



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

Tesis:

“Síndrome de Reperfusión en Pacientes Post Trasplantados de Hígado”

Que para obtener el grado de **Médico Especialista en Anestesiología**

Presentan:

Dra. Escobar Segura Verónica

Asesor:

Dr. Escarramán Martínez Diego



Ciudad de México 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Hoja de Autorización de Tesis:

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud
U.M.A.E. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS

Dr. Benjamín Guzmán Chávez

Profesor Titular del Curso Universitario de Anestesiología-Jefe del Servicio de Anestesiología
U.M.A.E. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS

Dr. Escarramán Martínez Diego

Asesor de Tesis
Sede Universitaria U.M.A.E. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico
Nacional "La Raza" IMSS

Dra. Escobar Segura Verónica

Médico Residente del Tercer Año de la Especialidad en Anestesiología
Sede Universitaria U.M.A.E. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS

Número de Registro CLIS:

R-2023-3501-194

Índice

Resumen	4
Summary	5
Antecedentes específicos	6
Materiales y métodos	10
Resultados	12
Discusión	17
Conclusiones	20
Referencias bibliográficas	21
Anexos	24

Resumen

Introducción. El síndrome posreperusión es una complicación relativamente común pero potencialmente mortal durante el trasplante ortotópico de hígado con una prevalencia del 3.6 al 81%.

Objetivo: Determinar la asociación que existe entre > 8 horas de tiempo de isquemia fría y el desarrollo de síndrome de reperusión en pacientes pos trasplante hepático de donador cadavérico en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza

Material y métodos: Estudio observacional de 74 pacientes que fueron programados para trasplante hepático a quienes se les monitorizo de manera estricta las cifras de tensión arterial durante el transoperatorio posteriores al despinzamiento durante los primeros 5 minutos así como pH, glucosa, potasio y calcio. Se realizó un análisis exploratorio, para la correlación entre variables se aplicó un análisis de correlación de Spearman, posterior se un modelo de regresión logística, primero de forma univariables y agregando al modelo multivariables todas las variables con una $p = >0.1$.

Resultados: Se incluyeron 74 pacientes, predominando el sexo masculino 63 5% con una edad media de 49.69 ± 10.95 años.

Los pacientes con síndrome de repercusión tuvieron un tiempo mayor de isquemia fría (8.76 ± 1.04 vs 6.86 ± 1.03 , $p < 0.0001$), mayor edad (53.19 ± 9.91 vs 46.19 ± 10.94 , $p = 0.005$), menor concentración de glucosa (91.38 ± 8.60 vs 100.11 ± 14.00 , $p = 0.002$), mayor concentración de potasio (6.04 ± 1.13 vs 4.47 ± 0.58 , $p < 0.0001$), menor concentración de calcio (1.16 ± 0.43 vs 7.92 ± 1.72 , $p < 0.0001$), mayor pH (7.70 ± 0.70 vs 7.31 ± 0.27 , $p = 0.002$), y mayor IMC (31.36 ± 1.78 vs 24.82 ± 4.21 , < 0.0001) que los pacientes sin síndrome de reperusión.

Conclusiones: Los factores de riesgo del síndrome de reperusión fueron: tiempo de isquemia mayor de 8 horas, edad mayor de 42 años, hipoglucemia, hiperkalemia, hipocalcemia y obesidad.

Palabras clave: Síndrome de Reperusión, Trasplante Hepático.

Summary

Introduction: Post-reperfusion syndrome is a relatively common but life-threatening complication during orthotopic liver transplantation with a prevalence of 3.6 to 81%. It is associated with poor outcomes in patients and in the transplanted liver.

Objective: To determine the association between > 8 hours of cold ischemia time and the development of reperfusion syndrome in post liver transplant patients from cadaveric donor at the Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico Nacional La Raza.

Methods: observational study of 37 patients who were scheduled for liver transplantation and who were strictly monitored for blood pressure, pH, glucose, potassium and calcium during the first 5 minutes after transplantation. An exploratory analysis was performed, for the correlation between variables a Spearman correlation analysis was applied, followed by a logistic regression model, first univariate and adding to the multivariate model all the variables with a $p = >0.1$.

Results: 74 patients were included, predominantly male 63.5% with a mean age of 49.69 ± 10.95 years. Patients with reperfusion syndrome had a longer cold ischemia time (8.76 ± 1.04 vs 6.86 ± 1.03 , $p < 0.0001$), older age (53.19 ± 9.91 vs 46.19 ± 10.94 , $p = 0.005$), lower glucose concentration (91.38 ± 8.60 vs 100.11 ± 14.00 , $p = 0.002$), higher potassium concentration (6.04 ± 1.13 vs 4.47 ± 0.58 , $p < 0.0001$), lower calcium concentration (1.16 ± 0.43 vs 7.92 ± 1.72 , $p < 0.0001$), higher pH (7.70 ± 0.70 vs 7.31 ± 0.27 , $p = 0.002$), and higher BMI (31.36 ± 1.78 vs 24.82 ± 4.21 , $p < 0.0001$) than patients without reperfusion syndrome.

Conclusions: The risk factors for reperfusion syndrome were: ischemia time greater than 8 hours, age greater than 42 years, hypoglycemia, hyperkalemia, hypocalcemia and obesity.

Key words: Reperfusion syndrome, liver transplantation.

Antecedentes Específicos

La enfermedad hepática es una causa creciente de muerte en todo el mundo. Hasta el 25% de la población mundial tiene factores de riesgo de enfermedad hepática, como infecciones virales, abuso de alcohol y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). La alta prevalencia de factores de riesgo ha contribuido al aumento de la incidencia del cáncer primario de hígado, que causa más de 800.000 muertes al año. ⁽¹⁾

En la mayoría de los casos, el único tratamiento para la enfermedad hepática terminal es un trasplante de hígado. ⁽¹⁾

El primer trasplante de hígado (TH) se intentó en 1963, y el Dr. Starzl de la Universidad de Pittsburgh realizó el primer trasplante de hígado exitoso en 1967. Sin embargo, la supervivencia al año después del trasplante de hígado se mantuvo por debajo del 20% en la década de 1970 hasta la inmunosupresión con ciclosporina. Fue presentado a principios de los años 1980. ⁽²⁾ Según la Red de Servicios Humanos y de Salud de los Estados Unidos (EE. UU.) para la adquisición y el trasplante de órganos, el número de trasplantes de hígado (LT) en los Estados Unidos aumenta constantemente. En 2016, se produjeron un total de 7841 LT en Estados Unidos. Por el contrario, la cantidad de LT en Alemania y la zona de Eurotransplant han disminuido desde su máximo en 2010. ⁽³⁾ En México, el primer trasplante de órgano exitoso se realizó en 1985 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"; por los Dres. Diliz y Orozco; a partir de este año aumento el número de pacientes que tienen la oportunidad de acceder a este tratamiento. ⁽⁴⁾

Según los informes del Centro Nacional de Trasplantes de Órganos (CENATRA), en nuestro país se realizaron un total de 1107 trasplantes de hígado entre 1991 y 2011, los cuales aumentaron exponencialmente en la última década, cuando se realizaron 1037 (93,6%) de la cifra histórica. Ya se cuenta con la autorización del CENATRA de 59 centros autorizados para realizarlo. La incidencia general de PRS varía entre el 8% y el 30% entre los informes. Algunos informes indican una incidencia de hasta el 58% después del trasplante de hígado cadavérico. ⁽⁴⁾

Uno de los momentos intraoperatorios más críticos para el anestesiólogo durante el TH es la reperfusión del injerto hepático. Una complicación inmediata y grave tras la reperfusión es la inestabilidad hemodinámica, el llamado síndrome post-reperfusión (PRS).⁽³⁾

El síndrome post-reperfusión fue definido por primera vez por Aggarwaly en 1987 como una enfermedad cardiovascular profunda y transitoria que se produce después de la reperfusión del hígado trasplantado durante el trasplante de hígado. Este grave cambio cardiovascular se asoció con bradicardia y disarritmia progresivas, con una disminución de la presión arterial media (PAM) más del 30% por debajo del valor inicial, que dura al menos 1 minuto y ocurre dentro de los primeros 5 minutos después de la reperfusión del injerto hepático (despinzamiento del hígado), disminución de la resistencia vascular sistémica (SVR) y aumento de la presión de la arteria pulmonar (PAP), presión en cuña de la arteria pulmonar (PAWP) y presión venosa central (CVP).^{(5) (2)}

Posteriormente, Hilm y otros ampliaron esa definición para incluir la clasificación del PRS como leve y grave. El PRS leve se define como una disminución de la PAM y/o de la frecuencia cardíaca (FC) que no alcanza el 30% del valor inicial, dura menos de 5 minutos y responde a un bolo intravenoso de cloruro de calcio (1 g) y/o epinefrina (\leq 100 microgramos) sin necesidad de iniciar una infusión continua de vasopresor; y PRS grave, definido por una mayor inestabilidad hemodinámica, una reducción de la PAM/FC superior al 30% desde el inicio, asistolia o arritmias hemodinámicamente significativas; o la necesidad de iniciar una infusión de vasopresor intraoperatoriamente y continuar postoperatoriamente.⁽⁵⁾

Recientemente en 2014, Fukazawa y otros, teniendo en cuenta un gran número de estudios, presentaron una descripción temporal del fenómeno, dividiendo la recuperación hemodinámica post-perfusión en tres etapas: Etapa 1, que se extiende desde la reperfusión de la vena porta hasta 5 minutos después; la etapa 2 cambia a reperfusión de la arteria hepática 5 minutos después de la reperfusión de la vena porta; etapa 3 de reperfusión de la arteria hepática hasta 240 minutos después de la reperfusión de la vena porta.^{(5) (6)}

Se han descrito varios factores de riesgo para PRS: donante de mayor edad, mayor índice de riesgo del donante, mayor tiempo de isquemia fría (CIT), gravedad de la enfermedad hepática del receptor, momento y técnica de la cirugía, hemodinámica durante la reperfusión y esteatosis del órgano trasplantado. ⁽³⁾ En el estudio de Croomeet, la incidencia de PRS y paro cardíaco fue mayor en pacientes trasplantados con macroesteatosis moderada (30-60%), en comparación con pacientes trasplantados con tejido adiposo leve o sin tejido adiposo. ⁽⁷⁾ La mayoría de los factores de riesgo revelados en la revisión de la literatura están relacionados con el receptor del trasplante de hígado. Estos incluyen la edad del receptor, el patrón de puntuación de la enfermedad hepática terminal (MELD), la creatinina alta, el potasio alto, el calcio bajo y la hemoglobina baja. ⁽⁵⁾ Finalmente, la diferencia de tamaño entre el órgano receptor y el trasplantado, descrita por el índice de superficie corporal, representa un factor de riesgo para la incidencia y gravedad del PRS. De hecho, el síndrome es más grave y más común en pacientes con trasplantes de órganos grandes por su tamaño. ⁽⁵⁾

El transporte de todos los mediadores producidos por el injerto lesionado por isquemia-reperfusión a la circulación sistémica es un paso clave en la patogénesis del PRS. El mecanismo de lesión por isquemia-reperfusión (IRI) en el tejido hepático implica la activación de células inmunes innatas y un aumento de las respuestas al estrés oxidativo. ⁽⁵⁾⁽⁸⁾

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al PRS son complejos y no se comprenden completamente, pero son causados por múltiples factores, que incluyen acidosis metabólica, hiperpotasemia, hipocalcemia, hipotermia, embolia gaseosa y agentes vasoactivos liberados durante el reflujo. El daño inicial es causado por especies reactivas de oxígeno (ROS), que dañan directamente las membranas, las mitocondrias y otras estructuras celulares. Por otro lado, se liberan péptidos mediadores inflamatorios, provocando cambios microvasculares e inicio de secuencias de muerte celular por apoptosis y necrosis. ⁽⁶⁾⁽⁹⁾⁽²⁾

Las células endoteliales sinusoidales del hígado (LSES) recubren el endotelio de los vasos hepáticos y regulan el tono vascular por tanto, el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno y nutrientes a los hepatocitos.

La expresión de moléculas de adhesión celular en LSES aumenta la lesión hepática, lo que le permite desempeñar un papel clave en la acumulación, activación y modulación de la respuesta celular al IRI del hígado. La muerte celular temprana inducida por IRI se debe a cambios metabólicos y al agotamiento de ATP. Una fuente temprana importante de daño tisular es la fase isquémica de la IRI, donde el cese del flujo sanguíneo y la falta asociada de oxígeno desencadena el agotamiento del glucógeno celular y/o ATP.
(1)(8)

Recientemente un análisis ómico combinado identificó una serie de genes y proteínas que pueden desempeñar funciones importantes en la IRI del hígado. ⁽¹⁰⁾

Existe una interacción compleja entre los mediadores celulares, el sistema del complemento, las citocinas/quimiocinas y otros factores secretados que activan múltiples vías intracelulares paralelas, incluidos los factores de transcripción y la óxido nítrico sintasa. El IRI también puede activar el sistema inmunológico, lo que promueve el pleno desarrollo del daño hepatocelular inflamatorio. ⁽¹⁰⁾

En un estudio aprobado por la junta de Revisión Institucional de la Universidad de California en Los Ángeles, se realizó un análisis retrospectivo de casos de trasplante de hígado utilizando una base de datos recopilada de forma prospectiva de 1011 casos de trasplante de hígado se tomaron 506 biopsias (biopsias post-perfusión intraoperatorias, IPRB). Recopilaron datos que incluyen hallazgos histológicos, datos demográficos del receptor previo al trasplante, características del donante, tiempo de isquemia fría (CIT), tiempo de isquemia caliente (WIT) y resultados del paciente/injerto, incluidos datos de laboratorio después de la cirugía, dentro de los primeros 7 días posteriores al TH. De los 506 injertos, el 87,4% fueron IRI y el 12,6% no; de estos el 87,4%, el 38,1% presentó IRI leve, el 35,6% moderado y el 0,8% grave. ⁽¹⁰⁾

Nuevas investigaciones tiene un impacto positivo en los resultados de los pacientes con trasplante de hígado, permitiendo a los médicos optimizar la selección del injerto y las condiciones perioperatorias para mejorar la atención del paciente antes, durante y después del TH utilizando estrategias de prevención y tratamiento del síndrome post-reperfusión basadas en la mejor evidencia disponible en la literatura hasta la fecha.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo ambiespectivo aprobado por los Comités Locales de Investigación y Ética y que cumple con los Aspectos Éticos para la Investigación en seres humanos y lo dispuesto en la Ley General de Salud con el objetivo de determinar la correlación que existe entre más de 8 horas de tiempo de isquemia fría y la disminución de la PAM del 30% con respecto a la basal por más de un minuto durante los primeros 5 minutos posterior al despinzado con el desarrollo de síndrome de reperfusión en cirugía de trasplante hepático. Incluyo a todos los pacientes que han sido sometidos a cirugía de trasplante hepático de donador cadavérico en Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret de Centro Médico Nacional La Raza.

La recolección de los datos se llevó a cabo únicamente en los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y que hayan aceptado ser parte del estudio; en el caso de pacientes que formaron parte del estudio de manera prospectiva se otorgó consentimiento informado, los pacientes que formaron parte de este estudio de manera retrospectiva quedaron exentos de consentimiento informado sin embargo se les hizo saber de manera previa el uso de sus datos personales y específicos para realizar este protocolo de investigación. Se inició con la recolección de los datos específicos obtenidos durante el transquirurgico, estos fueron tomados de hojas de registro anestésico, notas anestésicas, estudios de laboratorio e historias clínicas que se encontraron en cada uno de los expedientes clínicos de pacientes post trasplantados. Se consideraron valores de pH, calcio, potasio, glucosa y variables demográficas (sexo, edad, IMC, ASA) así como la duración de la isquemia fría y los valores iniciales de la presión arterial media previos y posteriores al despinzado de cada paciente receptor hasta el minuto cinco, mediante una hoja de registro especial observamos las variaciones de acuerdo al tiempo de isquemia fría transcurrido. Los datos se presentaron como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartil) y frecuencia (porcentaje) para datos cuantitativos y cualitativos respectivamente.

Los datos se presentaran como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartil) y frecuencia (porcentaje) para datos cuantitativos y cualitativos respectivamente. Para la comparación entre grupos (síndrome de reperfusión vs no síndrome de reperfusión) se utilizó t de student o Mann Whitney para los datos cuantitativos o X2 o exacta de Fisher para datos cualitativos.

Resultados

El sexo predominante en la población de estudio fue el masculino con el 63.5%, la descripción de las variables cuantitativas se desglosa en la tabla 1.

En la tabla 2 se presenta el análisis comparativo del grupo de casos vs controles. El sexo femenino fue predominante en el grupo de controles (37.8% vs 35.1%), mientras que el sexo masculino predominó en el grupo de casos (64.9% vs 62.2%) sin embargo, las diferencias no alcanzaron significancia estadística ($p=0.809$). El tiempo de isquemia fría fue mayor para el grupo de casos (8.76 ± 1.04 horas vs 6.86 ± 1.03 horas), mostrando una alta significancia estadística la diferencia ($p<0.0001$). La media de la edad fue mayor para el grupo de casos (53.19 ± 9.91 años vs 46.19 ± 10.94 años), mostrando significancia estadística la diferencia ($p=0.005$). La media de la concentración de glucosa fue menor para el grupo de casos (91.38 ± 8.60 mg/dl vs 100.11 ± 14.00 mg/dl), mostrando significancia estadística la diferencia ($p=0.002$). La media de la concentración de potasio fue mayor para el grupo de casos (6.04 ± 1.13 meq/L vs 4.47 ± 0.58 meq/L), mostrando una alta significancia estadística la diferencia ($p<0.0001$). La media de la concentración de calcio fue menor para el grupo de casos (1.16 ± 0.43 meq/L vs 7.92 ± 1.72 meq/L), mostrando una alta significancia estadística la diferencia ($p<0.0001$). La media del pH fue mayor para el grupo de casos (7.70 ± 0.70 vs 7.31 ± 0.27), mostrando significancia estadística la diferencia ($p=0.002$). La media del IMC fue mayor para el grupo de casos (31.36 ± 1.78 kg/m² vs 24.82 ± 4.21 kg/m²), mostrando una alta significancia estadística la diferencia ($p<0.0001$).

La presión arterial media inicial se mostró estadísticamente sin diferencias entre grupos ($p=0.407$), las mediciones subsiguientes a los minutos 1, 2, 3, 4 y 5 posteriores al despinzamiento mostraron valores menores para el grupo de casos, siendo altamente significativa la diferencia para todos los periodos de estudio ($p<0.0001$).

El porcentaje de disminución en la presión arterial media al minuto uno respecto a la medición basal fue mayor para el grupo de casos (21.32 ± 2.31 % vs 5.88 ± 15.45 %), al minuto dos respecto a la medición basal fue mayor para el grupo de casos (27.09 ± 2.41 % vs 6.81 ± 11.08 %), al minuto tres respecto a la medición basal fue mayor para el grupo de casos (34.68 ± 3.00 % vs 8.41 ± 10.01 %), al minuto cuatro respecto a la medición basal fue mayor para el grupo de casos (37.86 ± 3.36 % vs 6.28 ± 11.41 %), y finalmente, al minuto cinco respecto a la medición basal fue mayor para el grupo de casos (34.53 ± 3.35 % vs 4.48 ± 13.03 %), usted no sé altamente significativa la diferencia en los 5 periodos evaluados ($p < 0.0001$).

La presencia de un tiempo de isquemia mayor de 8 horas se presentó mayormente en el grupo de casos (64.9% vs 5.4%) siendo altamente significativa la diferencia ($p < 0.0001$), la frecuencia de edad mayor de 42 años fue mayor en el grupo de casos (78.4% vs 45.9%) siendo significativa la diferencia ($p = 0.004$), la frecuencia de hipoglucemia fue mayor en el grupo de casos (78.4% vs 45.9%) siendo significativa la diferencia ($p = 0.004$), la frecuencia de hiperkalemia fue mayor en el grupo de casos (67.6% vs 8.1%) siendo altamente significativa la diferencia ($p < 0.0001$), la frecuencia de hipocalcemia fue mayor en el grupo de casos (83.8% vs 5.4%) siendo altamente significativa la diferencia ($p < 0.0001$), la frecuencia de pH bajo fue mayor en el grupo de casos (21.6% vs 8.1%) sin alcanzar significancia estadística la diferencia ($p = 0.102$), la frecuencia de obesidad fue mayor en el grupo de casos (81.1% vs 10.8%) siendo altamente significativa la diferencia ($p < 0.0001$).

En el análisis bivariado se encontró que, de manera significativa, el tiempo de isquemia mayor de 8 horas presentó un odds ratio (OR) crudo de 32.308 con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 6.676-156.339, $p < 0.0001$. La edad mayor de 42 años presentó un OR crudo de 4.265, IC 95% de 1.545-11.771, $p = 0.004$. La hipoglucemia presentó un OR crudo de 4.265, IC 95% de 1.545-11.771, $p = 0.004$. La hiperkalemia presentó un OR crudo de 23.611, IC 95% de 6.021-92.591, $p < 0.0001$. La hipocalcemia presentó un OR crudo de 90.417, IC 95% de 16.991-481.135, $p < 0.0001$.

El pH bajo presentó un OR crudo de 3.126, IC 95% de 0.758-12.888, $p=0.102$, por lo que no mostró significancia. La obesidad presentó un OR crudo de 35.357, IC 95% de 9.405-132.919, $p<0.0001$. En el modelo de predicción d síndrome de reperfusión no se hallaron factores significativos ($p>0.05$).

Tabla 1: Análisis descriptivo de las características de la población de estudio (N=74)

Sexo masculino	47	(63.5%)
Tiempo de isquemia fría (horas)*	7.81	± 1.40
Edad (años)*	49.69	± 10.95
Glucosa (mg/dl)*	95.74	± 12.35
Potasio (meq/L)*	5.25	± 1.19
Calcio (meq/L)*	4.54	± 3.62
pH*	7.50	±.56
Índice de masa corporal [IMC] (kg/m ²)*	28.09	± 4.60
Presión arterial media inicial (mmHg)*	89.69	± 6.82
Presión arterial media al minuto 1 (mmHg)*	77.16	± 10.42
Presión arterial media al minuto 2 (mmHg)*	74.34	± 11.54
Presión arterial media al minuto 3 (mmHg)*	70.36	± 14.19
Presión arterial media al minuto 4 (mmHg)*	69.72	± 15.45
Presión arterial media al minuto 5 (mmHg)*	71.99	± 15.21
Porcentaje de disminución al minuto 1 (%)*	13.60	± 13.44
Porcentaje de disminución al minuto 2 (%)*	16.95	± 12.95
Porcentaje de disminución al minuto 3 (%)*	21.55	± 15.13
Porcentaje de disminución al minuto 4 (%)*	22.07	± 17.96
Porcentaje de disminución al minuto 5 (%)*	19.51	± 17.84

* Media (Desviación estándar)

** Frecuencia (Porcentaje)

Tabla 2: Análisis comparativo de las variables estudiadas

	Grupo de estudio				Valor p
	Casos (n=37)		Controles (n=37)		
Sexo masculino	24	64.9%	23	62.2%	0.809 [‡]
Tiempo de isquemia fría (horas)*	8.76	± 1.04	6.86	± 1.03	<0.0001 [†]
Edad (años)*	53.19	± 9.91	46.19	± 10.94	0.005 [†]
Glucosa (mg/dl)*	91.38	± 8.60	100.11	± 14.00	0.002 [†]
Potasio (meq/L)*	6.04	± 1.13	4.47	± .58	<0.0001 [†]
Calcio (meq/L)*	1.16	± .43	7.92	± 1.72	<0.0001 [†]
pH*	7.70	± .70	7.31	± .27	0.002 [†]
IMC (kg/m ²)*	31.36	± 1.78	24.82	± 4.21	<0.0001 [†]
Presión arterial media inicial*	89.03	± 5.87	90.35	± 7.68	0.407 [†]
Presión arterial media al minuto 1*	70.16	± 6.47	84.16	± 8.80	<0.0001 [†]
Presión arterial media al minuto 2*	65.00	± 5.94	83.68	± 7.45	<0.0001 [†]
Presión arterial media al minuto 3*	58.28	± 6.16	82.45	± 8.40	<0.0001 [†]
Presión arterial media al minuto 4*	55.49	± 6.39	83.95	± 5.18	<0.0001 [†]
Presión arterial media al minuto 5*	58.43	± 6.46	85.54	± 7.05	<0.0001 [†]
Porcentaje de disminución al minuto 1 respecto a la medición basal*	21.32	± 2.31	5.88	± 15.45	<0.0001 [†]
Porcentaje de disminución al minuto 2 respecto a la medición basal*	27.09	± 2.41	6.81	± 11.08	<0.0001 [†]
Porcentaje de disminución al minuto 3 respecto a la medición basal*	34.68	± 3.00	8.41	± 10.01	<0.0001 [†]
Porcentaje de disminución al minuto 4 respecto a la medición basal*	37.86	± 3.36	6.28	± 11.41	<0.0001 [†]
Porcentaje de disminución al minuto 5 respecto a la medición basal*	34.53	± 3.35	4.48	± 13.03	<0.0001 [†]
Tiempo de isquemia mayor de 8 horas*	24	64.9%	2	5.4%	<0.0001 [†]
Edad mayor de 42 años**	29	78.4%	17	45.9%	0.004 [‡]

Hipoglucemia**	29	78.4%	17	45.9%	0.004 [‡]
Hiperkalemia**	25	67.6%	3	8.1%	<0.0001 [‡]
Hipocalcemia**	31	83.8%	2	5.4%	<0.0001 [‡]
pH bajo**	8	21.6%	3	8.1%	0.102 [‡]
Obesidad**	30	81.1%	4	10.8%	<0.0001 [‡]

* Media (Desviación estándar)

** Frecuencia (Porcentaje)

† Prueba T de Student

‡ Prueba chi cuadrada

Tabla 3: Análisis de factores de riesgo

	Modelo estándar		Propensity score	
	OR (IC 95%)	Valor p	OR (IC 95%)	Valor p
Tiempo de isquemia mayor de 8 horas	32.308 (6.676-156.339)	<0.0001	0.000 (0.000-0.000)	0.995
Edad mayor de 42 años	4.265 (1.545-11.771)	0.004	0.000 (0.000-0.000)	0.992
Hipoglucemia	4.265 (1.545-11.771)	p=0.004	0.777 (0.000-0.000)	1.000
Hiperkalemia	23.611 (6.021-92.591)	p<0.0001	0.000 (0.000-0.000)	0.994
Hipocalcemia	90.417 (16.991-481.135)	p<0.0001	0.000 (0.000-0.000)	0.992
pH bajo	3.126 (0.758-12.888)	0.102	0.000 (0.000-0.000)	0.994
Obesidad	35.357 (9.405-132.919)	<0.0001	0.000 (0.000-0.000)	0.992

Discusión

En el presente estudio se encontró que el tiempo de isquemia mayor de 8 horas presentó un OR 32.308 (IC 95% 6.676-156.339, $p < 0.0001$) para el desarrollo de síndrome de reperfusión. Este resultado se muestra plenamente concordante con el reporte de Li et al. quienes analizaron retrospectivamente los datos clínicos de 304 pacientes pediátricos sometidos a trasplante hepático de donante vivo desde enero de 2020 hasta diciembre de 2021. Se halló que el tiempo de isquemia fría del injerto ≥ 90 min (OR (IC 95%)=5.205 (3.094 a 8.754)) y una temperatura < 36 °C inmediatamente antes de la reperfusión (OR (IC 95%)=2.973 (1.669 a 5.295)) son factores de riesgo independientes para el síndrome post-reperfusión. ⁽¹¹⁾

También, Paugam et al. reportaron que durante un período de 3 años se estudiaron todos los procedimientos de trasplante hepático ortotópico consecutivos realizados en pacientes con cirrosis. Se encontró que de los 75 pacientes incluidos en el estudio, 20 pacientes (25%) desarrollaron síndrome post-reperfusión. En un análisis multivariable, la ausencia de una derivación portocava [odds ratio (intervalo de confianza del 95%) 4.42 (1.18-17.6)] y la duración de la isquemia fría [odds ratio (intervalo de confianza del 95%) 1.34 (1.07-1.72)] fueron predictores independientes de síndrome post-reperfusión. ⁽¹²⁾

Entre los diversos factores de riesgo, en varios estudios se ha identificado el impacto del tiempo prolongado de isquemia fría en la aparición de síndrome post-reperfusión. Se han sugerido varios mecanismos de lesión hepática inducida por isquemia fría en estudios con animales utilizando hígado de rata. La lesión hepática inducida por isquemia fría comienza con una necrosis temprana de las células endoteliales sinusoidales seguida de una apoptosis retardada de los hepatocitos. El tiempo prolongado de isquemia fría promueve la activación del factor nuclear kappa B, que es perjudicial para la respuesta inflamatoria y podría contribuir a la infiltración de neutrófilos en el hígado injertado después de la reperfusión. Además, el tiempo prolongado de isquemia fría perjudica la capacidad regenerativa del hígado injertado. ⁽¹³⁾

La edad mayor de 42 años mostró riesgo de desarrollo de síndrome de reperfusión con un OR 4.265 (IC 95% 1.545-11.771, $p=0.004$), este hallazgo se encuentra parcialmente en concordancia con el estudio realizado por Nanashima et al. quien analizó datos de 100 pacientes adultos que se sometieron a trasplante hepático ortotópico entre enero de 1998 y septiembre de 2000. El análisis de la demografía de los donantes reveló que había significativamente más donantes mayores de 50 años en el grupo con síndrome post-reperfusión en comparación con el grupo de control (48% frente a 23%; $P=0.02$). Es probable que los hígados de donantes más viejos contengan más factores vasoactivos, lo que induce más fácilmente el colapso cardiovascular. Sin embargo, los datos bioquímicos de los donantes y los niveles de gases en sangre y los datos bioquímicos durante la fase anhepática en los receptores no fueron significativamente diferentes entre los casos de donantes mayores (50 años) y más jóvenes. La función potencial de los hepatocitos, como la carga de energía, puede verse reducida en hígados de donantes de mayor edad en comparación con hígados más jóvenes. ⁽¹⁴⁾

Claramente puede observarse que el estudio de Nanashima et al. incluyó únicamente a los donantes de trasplante hepático de donante vivo, por lo cual representa un sesgo en la comparación con el presente estudio que incluyó trasplante de donante cadavérico.

La hipocalcemia mostró riesgo para el desarrollo de síndrome de reperfusión con OR 90.417 (IC 95% 16.991-481.135, $p<0.0001$). No fue posible hallar estudios que apoyarán o refutarán este hallazgo respecto a los niveles de calcio, sin embargo, el mecanismo del riesgo de la hipocalcemia se puede explicar por el hecho que, durante la isquemia fría, se produce un rápido agotamiento de moléculas de alta energía, como el trifosfato de adenosina, como agresión inicial debido a la disfunción mitocondrial, lo que provoca daño a la membrana celular. La disfunción de la membrana celular se manifiesta por pérdida de la homeostasis intracelular con acumulación intracelular de calcio y sodio. ⁽¹⁵⁾

Este secuestro intracelular de calcio se hipotetiza como un factor importante en el desarrollo de síndrome de reperfusión, por lo cual es recomendable la evaluación de los niveles séricos de potasio en los pacientes programados para trasplante hepático en nuestra institución.

La hiperkalemia se mostró como factor de riesgo de síndrome de reperfusión con un OR 23.611 (IC 95% de 6.021-92.591, $p < 0.0001$). El hallazgo de niveles de potasio superiores en los pacientes que desarrollaron síndrome de reperfusión es concordante con el resultado descrito en el estudio de Chui et al. donde se revisaron los registros anestésicos de 321 pacientes adultos consecutivos que se sometieron a trasplante hepático ortotópico primario (enero de 1986 a diciembre de 1997). Se halló que, en el grupo de pacientes con síndrome post-reperfusión, el nivel de K^+ posvascularización a 1, 5 y 15 minutos fue de 4.9 (3.1 a 6.4) mmol/L, 4.4 (3.1 a 6.0) mmol/L y 4.0 (2.9 a 5.4) mmol/L, respectivamente, cada uno más alto que el nivel de K^+ correspondiente en el grupo sin síndrome post-reperfusión [4.6 (3.0 a 7.4) mmol/L, $P = 0.009$; 3.9 (2.0 a 6.2) mmol/L, $P < 0.0001$; 3.6 (2.3 a 5.4) mmol/L, $P < 0.0001$].⁽¹⁶⁾

Se ha demostrado que la conservación en frío determina progresivamente la disfunción de la membrana celular y el aumento de la permeabilidad y, por tanto, puede reducir la actividad de la ATPasa sodio-potasio y aumentar el eflujo pasivo de potasio, provocando una liberación significativa de potasio desde el espacio intracelular. Como es de esperar que esto suceda de manera más significativa en el hígado más gravemente dañado, la hiperpotasemia del receptor podría interpretarse como un signo adicional de lesión grave por isquemia-reperfusión.⁽¹⁷⁾

La obesidad presentó riesgo significativo de síndrome de reperfusión con un OR 35.357 (IC 95% 9.405-132.919, $p < 0.0001$). El reporte de obesidad como factor de riesgo para el síndrome reperfusión es controvertido ya que no se ha demostrado que la obesidad por sí misma sea capaz de incrementar el riesgo sin embargo sí puede hacer la hipótesis que la asociación entre la obesidad y el síndrome de reperfusión es por las comorbilidades asociadas a la obesidad.

Conclusiones

Posterior al análisis de resultados y su posterior discusión se puede concluir que los factores de riesgo de síndrome de repercusión en pacientes sometidos a trasplante hepático de donante cadavérico en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza incluyen tiempo de isquemia mayor de 8 horas, edad mayor de 42 años, hipoglucemia, hiperkalemia, hipocalcemia y obesidad.

Estos factores servirán como la base de futuros estudios cuasiexperimentales, dónde se pueda controlar la influencia de cada uno de estos factores y determinar cuál de ellos clínicamente tiene la mayor importancia; y de este modo generar modelos de atención que permitan dirigirse a estos factores con el fin de disminuir la prevalencia actual del síndrome de repercusión.

Referencias bibliográficas.

- 1.- Dar WA, Sullivan E, Bynon JS, Eltzhig H, Ju C. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: cellular and molecular mechanisms. *Liver Int* 2019;39:788-801.
- 2.- Jeong SM. Postreperfusion syndrome during liver transplantation. *Korean J Anesthesiol* 2015;68:527-39.
- 3.- Kork F, Rimek A, Andert A, Becker NJ, Heidenhain C, Neumann UP et al. Visual quality assessment of the liver graft by the transplanting surgeon predicts postreperfusion syndrome after liver transplantation: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol* 2018;18:29.
- 4.- Diliz-Pérez HS, Rossano-García A, García-Covarrubias L, Córdova-Gallardo CJ, Bautista-Olayo R, Montalvo-Javé EE, et al. Reporte del primer caso de trasplante hepático ortotópico en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" . *Rev Med Hosp Gen Méx* 2013;76:34-40.
- 5.- Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Ercolani G, Lorenzini L, et al. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: from pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol* 2016;22:1551-69.
- 6.- Fukazawa K, Yamada Y, Gologorsky E, Arheart KL, Pretto EA Jr. Hemodynamic recovery following postreperfusion syndrome in liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:994-1002.
- 7.- Patrono D, Romagnoli R. Postreperfusion syndrome, hyperkalemia and machine perfusion in liver transplantation. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019;4:68.
- 8.- Hirao H, Dery KJ, Kageyama S, Nakamura K, Kupiec-Weglinski JW. Heme Oxygenase-1 in liver transplant ischemia-reperfusion injury: from bench-to bedside. *Free Radic Biol Med* 2020;157:75-82.
- 9.- Casciato P, Ambrosi N, Caro F, Vazquez M, Müllen E, Gadano A, et al. α -lipoic acid reduces postreperfusion syndrome in human liver transplantation - a pilot study. *Transpl Int* 2018;31:1357-68.

- 10.- Huang S, Ju W, Zhu Z, Han M, Sun C, Tang Y, et al. Comprehensive and combined omics analysis reveals factors of ischemia-reperfusion injury in liver transplantation. *Epigenomics* 2019;11:527-42.
- 11.- Li T, Wu Y, Gong X, et al. Risk factors for postreperfusion syndrome during living donor liver transplantation in paediatric patients with biliary atresia: a retrospective analysis. *BMJ Paediatr Open* 2023; 7(1):e001934
- 12.- Paugam C, Kavafyan J, Merckx P, et al. Postreperfusion Syndrome During Liver Transplantation for Cirrhosis: Outcome and Predictors. *Liver Transpl* 2009; 15:522-529
- 13.- Jeong SM. Postreperfusion syndrome during liver transplantation. *Korean J Anesthesiol* 2015; 68(6):527-539
- 14.- Nanashima A, Pillay P, Crawford M, et al. Analysis of postrevascularization syndrome after orthotopic liver transplantation: the experience of an Australian liver transplantation center. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8(6):557-563
- 15.- Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, et al. The Impact of Postreperfusion Syndrome on Short-Term Patient and Liver Allograft Outcome in Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14:504-508
- 16.- Chui AK, Shi L, Tanaka K, et al. Postreperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32(7):2116-2117
- 17.- Patrono D, Romagnoli R. Postreperfusion syndrome, hyperkalemia and machine perfusion in liver transplantation. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019; 4:68

REFERENCIAS COMITE DE ETICA DEL H.E.

Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 16-05-2022. México. Disponible en: URL: <https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LGS.pdf>

Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014. México. Disponible en: URL: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf

Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. México. Disponible en: URL: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos

Anexos

Instituto Mexicano Del Seguro Social
Unidad De Educación, Investigación Y Políticas De Salud
Coordinación De Investigación En Salud

“Síndrome de Reperusión en Pacientes Post Trasplantados de Hígado”

Instrumento de Recolección de Datos

Fecha:

Identificación Del Paciente

Edad:

Sexo:

Tiempo de Duración de Isquemia Fría

Variable	Valor
Glucosa (Mg/Dl)	
Potasio (Meq/L)	
Calcio (Mgr/Dl)	
Ph	
Edad	
Imc	

			Minutos				
Valores De Presión	Valores Iniciales	Valores Posterior Al Despinzado	1	2	3	4	5
Presión Arterial Sistólica							
Presión Arterial Diastólica							
Presión Arterial Media							