicar los mejores resultados del uso combinado de HTK y posterior almacenamiento en UW, como publicó Puhl⁸⁰ dos años antes. La baja viscosidad de HTK es la mayor ventaja para mejorar la microcirculación. Identificaron que la tasa de perfusión sinusoidal mediante inmunofluorescencia era mayor. Por otro lado, la acumulación de neutrófilos en sinusoides y la adhesión de leucocitos en vénulas fue menor. La presencia de ambas contribuye a dificultar el flujo sinusoidal en la microcirculación hepática⁸² y son factores de riesgo claves en la fase temprana de la LIR⁹³. La formación de bilis a los 60 minutos de la reperfusión fue mayor en grupo HTK y UW¹¹⁵, fisiológicamente la producción en los canalículos biliares del transporte activo oxígeno dependiente de ácidos biliares y otros solutos¹¹⁵. La mejora de la microcirculación acelera después del trasplante la resucitación de la función celular con una secreción biliar con composición equilibrada de sales⁸¹.

Como en múltiples trabajos⁷⁶ la preservación de injertos hepáticos para tiempos de isquemia fría >12 horas es más efectiva con UW frente a HTK. En nuestro estudio, puede tener menor trascendencia dado que los tiempos de isquemia son muy inferiores al límite de 12 horas.

A diferencia de Ali et al.¹⁰⁹, nuestro estudio no confirmó que los pacientes con LIR severa según la BTC se asociaban a pérdida precoz del injerto y podrían beneficiarse de identificar estos pacientes para ofertarles el retrasplante ya que el 50% de ellos lo requirieron en el primer año; o bien, terapias para su tratamiento desde el postoperatorio temprano. La clasificación de severidad en LIR según Ali presenta la limitación de la subjetividad del anatomopatólogo dado que es un método semicuantitativo. En su estudio las discrepancias entre los dos patólogos se dieron en un pequeño número de casos entre grados leve y moderados. Sosa et al.¹⁰³ publicaron el mayor estudio unicéntrico que examina la correlación entre hallazgos histológicos de la LIR y los resultados en el TH. Demostraron que la mayor severidad de la LIR en el estudio histológico de la biopsia tras la reperusión portal se asoció con peores resultados del injerto a corto plazo, incluidas tasas más altas de DPI y mortalidad a los 6 meses.

Fallo primario del injerto (FPI).

El fallo primario del injerto tuvo lugar en un caso (2,5%) en cada uno de los grupos, uno presentó exitus en grupo HTK y el otro permanece vivo tras el retrasplante. En ambos casos la LIR que presentaron fue severa. Ali et al¹⁰⁹ identifica en su serie que la LIR severa está asociada con el FPI en 9,1% frente al resto de grupos (0-0,9%) con $p=0,003$. En nuestra serie, el porcentaje de FPI de los pacientes con LIR severa es del 28,6%.

Disfunción precoz del injerto (DPI).

La DPI, siguiendo los criterios de Olthoff et al.²⁵, es la única variable que ha presentado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos

comparados a favor del uso combinado de soluciones (40% vs 17,5%; $p = 0,03$). El uso de HTK y UW es un factor protector para el desarrollo de DPI (OR: 0,343; IC 95%:0,120-0,98; $p:0,046$). En el grupo HTK la incidencia de DPI es ligeramente superior a la descrita en la literatura²⁴, entre el 19 y 36,25 %.

El valor máximo de GOT o GPT >2000 U/L fue el factor presente en mayor número de casos para el diagnóstico de DPI. Esto podría justificarse con los resultados experimentales de Puhl y Olschewski^{80,81}, donde los valores de transaminasas más elevados estaban presentes en el grupo con perfusión única con HTK. Concluyeron que HTK más UW mejoraba la microcirculación consiguiendo una recuperación acelerada de la función hepática.

De los 30 pacientes con LIR moderada-severa, 11 casos (36,7%) desarrollaron DPI frente al 24,0% del grupo con LIR nula o leve ($p=0,23$). Analizando esos 11 casos con DPI y LIR de mayor severidad: 9 casos (81,9%) fueron perfundidos únicamente con HTK y en 2 con combinación de ambas (18,1%). Estos datos concuerdan con los resultados del trabajo de Ali et al.¹⁰⁹, donde la LIR moderada y severa presentaban DPI en el 31,8% y 54,5%, respectivamente. Sin embargo, Ito et al.¹⁰¹ plantearon la hipótesis de que la LIR por sí solo no es factor para el desarrollo de DPI, debe asociarse a otros factores como son el TIF y la esteatosis macrovesicular $\geq 20\%$.

Si bien la DPI nos indica un retraso en la recuperación de la función hepática no encontramos una relación con complicaciones clínicas a corto, medio o largo plazo en nuestra serie. Pareja et al.²⁴ con su sistema de puntuación para valorar la gravedad de la DPI determinaron que era un factor predictor de supervivencia de injerto y paciente a un año.

Rechazo celular agudo.

El rechazo celular agudo (RCA) no presentó diferencias significativas entre ambos grupos: 12,5% en el grupo HTK y 10% en el grupo HTK-UW con $p=0,72$. Una de las críticas que se pueden plantear es que el diagnóstico de RCA se realizó mediante datos clínicos y analíticos junto a una buena respuesta al choque esteroideo y la optimización de inmunosupresión; sin ser imprescindible la

confirmación histopatológica. Esto podría llevar a pensar en un sobrediagnóstico de la entidad, sin embargo, los porcentajes se encuentran dentro de los estándares de la bibliografía¹¹⁶.

Cuando la variable LIR fue recodificada en dicotómica (nula o leve frente a moderada o severa) el rechazo celular adquirió una diferencia cercana a la significación estadística entre ambos grupos ($p=0,055$). El 20% de las LIR moderadas o severas presentaron RCA frente al 6% del grupo LIR nula o leve. Existe la teoría de que el daño inevitable causado al injerto por la LIR en el TH puede provocar una inflamación grave y desencadenar una activación temprana de la respuesta inmune innata mediada por las células T, que potencialmente empeoran la cascada del RCA¹¹⁷.

Reintervención en primeros noventa días postrasplante.

Se encontraron 3 casos en grupo HTK y 4 casos en grupo HTK y UW ($p = 0,81$). Los casos secundarios a trombosis de arteria hepática y FPI se valoran en el apartado específico. Los otros tres pacientes reintervenidos no presentaron una clara relación causal con el tipo de preservación: perforación de colon secundaria a isquemia, hemoperitoneo y estenosis biliar por drenaje de Kehr disfuncionante.

Retrasplante.

El retrasplante se realizó en tres ocasiones en el posoperatorio inmediato. Dos de ellas se produjeron en el grupo con perfusión única de HTK, ambas por TAH y en el grupo HTK - UW se llevó a cabo como tratamiento del FPI. Ali et al.¹⁰⁹ concluyeron que las LIR severas en la BTC se asociaban a una pérdida precoz del injerto, en el primer año tras el trasplante, y podrían beneficiarse de identificarlos para ofertarles el retrasplante. Este escenario no es el que afecta nuestros casos ya que su indicación es con carácter muy precoz, en primeros días postrasplante.

Complicaciones arteriales.

La complicación arterial (CA) se manifestó de forma exclusiva mediante trombosis de la arteria hepática (TAH). En el grupo de perfusión única con HTK hubo dos casos de TAH (5%), ambas con LIR severa, y en el grupo de perfusión combinada sólo uno (2,5%), con LIR leve ($p = 0,63$). La relación entre LIR severa y TAH con HTK podemos justificarla con la peor conservación de la microcirculación como resalta Olschewski⁸¹ en su trabajo. Encuentra que los injertos con HTK más UW presentan una menor respuesta leucocitaria e interacción con el endotelio de las vénulas postsinusoidales. El caso presente con HTK y UW estuvo asociado a una LIR leve, con una probable etiología de carácter técnico. Con una nueva anastomosis arterial en las primeras 12 horas se solventó esta complicación y el paciente a largo plazo no desarrolló complicaciones biliares, como podían esperarse ante la alteración de la vascularización hepática temporal.

Complicaciones biliares.

Las complicaciones biliares se manifestaron exclusivamente como estenosis anastomótica (EA). Seis casos (15%) en el grupo HTK y en 4 pacientes (10%) en el grupo HTK – UW; $p = 0,50$. En la literatura, Moench y Otto⁸³ no encontraron diferencias en las complicaciones biliares en la eficacia de HTK o UW a la hora preservar el árbol biliar. Canelo et al.⁸⁴ sí mostraron un beneficio del almacenamiento en HTK de los hígados con una reducción significativa de las lesiones biliares de origen isquémico. En resumen, podemos concluir que el tipo de preservación no tiene una relación con la aparición de complicaciones biliares en nuestro estudio.

5.4.5. Supervivencia.

5.4.5.1. Supervivencia del injerto.

La supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años entre ambos grupos no presentó diferencias significativas. En el grupo HTK fue de 92.5%, 80%, 72.5% y en HTK-UW de 90%, 82.5%, 82.5%, respectivamente.

Los trasplantes tuvieron lugar en el posoperatorio precoz como hemos descrito en el apartado correspondiente. Es por ello, que nuestros resultados contrastan con Ali¹⁰⁹ donde concluye que la LIR severa en la BTC se consideró un factor determinante independiente de la supervivencia del injerto a 1 año. Esta idea es defendida por Sosa et al.¹⁰³ en el mayor estudio unicéntrico que examinaron la correlación entre hallazgos histológicos de la LIR y los resultados en el TH. Demostraron que la mayor severidad de la LIR en el estudio histológico de la biopsia tras la reperfusión portal se asoció con peores resultados del injerto a corto plazo, incluidas tasas más altas de DPI y mortalidad a los 6 meses.

5.4.5.2. Supervivencia del paciente.

La supervivencia del paciente a 1, 3 y 5 años entre ambos grupos no presentó diferencias significativas. En el grupo HTK fue de 97.5%, 85%, 72.5% y en HTK-UW de 92.5%, 85%, 85%, respectivamente.

Tal y como hemos analizado las causas de muerte en el apartado de “Resultados”, son de índole oncológica por recidiva y tumores de novo o cardiovascular. Estas etiologías, según la evidencia científica existente, no están relacionadas con el tipo de líquido de preservación utilizado. Nuestros datos no concuerdan con los publicados por Adam et al.¹⁶, donde los TH con HTK presentaban un 63% de supervivencia a 5 años y concluían que HTK era un factor de riesgo independiente para la pérdida del injerto, aumentando la probabilidad en un 10%.

Nuestra experiencia sugiere que el tipo de solución de preservación utilizada influirá en el desarrollo de la LIR moderada o severa, que a su vez implicará el desarrollo de una probable DPI pero que a largo plazo no trascenderá en la supervivencia del injerto y paciente.







6. CONCLUSIONES





6.1. CONCLUSIONES

1. La perfusión combinada del injerto hepático mediante lavado inicial con HTK y el posterior almacenamiento en frío con solución de Wisconsin (UW) se asocia con una lesión de isquemia-reperfusión de menor severidad respecto a la perfusión única con HTK.
2. No existieron diferencias en el desarrollo de fallo primario del injerto entre ambos grupos.
3. El uso combinado de solución HTK y Wisconsin en la perfusión del injerto hepático se asoció con una menor incidencia de disfunción precoz del injerto.
4. No existieron diferencias en la necesidad de retrasplante o desarrollo de complicaciones arteriales y biliares entre ambos grupos.
5. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la supervivencia del injerto y paciente a 1, 3 y 5 años.







7. BIBLIOGRAFÍA





1. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR, et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:659-76.
2. Parke WW, Michels NA, Ghosh GM. Blood supply of the common bile duct. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:47-55.
3. Starzl TE, Marchioro TL, Brittain RS, Holmes JH, Waddell WR. Problems in renal homotransplantation. *JAMA.* 1964;187(10):734-40.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation--June 20-23, 1983. *Hepatology.* 1984;4(1):107-10.
5. Starzl TE, Todo S, Tzakis AG, Gordon RD, Makowka L, Stieber A, et al. Liver Transplantation: An Unfinished Product. *Transplant Proc.* 1989;21(1):2197-200.
6. Starzl TE, Fung JJ. Transplantation. *JAMA.* 1990;263(19):2686-7.
7. Todo S, Fung JJ, Demetris AJ, Jain A, Venkataramanan R, Starzl TE, et al. Early trials with FK 506 as primary treatment in liver transplantation the first liver transplant under FK506. *Transplant Proc.* 1990;22(1):13-6.
8. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de actividad de donación y trasplante España 2023 [Internet]. Madrid; 2024. <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2024/03/ACTIVIDAD-DE-DONACION-Y-TRASPLANTE-ESPANA-2023.pdf>.
9. Organización Nacional de Trasplantes. Registro Español de Trasplante Hepático: Memoria de Resultados 2022 [Internet]. Madrid; 2022. Disponible en: https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/11/MEMORIA-RETH-2022_GENERAL.pdf.
10. De La Mata M, Cuende N, Huet J, Bernardos A, Ferrón JA, Santoyo J, et al. Model for end-stage liver disease score-based allocation of donors for liver transplantation: A Spanish multicenter experience. *Transplantation.* 2006 Dec;82(11):1429-35.
11. Vodkin I, Kuo A. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *Clinics in Liver Disease.* 2017;21:289-301.
12. Kootstra G, Kievit JK, Heineman E, Kootstra G. The non heart-beating donor. *Br Med Bull.* 1997;53(4):844-53.

13. Organización Nacional de Trasplantes. Donación en asistolia en España: Situación actual y recomendaciones. Documento de consenso nacional [Internet]. Madrid; 2012. Disponible en: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Doc-de-Consenso-Nacional-sobre-Donacion-en-Asistolia.-Ano-2012.pdf>.
14. Pitarch Martínez M, Sánchez Pérez B, León Díaz FJ, Fernández Aguilar JL, Pérez Daga JA, Montiel Casado MC, et al. Donation after cardiac death in liver transplantation: an additional source of organs with similar results to donation after brain death. *Transplant Proc.* 2019;51(1):4-8.
15. Rodríguez-Perálvarez M, Gómez-Bravo MÁ, Sánchez-Antolín G, De La Rosa G, Bilbao I, Colmenero J. Expanding indications of liver transplantation in Spain: Consensus statement and recommendations by the Spanish Society of Liver Transplantation. *Transplantation.* 2021 Mar;105(3):602-7.
16. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):35-43.
17. Goldaracena N, Gorgen A, Sapisochin G. Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Liver Transplantation.* 2018 Feb;24(2):294-303.
18. Toso C, Pinto Marques H, Andres A, Castro Sousa F, Adam R, Kalil A, et al. Liver transplantation for colorectal liver metastasis: Survival without recurrence can be achieved. *Liver Transplantation.* 2017;23:1073-6.
19. Strasberg SM. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1994 Oct;20(4):829-38.
20. Gonzalez FX, Rimola A, Grande L, et al. Predictive factors of early graft function in human liver transplantation. *Hepatology.* 1994 Sep;20(3):565-73.
21. Sanchez-Urdazpal L et al. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1992;16:42-53.
22. Mor E, Schwartz ME, Sheiner PA et al. Prolonged preservation in University of Wisconsin solution associated with hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1993;56:1399-402.

23. Zhou J, Chen J, Wei Q, Saeb-Parsy K, Xu X. The role of ischemia/reperfusion injury in early hepatic allograft dysfunction. *Liver Transplantation*. 2020;26(8):1034-48.
24. Pareja E, Cortes M, Hervás D, Mir J, Valdivieso A, Castell J V, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transplantation*. 2015 Jan;21(1):38-46.
25. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transplantation*. 2010 Aug;16(8):943-9.
26. Verdonk RC, Buis C, Porte RJ, Haagsma EB. et al. Biliary complications after liver transplantation: a review. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2006;243:89-101.
27. Lladó L, Fabregas J, Ramos E, et al. Papel de la cirugía en el manejo de las complicaciones biliares tras el trasplante hepático. *Cir Esp*. 2010 Jun;87(6):364-71.
28. Magro B, Tacelli M, Mazzola A, Conti F, Celsa F. Biliary complications after liver transplantation: current perspectives and future strategies. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2022 Jan;10(1):76-92.
29. Lladó L, Fabregat J, Ramos E, Baliellas C, Torras J, Rafecas A. Complicaciones biliares tras el trasplante hepático. *Cir Esp*. 2012;90(1):4-10.
30. Busquets J et al. Liver transplantation across Rh blood group barriers increases the risk of biliary complications. *J Gastrointest Surg*. 2007 Apr;11(4):458-63.
31. Busquets J, Figueras J, Serrano T, Torras J, Ramos E, Rafecas A, et al. Postreperfusion biopsies are useful in predicting complications after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2001;7(5):432-5.
32. Cursio R, Gugenheim J. Ischemia-Reperfusion Injury and Ischemic-Type Biliary Lesions following Liver Transplantation. *J Transplant*. 2012:1-17.
33. Pasha SF, Harrison E, Das A et al. Endoscopic treatment of anastomotic biliary strictures after deceased donor liver transplantation: outcomes after maximal stent therapy. *Gastrointest Endosc*. 2007 Jul;66(1):44-51.

34. Zoepf T, Maldonado-López EJ, Hilgard P, Malago M, Broelsch CE, Treichel U, Gerjen G. Balloon dilatation vs. balloon dilatation plus bile duct endoprotheses for treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006 Jan;12(1):88-94.
35. Vandembroucke F, Plasse M, Dagenais M, Lapointe R, Letourneau R, Roy A. Treatment of post liver transplantation bile duct stricture with self-expandable metallic stent. *HPB(Oxford).* 2006;8(3):202-5.
36. Davidson BR, Rai R, Nandy A, Doctor N, Burroughs A, Rolles K. Results of choledochojejunostomy in the treatment of biliary complications after liver transplantation in the era of nonsurgical therapies. *Liver Transpl.* 2000 Mar;6(2):201-6.
37. Mourad MM, Algarni A, Liossis C, Bramhall SR. Etiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6159-69.
38. Durán M, Calleja R, Hann A, Clarke G, Ciria R, Nutu A, Sanabria-Mateos R, Ayllón MD, López Cillero P, Briceño J, Thamara M, Perera PR. Machine perfusion and the prevention of ischemic type biliary lesions following liver transplant: ¿What is the evidence? *World J Gastroenterol.* 2023 May;29(20):3066-83.
39. Feltracco P, Barbieri S, Cillo U, Zanusi G, Senzolo M, Ori C. Perioperative thrombotic complications in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2015 Jul;14(21):8004-13.
40. Lui SK, García CR, Mei X, Gedaly R. Re-transplantation for hepatic artery thrombosis: a national perspective. *World J Surg.* 2018;42:3357-63.
41. Herrero A, Souche R, Joly E, Boisset G, Habibeh H, et al. Early Hepatic Artery Thrombosis After Liver Transplantation: What is the Impact of the Arterial Reconstruction Type? *World J Surg.* 2017 Aug;41(8):2101-10.
42. De Pietri L, Montalti R, Nicolini D, Troisi RI, Mocchegagiani F, Vicarelli M. Perioperative thromboprophylaxis in liver transplant patients. *World J Gastroenterol.* 2018;24:2931-48.
43. Craig EV, Heller MT. Complications of liver transplant. *Abdom Radiol.* 2021 Jan;46(1):43-67.

44. Bekker J, Ploem S, De Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant.* 2009;9:746-57.
45. Alconchel F, Martínez-Insfran LA, Cascales-Campos PA, Febrero B. Impact of Hepatic Artery Thrombosis on the Success of a Liver Transplant Because of Hepatocellular Carcinoma. *Transplant Proc.* 2020 Mar;52(2):559-61.
46. Zhang H, Qian S, Liu R, Yuan W, Wang JH. Interventional treatment for hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol.* 2017 Aug;28(8):1116-22.
47. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transplantation. Initial perfusion and 30 hours ice storage. *Lancet.* 1969 Dec;2(7632):1219-22.
48. Belzer FO, Ashby BS, Dunphy JE. 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet.* 1967 Sep;2(7515):536-8.
49. Dreikorn K, Horsch R, Röhl L. 48 to 96 hour preservation of canine kidneys by initial perfusion and hypothermic storage using Euro-Collins solution. *Eur Urol.* 1980;6(4):221-4.
50. Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation.* 1988;45(4):673-6.
51. Downes G, Hoffman R, Huang J, Belzer FO. Mechanism of action of washout solutions for kidney preservation. *Transplantation.* 1973 Jul;16(1):46-53.
52. Lie TS. Significance of alkaline preservation solutions in liver transplantation. *Transplantation Proc.* 1984;16:134.
53. Fuller BJ, Lunec J, Healing G, Simpkin S, Green CJ. Reduction of susceptibility to lipid peroxidation by desferroxamine in rabbit kidneys subjected to 24 hour cold ischemia and preservation. *Transplantation.* 1987;43:604.
54. Hoffman RM, Southard JH, Lutz M, Mackety A, Belzer FO. 72 hour preservation of dog kidneys using a purely synthetic perfusate containing hydroxyethyl starch. *Arch Surg.* 1983;118(8):919-21.
55. Porte RJ, Ploeg RJ, Hansen B, Van Bockel JH, Thorogood J, Persijn GG, Hermans J, Terpstra OT. Long-term graft survival after liver transplantation in

- the UW era: late effects of cold ischemia and primary dysfunction. European Multicentre Study Group. *Transpl Int.* 1998;11(1):164-7.
56. Stewart ZA. UW solution: Still the “gold standard” for liver transplantation. *Am J Transplant.* 2015;15(2):295-6.
 57. Erhard J, Lange R, Scherer R, Kox WJ, Bretschneider HJ, Gebhard MM, Eigler FW. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solution versus University of Wisconsin (UW) solution for organ preservation in human liver transplantation. A prospective, randomized study. *Transpl Int.* 1994 May;7(3):177-81.
 58. Wildhirt SM, Weis M, Schulze C, Conrad N, Rieder G, Enders G, Ihnken K, Von Scheidt W, Reichart B. Effects of Celsior and University of Wisconsin preservation solutions on hemodynamics and endothelial function after cardiac transplantation in humans: a single-center, prospective, randomized trial. *Transpl Int.* 2000;13(1):203-11.
 59. Cobo JL, Del Río F. Preservación de órganos. *Med Intensiva.* 2009 Aug;33(6):282-92.
 60. Mangus RS, Tector AJ, Agarwal A, Vianna R, Murdock P, Fridell JA. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution (HTK) and University of Wisconsin solution (UW) in adult liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006 Feb;12(2):226-30.
 61. Feng L, Zhao N, Yao X, Sun X, Du L, Diao X, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution vs. University of Wisconsin solution for liver transplantation: A systematic review. *Liver Transpl.* 2007 Aug;13(8):1125-36.
 62. Buis CI, VRV der JE et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: radiological features and risk factors for early vs Late presentation. *Liver Transp.* 2007 May;13(5):708-18.
 63. Pirenne J, Van Gelder J, Coosemans W, et al. Type of donor aortic preservation solution and not cold ischemia time is a major determinant of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001 Jun;7(6):540-5.
 64. O’Callaghan JM, Morgan RD, Knight SR, Morris PJ. The effect of preservation solutions for storage of liver allografts on transplant outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery.* 2014 Jul; 260(1):46-55.

65. Lopez-Andujar R, Deusa S, Montalvá E, San Juan F, Moya A, Pareja E, et al. Comparative prospective study of two liver graft preservation solutions: University of Wisconsin and Celsior. *Liver Transplantation*. 2009 Dec;15(12):1709-17.
66. Nardo B, Bertelli R, Montalti R, Beltempo P, Puviani L, Pacilè V, et al. Preliminary results of a clinical randomized study comparing Celsior and HTK solutions in liver preservation for transplantation. *Transplantation Proc*. 2005 Jan-Feb;37(1):320-2.
67. Donde´ ro F, Paugam-Burtz C, Danjou F, Stocco J, Durand F, Belghiti J. A randomized study comparing IGL-1 to the University of Wisconsin preservation solution in liver transplantation. *Ann Transplant*. 2010 Oct-Dec;15(4):7-14.
68. Stewart ZA, Cameron AM, Singer AL, Montgomery RA, Segev DL. Histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) is associated with reduced graft survival in deceased donor livers, especially those donated after cardiac death. *Am J Transplant*. 2009 Jan;9(2):286-93.
69. Adam R, Delvart V, Karam V, Ducerf C, Navarro F, Letoublon C, et al. Compared efficacy of preservation solutions in liver transplantation: A long-term graft outcome study from the european liver transplant registry. *Am J of Transplant*. 2015 Feb;15(2):395-406.
70. Padriisa-Altés S, Amine M, Roselló-Catafau J. AMP-activated protein kinase as a target for preconditioning in transplantation medicine. *Transplantation*. 2010 Dec;90(11):1241.
71. Nashan B, Spetzler V, Schemmer P, Kirste G, Rahmel A. Regarding “Compared Efficacy of Preservation Solutions in Liver Transplantation: A Long-Term Graft Outcome Study From the European Liver Transplant Registry”. *Am J Transplant*. 2015 Dec;15(12):3272-3.
72. Adam R, Delvart V, Karam V. Reply to letter regarding “compared efficacy of preservation solutions in liver transplantation: A long-term graft outcome study from the European Liver Transplant Registry.” *Am J Transplant*. 2015 Dec;15(12):3274-5.
73. De Boer JD, Streliece A, Van Rosmalen M, De Vries E, Ysebaert D, Guba M, et al. The Effect of Histidine-tryptophan-ketoglutarate Solution and

- University of Wisconsin Solution: An Analysis of the Eurotransplant Registry. *Transplantation*. 2018;102(11):1870-7.
74. Szilágyi ÁL, Mátrai P, Hegyi P, Tuboly E, Pécz D, Garami A, et al. Compared efficacy of preservation solutions on the outcome of liver transplantation: Meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(16):1812-24.
 75. Janßen H, Janßen PHE, Broelsch CE. UW is superior to Celsior and HTK in the protection of human liver endothelial cells against preservation injury. *Liver Transplant*. 2004 Dec;10(12):1514-23.
 76. Straatsburg IH, Abrahamse SL, Song SW, Hartman RJ, Van Gulik TM. Evaluation of rat liver apoptotic and necrotic cell death after cold storage using UW, HTK, and Celsior. *Transplantation*. 2002 Aug;74(4):458-64.
 77. De Sousa SG, da Silva GVN, Rodrigues AMC, et al. Organ preservation solutions in transplantation: A literature review. *Exp Clin Transplant*. 2021 Jun 1;19(6):511-21.
 78. Tojimbara T, Wicomb WN, García-Kennedy, Burns W, Hayashi M, Collins G, Esquivel CO. Liver transplantation from non-heart beating donors in rats: influence of viscosity and temperature of initial flushing solutions on graft function. *Liver Transpl Surg*. 1997 Jan;3(1):39-45.
 79. Morariu AM, Plaats AV, Oeveren WV, Hart AN, Leuvenink HGD, Graaft R, Ploeg RJ, Rakhorst G. Hyperaggregating effect of hydroxyethyl starch components and University of Wisconsin solution on human red blood cells: a risk of impaired graft perfusion in organ procurement? *Transplantation*. 2003 Jul;76(1):37-43.
 80. Puhl G, Olschewski P, Schöning W, Hunold G, Liesaus HG, Winkler R, et al. Low viscosity histidine-tryptophan-ketoglutarate graft flush improves subsequent extended cold storage in University of Wisconsin solution in an extracorporeal rat liver perfusion and rat liver transplantation model. *Liver Transplantation*. 2006 Dec;12(12):1841-9.
 81. Olschewski P, Hunold G, Eipel C, Neumann U, Schöning W, Schmitz V, et al. Improved microcirculation by low-viscosity histidine- tryptophan- ketoglutarate graft flush and subsequent cold storage in University of Wisconsin solution: Results of an orthotopic rat liver transplantation model. *Transplant International*. 2008 Dec;21(12):1175-80.

82. Vollmar B, Glasx J, Leiderer R, Post S, Menger MD. Hepatic microcirculatory perfusion failure is a determinant of liver dysfunction in warm ischemia-reperfusion. *Am J Pathol.* 1994 Dec;145(6):1421-31.
83. Moench C, Otto G. Ischemic type biliary lesions in histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) preserved liver grafts. *Int J Artif Organs.* 2006 Mar;29(3):329-34.
84. Canelo R, Hakim NS, Ringe B. Experience with hystidine tryptophan ketoglutarate versus University Wisconsin preservation solutions in transplantation. *Int Surg.* 2003 Jul;88(3):145-51.
85. Straatsburg IH, Abrahamse SL, Song SW, Hartman RJ, Van Gulik TM. Evaluation of rat liver apoptotic and necrotic cell death after cold storage using UW, HTK and Celsior. *Transplantation.* 2002 Aug;74(4):458-64.
86. Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation.* 1992 May;53(5):957-78.
87. Huet PM, Nagaoka MR, Desbiens G, Tarrab E, Brault A, Bralet MP, Bilodeau M. Sinusoidal endothelial cell and hepatocyte death following cold ischemia-warm reperfusion of the rat liver. *Hepatology.* 2004 May;39(4):1110-9.
88. Busquets J, Serrano T, Figueras J, Ramos E, Torras J, Rafecas A, Fabregat J, Xiol X, Lama C, Ibañez L, Jaurrieta E. Influence of donor postreperfusion changes on graft evolution after liver transplant. *Transplant Proc.* 2002 Feb;34(1):252-3.
89. Ildefonso JA, Arias-Díaz J. Pathophysiology of liver ischemia-Reperfusion injury. *Cir Esp.* 2010 Apr;87(4):202-9.
90. Blum H, Osbakken MD, Johnson Jr RG. Sodium flux and bioenergetics in the ischemic rat liver. *Magn Reson Med.* 1991 Apr;18(2):348-57.
91. Farber JL. The role of calcium in cell death. *Life Sci.* 1981 Sep;29(13):1289-95.
92. Marzi I, Takei Y, Rücker M, Kawano S, Fusamoto H, Walcher F, Kamada T. Endothelin-1 is involved in hepatic sinusoidal vasoconstriction after ischemia and reperfusion. *Transpl Int.* 1994;7(1):503-6.

93. Jaeschke H, Farhood A. Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver. *Am J Physiol.* 1991 Mar;3(1):355-62.
94. Cywes R, Packham MA, Tietze L, Sanabria JR, Harvey PR, Phillips MJ, Strasberg SM. Role of platelets in hepatic allograft preservation injury in the rat. *Hepatology.* 1993 Sep;18(3):635-47.
95. Ikeda T, Yanaga K, Kishikawa K, Kakizoe S, Shimada M, Sugimachil K. Ischemic injury in liver transplantation: difference in injury sites between warm and cold ischemia in rats. *Hepatology.* 1992 Aug;16(2):454-61.
96. Ardizzone G, Stratta C, Valzan S, Crucitti M, Gallo M, Cerutti E. Acute blood leukocyte reduction after liver reperfusion: a marker of ischemic injury. *Transplant Proc.* 2006 May;38(4):1076-7.
97. Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, Tasoulis MK, Lykoudis PM, Theodoraki K, et al. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2014 Apr.
98. Colletti LM, Kunkel SL, Walz A, Burdick MD, Kunkel RG, Wilke CA, Strieter RM. The role of cytokine networks in the local liver injury following hepatic ischemia/reperfusion in the rat. *Hepatology.* 1996 Mar;23(3):506-14.
99. Serracino-Inglott F, Habib NA, Mathie RT. Hepatic ischemia-reperfusion injury. *Am J Surg.* 2001 Feb;181(2):160-6.
100. Casillas-Ramírez A, Ben Mosbah I, Franco-Gou R, et al. Ischemia-reperfusion syndrome associated with liver transplantation: an update. *Gastroenterol Hepatol.* 2006 May;29(5):306-13.
101. Ito T, Naini B V., Markovic D, Aziz A, Younan S, Lu M, et al. Ischemia-reperfusion injury and its relationship with early allograft dysfunction in liver transplant patients. *Am J Transplant.* 2021 Feb 1;21(2):614-25.
102. Linares I, Hamar M, Selzner N, Selzner M. Steatosis in Liver Transplantation: Current Limitations and Future Strategies. *Transplantation.* 2019 Jan;103(1):78-90.
103. Sosa RA, Zarrinpar A, Rossetti M, Lassman CR, Naini B V, Datta N, et al. Early cytokine signatures of ischemia/ reperfusion injury in human orthotopic liver transplantation. *JCI Insight.* 2016 Dec 8;1(20):e89679.

104. Nasralla D CCMH et al. Consortium for Organ Preservation in Europe. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature*. 2018 May;556:50-6.
105. Kakizoe S, Yanaga K, Starzl TE, Demetris AJ. Evaluation of protocol before transplantation and after reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts: Considerations of preservation and early immunological injury. *Hepatology*. 1990 Jun;11(6):932-41.
106. Gaffey MJ, Boyds JC, Traweek ST, et al. Predictive value of intraoperative biopsies and liver function tests for preservation injury in orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1997 Jan;25(1):184-9.
107. Abraham S, Furth EE. Quantitative evaluation of histological features in “time-zero” liver allograft biopsies as predictors of rejection or graft failure: Receiver-operating characteristic analysis application. *Hum Pathol*. 1996;27(10):1077-84.
108. Koçbiyik A, Demirhan B, Sevmis S, Budakoglu I, Karakayali H, Haberal M. Role of Postreperfusion Subcapsular Wedge Biopsies in Predicting Initially Poor Graft Function After Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2009 Sep;41(7):2747-8.
109. Ali JM, Davies SE, Brais RJ, Randle L V., Klinck JR, Allison MED, et al. Analysis of ischemia/reperfusion injury in time-zero biopsies predicts liver allograft outcomes. *Liver Transplant*. 2015 Apr;21(4):487-99.
110. Fuentes-Valenzuela E, Tejedor-Tejada J, García-Pajares F, Rubiales BM, Nájera-Muñoz R, Maroto-Martín C, et al. Postreperfusion Liver Biopsy as Predictor of Early Graft Dysfunction and Survival After Orthotopic Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. 2022 Jul-Aug;12(4):1133-41.
111. Bosch DE, Swanson PE, Yeh MM. Centrizonal hepatocyte dropout in allograft liver biopsies: a clinicopathological study. *Histopathology*. 2022 Mar;80(4):708-19.
112. León Díaz FJ, Fernández Aguilar JL, Nicolás de Cabo S, Pérez Reyes M, Sánchez Pérez B, Montiel Casado C, et al. Combined Flush With Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate and University of Wisconsin Solutions in Liver Transplantation: Preliminary Results. *Transplant Proc*. 2018 Mar;50(2):539-42.

113. Afonso RC, Hidalgo R, Zurstrassen MPVC, et al. Impact of renal failure on liver transplantation survival. *Transplant Proc.* 2008 Apr;40(3):808-10.
114. Paramesh AS, Roayaie S, Doan Y, Schwartz ME, Emre S, Fishbein T, Florman S, Gondolesi GE, Krieger N, Ames S, Bromberg JS, Akalin E. Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. *Clin Transplant.* 2004 Feb;18(1):94-9.
115. Suchy FJ, Ananthanarayanan M. Bile salt excretory pump: biology and pathobiology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Jul;43(Suppl. 1):10-6.
116. Ramírez P et al. Rechazo en el trasplante hepático. Guía de trasplante de órganos abdominales. Asociación española de cirujanos. 2016:199–208. Disponible en: https://extranet.aecirujanos.es/Trasplante-de-Organos/Guia-de-Trasplantes-de-Organos-Abdominales_es_15_112_189.html
117. Liang A, Zhang L, Jia J, Zhong K, Nie Y. The conclusion of reducing acute rejection after liver transplantation by machine perfusion should be extrapolated with caution. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2023 Oct;12(5):785-9.





8. ANEXOS





Anexo 1.

Autorización del Comité de Ética de Investigación Provincial de Málaga.



D^a GLORIA LUQUE FERNÁNDEZ, SECRETARIA DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) PROVINCIAL DE MÁLAGA

CERTIFICA QUE:

Que en la sesión del CEIm con fecha 21 de diciembre de 2023 ha valorado la propuesta del Dr Francisco Javier León Díaz referido al proyecto de investigación “Análisis de la perfusión combinada de histidina-tryptófano-ketoglutarato y solución Wisconsin”.

Este CEIm la considera ética y se puede implementar.

La composición del CEIm es esta sesión es la siguiente:

Dra Ana Alonso Torres (UGC Neurología, Hospital Regional Universitario).

Dra Nieves Bel peña (Enfermería, Hospital de La Serranía).

Dr Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UCI, Hospital Regional Universitario).

PRESIDENTE

Dr José Leiva Fernández (UGC Vélez-Málaga Norte)

Dra M^a Dolores López Carmona (UGC Medicina Interna, Hospital Regional Universitario).

D^a Carmen López Gálvez del Postigo (Miembro Lego)

Dra Gloria Luque Fernández (Investigación). **SECRETARIA**

Dra Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio de Investigación), que se ausenta durante la evaluación.

Dr Juan Carlos Navarro Barios (Salud Mental, CS El Limonar)

Dra M^a Victoria de la Torre Prados (UMA).

Lo que firmo en Málaga a 29 de diciembre de 2023

Fdo: Dra Luque Fernández
Secretaria CEI Provincial de Málaga





