



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Eficacia del ácido ascórbico en la prevención del daño por
isquemia/reperfusión en pacientes receptores de trasplante
Hepático**

Alumno: Sonia Alvarado de la Torre

Tutor: Francisco Ángel Jaime Sánchez

FRANCISCO ÁNGEL JAIME SÁNCHEZ

Curso: Máster en Investigación en Medicina Clínica, 2018/2019

ÍNDICE:

Resumen	2
Introducción, estado actual del problema	5
Hipótesis	11
Objetivos	12
Metodología	13
Diseño del estudio, lugar y tiempo de ejecución	13
Sujetos	18
Variables a estudio	19
Recogida de datos	21
Análisis de datos	22
Limitaciones	24
Aspectos éticos	24
Conflictos de interés	25
Plan de trabajo	26
Etapas de desarrollo del proyecto	26
Distribución de tareas del equipo investigador	26
Experiencia del equipo investigador	27
Bibliografía	28
Anexos	
Anexo I: Protocolo de Trasplante hepático del C.H.U.A.C	30
Anexo II: Modelo de Consentimiento informado	123
Anexo III: Modelo de Hoja de recogida de datos	132

RESUMEN

Antecedentes: El trasplante hepático se considera hoy en día el tratamiento de elección para aquellos pacientes apropiadamente seleccionados con hepatopatías crónicas o agudas cuando se han agotado otras alternativas terapéuticas y la esperanza de vida estimada al año sea inferior a la que se prevea con el trasplante.

Siguen existiendo complicaciones postoperatorias importantes que en algunos casos pueden llevar al fallecimiento del paciente. Entre estas complicaciones destaca la llamada “Disfunción primaria del injerto” referida a aquellos hígados que funcional mal en el postoperatorio inmediato. Los mecanismos causantes se desconocen aunque se considera que la isquemia que se produce durante la preservación y la posterior reperfusión, desempeñan un papel fundamental.

En este marco surgen la necesidad de buscar nuevas estrategias que permitan disminuir la incidencia de esta complicación en ocasiones mortal.

Centrándonos en los aspectos que conocemos de la etiopatogenia del problema, esto es, el daño por reperfusión, sabemos que el componente más importante de la lesión tisular generada por reperfusión es la acción de los radicales libres generados durante la ausencia de flujo, esto es durante el tiempo de isquemia.

Resulta necesario diseñar nuevas estrategias que puedan contribuir a minimizar la incidencia y la severidad de esta complicación, en este contexto surge el papel de agentes como el ácido ascórbico, vitamina hidrosoluble de demostrado efecto antioxidante, que contribuiría a contrarrestar el daño al órgano por los radicales libres que se van a generar irremediamente durante el tiempo de isquemia del órgano a la espera de ser trasplantado.

Objetivos: Valorar la incidencia y severidad de la disfunción primaria del injerto en pacientes receptores de trasplante hepático que reciben ácido ascórbico previo al implante del órgano comparado con aquellos que no lo reciben.

Metodología: Estudio cuasi experimental en el que se compara a través de la administración preoperatoria de ácido ascórbico, la incidencia y severidad de la disfunción primaria del injerto entre el grupo experimental (pacientes que reciben ácido ascórbico) y el grupo control (pacientes que no reciben ácido ascórbico). Con este

estudio se pretende demostrar la utilidad del ácido ascórbico en la prevención del daño por isquemia/reperfusión, principal causante de la disfunción primaria del injerto.

PALABRAS CLAVE

Ácido ascórbico, trasplante hepático, daño por isquemia/reperfusión, disfunción primaria del injerto.



ABSTRACT

Background: hepatic transplantation is considered the treatment of choice for those patients properly selected with chronic or acute hepatic disease when other alternative treatments have been failed and life expectancy without transplantation is shorter.

There are still important postoperative complications that in some cases can lead to patient's death.

Among these the "Primary Graft Dysfunction" stands out. The underlying causes are unknown but it is considered that ischemia and reperfusion injury plays a main role.

In this context the emergency of new strategies being able to reduce the incidence of this complication appears.

Focusing on the etiopathogenic factors that we know, the ischemia/reperfusion injury, we know that the most important component of tissue injury is the action of oxygen free radicals originated during ischemia.

It is necessary to find new strategies which may help to reduce the incidence and severity of this complication, in this context the use of ascorbic acid, a water-soluble vitamin with antioxidant effect, will contribute to counter the damage of the oxygen free radicals.

Objective: To show the incidence and severity of primary graft dysfunction in liver transplant recipients who receive ascorbic acid prior to the transplantation compare to those who have not received it.

Method: Quasi experimental study which compares, through the preoperative administration of ascorbic acid, the incidence and the severity of primary graft dysfunction between the experimental group (patients who receive ascorbic acid) and control group (patients who do not receive ascorbic acid). The control group is an historical control (patients who had received a liver transplantation in the last three years, and where managed according to the center protocol, which is currently functioning). With this study we try to check the effectiveness of preoperative ascorbic acid administration in the prevention of ischemia and reperfusion injury , main cause of primary graft dysfunction.

KEY WORDS

Ascorbic acid, liver transplantation, ischemia and reperfusion injury, primary graft dysfunction.

INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

El trasplante hepático se considera hoy en día el tratamiento de elección para aquellos pacientes apropiadamente seleccionados con hepatopatías crónicas o agudas cuando se han agotado otras alternativas terapéuticas y la esperanza de vida estimada al año sea inferior a la que se prevea con el trasplante.

Los objetivos principales del trasplante son por tanto prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida del paciente, a la vez que optimizar el uso de los recursos disponibles.

En nuestro país, desde que el 23 de Febrero de 1984 se realizó con éxito el primer trasplante hepático en el Hospital Universitario de Bellvitge (entonces llamado Hospital Príncipes de España) por los cirujanos Carles Margarit y Eduard Jaurrieta, el número anual de trasplantes realizados ha aumentado progresivamente.

Así en el ejercicio del 2018 publicado por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), en el año 2018 se realizaron 1230 trasplantes hepáticos en España (1167 en mayores de 16 años), de los cuales 196 provenían de donantes en asistolia, cifra que se ha ido incrementando a lo largo de los últimos años. ⁽¹⁾

Junto con el incremento de los hígados provenientes de donantes en asistolia, también se ha visto un incremento en la edad media de los donantes, situándose para el año 2018 en los 61,5 años, constituyendo el accidente cerebro vascular la principal causa de muerte de los donantes. ⁽¹⁾

Las principales indicaciones para trasplante hepático en nuestro país, la constituye el grupo de las cirrosis hepáticas hepatocelulares (50% de los pacientes trasplantados), principalmente la cirrosis secundaria al virus de la hepatitis C, aunque seguida muy cerca por la cirrosis etílica. El siguiente lugar en orden de frecuencia lo ocupa el carcinoma hepatocelular, tras este los retrasplantes (por disfunción crónica del injerto mayormente), a continuación las hepatopatías colestásicas (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria), la hepatopatía autoinmune, el fallo hepático agudo/subagudo, las enfermedades metabólicas y otras, muchas de ellas inusuales. ⁽¹⁾

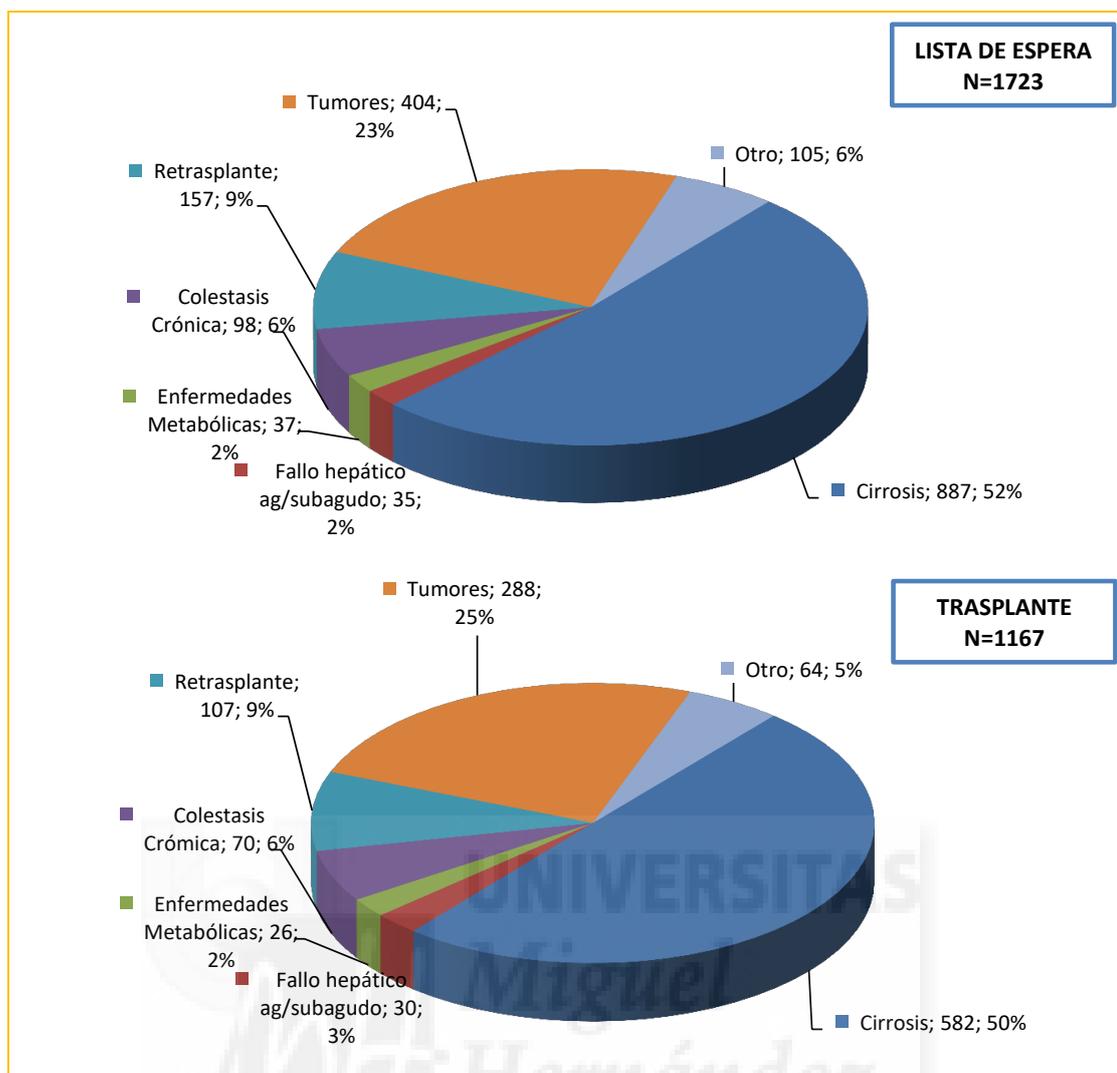


Figura 1. Diagnóstico de los pacientes adultos (≥ 16 años) en lista de espera de trasplante hepático. Fuente: Memoria de Actividad y Donación de Trasplante hepático. España 2018. Organización Nacional de Trasplante.

Gracias a las mejoras en las técnicas quirúrgicas, las técnicas de preservación, así como el desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores se ha logrado que actualmente la tasa de supervivencia en receptores de hígado sea superior al 70% en 5 años.

Sin embargo, siguen existiendo complicaciones postoperatorias importantes que en algunos casos pueden llevar al fallecimiento del paciente. Entre estas complicaciones destaca la llamada “Disfunción primaria del injerto” (DPI) referida a aquellos hígados que funcional mal en el postoperatorio inmediato (24-72h). Su incidencia oscila entre 15-23% y constituye una causa importante de retrasplante (10-30% de las causas).^(2,3,4)

La definición de Disfunción primaria del injerto, ha mostrado variabilidad a lo largo de la literatura, en algunos casos la mera elevación de las transaminasas por encima de

un umbral marcado, constituye su diagnóstico, en otros casos la definición se torna más compleja agrupando toda una serie de características clínicas y analíticas, si bien la elevación de las transaminasas sigue siendo el criterio fundamental, para nuestro trabajo hemos optado por la definición más completa que podemos encontrar en la literatura:

Criterios analíticos mayores:

- DPI leve: deben cumplirse ambas
 - o Elevación de las transaminasas ($>1000\text{Ui/L}$) pero pico máximo $< 2500\text{ Ui/L}$.
 - o Actividad de protrombina superior al 50% a las 24h del trasplante.
- DPI moderada:
 - o Sólo un criterio de DPI grave.
- DPI Grave: Deben cumplirse ambas
 - o Elevación de transaminasas con pico superior a 2500 Ui/l .
 - o Actividad de protrombina inferior al 50% a las 24h del trasplante.

Criterios analíticos menores:

- Persistencia de acidosis metabólica
- Hipoglucemia
- Hiperpotasemia
- Aumento de Bilirrubina precoz ($< 72\text{h}$).

Criterios clínicos:

- Ascitis.
- Disminución de flujo biliar.

Los mecanismos causantes de la DPI se desconocen aunque se considera que la isquemia que se produce durante la preservación y la posterior reperfusión, desempeñan un papel fundamental. Los principales factores predisponentes de DPI son los siguientes:^(3,4,5)

- Problemas del donante: la generalización del trasplante hepático como tratamiento para las enfermedades hepáticas irreversibles, ha generado escasez de donantes, provocando el uso con mayor frecuencia de “órganos subóptimos”
 - o Edad del donante: A mayor edad, mayor DPI.

- Esteatosis hepática: Un 15-30% de los órganos trasplantados (comprobado por biopsia intraoperatoria) presentan infiltración grasa.
 - Macroesteatosis: se asocia a DPI.
 - Microesteatosis: no se asocia a DPI.
- Niveles plásmaticos de sodio en el donante: la hipernatremia del donante se asocia a DPI. Un sodio > 155 mmol/L es el factor de riesgo más significativo para desarrollar DPI (los donantes con cifras de sodio > 155 mmol/L deben ser evaluados cuidadosamente).
- Problemas de preservación: Se producen durante el período de extracción e implantación del órgano donante, debido a la falta de flujo sanguíneo (“lesiones de isquemia fría”), esta isquemia produce un agotamiento de las reservas nutritivas y de energía (ATP y glucógeno) que conducirán al fracaso de los mecanismos celulares (bombas iónicas, liberación de proteasas...) que generará edema celular. Posteriormente con el restablecimiento del flujo (“reperfusion”) las lesiones pueden agravarse (edema celular, formación de radicales libres de oxígeno...)
 - Isquemia fría
 - Tiempo de isquemia: isquemias frías > 12h, implica mayor riesgo de DPI.
 - Temperatura de la solución de preservación: DPI más frecuente cuando la temperatura de preservación fue menor a 0°C que a 2-4°C.
 - Donantes en asistolia (“isquemia caliente”): Donación en asistolia (III de Maastricht) se ha convertido en pocos años en una importante vía de expansión de la donación de órganos en nuestro país, en concreto el hígado es el órgano más sensible a la isquemia caliente, siendo la colangiopatía isquémica la complicación más temida, con supervivencias a largo plazo peores tanto del injerto (mayor necesidad de retrasplante) como del receptor.
- Problemas durante la cirugía/receptor:
 - Politransfusión.
 - Antecedentes de insuficiencia renal en el receptor.
 - Lesiones de reperfusion (aumento de lactato, citrato, hiperpotasemia, radicales libres de oxígeno...)

Para hacer frente al problema, actualmente la valoración macroscópica del órgano donante por parte del cirujano extractor y una técnica quirúrgica exquisita minimizando los tiempos de isquemia, son las mejores herramientas que se disponen para disminuir su incidencia.

En este marco surgen la necesidad de buscar nuevas estrategias que permitan disminuir la incidencia de esta complicación en ocasiones mortal.

Centrándonos en los aspectos que conocemos de la etiopatogenia del problema, esto es, el daño por isquemia/reperfusión, sabemos que el componente más importante de la lesión tisular generada por reperfusión es la acción de los radicales libres generados durante la ausencia de flujo, esto es durante el tiempo de isquemia. ^(6,-10)

Resulta necesario diseñar nuevas estrategias que puedan contribuir a minimizar la incidencia y la severidad de esta complicación, en este contexto surge el papel de agentes como el ácido ascórbico, vitamina hidrosoluble de demostrado efecto antioxidante, que contribuiría a contrarrestar el daño al órgano por los radicales libres que se van a generar irremediamente durante el tiempo de isquemia del órgano y su posterior reperfusión. ⁽¹¹⁻¹⁷⁾

La utilidad del ácido ascórbico en este contexto viene apoyada por los resultados beneficiosos en términos de morbi/mortalidad que se han derivado de su uso en otras circunstancias que comparten con el trasplante hepático la existencia de daño por reperfusión en la génesis del infarto tisular, así, en pacientes con shock séptico, paradigma de un estado de hipoperfusión generalizada, existen diferentes estudios, siendo el más conocido hasta la fecha el elaborado por Marik et al. Donde el empleo de una combinación de ácido ascórbico, tiamina e hidrocortisona consigue una disminución en el uso de vasopresores, de daño renal, de necesidad de terapias de soporte renal y más recientemente comienzan a existir estudios que asocian su uso con una disminución en la mortalidad. Actualmente existe registrados a finales de 2018 en Clinical Trials nueve ensayos clínicos llevados a cabo en diferentes países cuyo objetivo principal consiste en demostrar si existe una disminución de la mortalidad en aquellos pacientes sépticos que reciben ácido ascórbico. ⁽¹⁸⁻²³⁾

Por otra parte la baja incidencias de efectos adversos graves asociados al uso de ácido ascórbico publicadas hasta la fecha, dónde solamente destaca el desarrollo de

nefrocalcinosis y consecuentemente deterioro agudo de la función renal, pero reversible en la mayoría de los casos, además de presentarse en aquellos estudios donde se emplearon dosis muy elevadas (> 200 mg/kg/día de ácido ascórbico).

En pacientes afectados por infarto de miocardio a quienes se les realiza una reperfusión (angioplastia, stent...), se está llevando a cabo ensayos clínicos avalados por ensayos previos en animales, donde se vio que la adición de ácido ascórbico promovía la cardiomiogénesis, en humanos los ensayos en este grupo de pacientes, evidencian menor tasa de arritmias, fallo renal y disfunción ventricular severa en aquellos casos que recibieron dosis altas de ácido ascórbico previo a la reperfusión.^(24,25)



HIPÓTESIS:

Hipótesis general:

La administración de una dosis única de 50 mg/kg de ácido ascórbico durante la inducción anestésica a los pacientes receptores de trasplante hepático, contribuye a disminuir el daño tisular generado por los radicales libres formados durante la isquemia y posterior reperfusión del órgano.

La disminución del daño por isquemia/reperfusión contribuiría a disminuir secundariamente la incidencia de “Disfunción primaria del injerto” (DPI) consecuencia directa del anterior.

Hipótesis operativa:

La diferencia en los resultados de los test bioquímicos (cifra de transaminasas, bilirrubina, plaquetas y tiempos de coagulación) y clínicos (incidencia y severidad de la ascitis, incidencia y severidad de estenosis biliar) que reflejan la presencia y severidad de la DPI; mostrarán resultados beneficiosos estadísticamente significativos en el grupo de los receptores que reciben ácido ascórbico.

A nivel práctico si la hipótesis planteada es demostrada tras la realización de este estudio, los médicos dispondrán de mayor evidencia científica que apoye el uso de ácido ascórbico como estrategia terapéutica para tratar de disminuir el impacto clínico que el daño por isquemia/reperfusión tiene en la génesis de la Disfunción primaria del injerto, lográndose una reducción en la incidencia y severidad de la misma, lo que se traduciría en una mayor supervivencia a largo plazo del injerto y del receptor.

Si la hipótesis no pudiera ser demostrada, descartaría el potencial beneficio del ácido ascórbico en este grupo de pacientes a esas dosis y en esta indicación clínica, lo que llevaría al cese de uso, debido a que si bien los efectos secundarios son escasos y de poca gravedad, no deja de ser un fármaco cuyo uso debe apoyarse en la mejor evidencia científica; y obligando a la búsqueda de nuevas estrategias que minimicen el daño por isquemia/reperfusión que se genera durante el proceso de trasplante de un hígado de un donante a un receptor.

OBJETIVOS:

Principal:

Valorar la incidencia y severidad de la disfunción primaria del injerto en pacientes receptores de trasplante hepático que reciben 50 mg/kg de ácido ascórbico previo al implante del órgano, durante la inducción anestésica de la cirugía de trasplante hepático.

Específicos:

1. Determinar que variables de las siguientes (valor de Bilirrubina total (directa e indirecta), cifra de plaquetas, valor de tiempo de protrombina, valor de lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) cifras de lactato y potasio, cifra de bicarbonato; todas ellas determinantes de la función hepática y cuyos valores se alteran en caso de disfunción primaria del injerto, muestran mejoría tras la administración de una dosis de 50 mg/kg de ácido ascórbico, en determinaciones a las 2h-6h-12h-24h-36h-48h y 72h del trasplante hepático.
2. Descartar la presencia de efectos adversos graves asociados a la administración de dosis altas de ácido ascórbico (50 mg/kg).
3. Determinar si existen diferencias en el beneficio del aporte de ácido ascórbico según la etiología de la enfermedad hepática de base del paciente receptos (hepatocarcinoma, cirrosis enólica, cirrosis por virus hepatotrópos...) y según el tipo de injerto (donante en muerte encefálica o hígado proveniente de donante en asistolia).

METODOLOGÍA:

Diseño de estudio, lugar y tiempo de ejecución:

Se trata de un estudio cuasi-experimental. Este estudio será unicéntrico, realizándose íntegramente en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (C.H.U.A.C) (A Coruña). Se trata de un Hospital público de tercer nivel adscrito al “Servizo Galego de Saúde” (SERGAS).

Hospital con amplia experiencia en la realización de trasplante hepático, con un programa que se inició en el año 1994, en concreto el 11 de Mayo, fecha del primer trasplante hepático adulto en nuestro centro. Desde entonces la cifra de trasplantes anuales, no ha hecho sino crecer (a fecha de Diciembre de 2018, se habían realizado más de 1150 trasplantes hepáticos en nuestro centro) , realizándose actualmente una media de 70 trasplantes anuales (de los cuales un 12% son órganos procedentes de extracciones de nuestro hospital y el 88% proceden de otros centros).

El gran número de injertos procedentes de otros centros se ha incrementado en los últimos años debido mayormente a que en la actualidad nuestro centro presenta el “Programa Líder en Trasplante con hígados procedentes de órganos en asistolia”, suponiendo un 34,5% del total de injertos, cifra muy superior a la media nacional que ronda el 16%. Cifra que muy probablemente se seguirá incrementando al igual que en el resto del territorio nacional debido al constante incremento de la donaciones en asistolia.

Se trata de una actividad estrictamente controlada por medio de protocolos del centro, sometidos a revisión periódicamente, siendo la versión del año 2016 la vigente en la actualidad. Ver Anexo I.

El estudio tiene una duración prevista de 30 meses (de enero 2020 a junio 2022).

El total de sujetos incluidos en el estudio será de 90 (45 en el grupo control y 45 en el grupo experimental), el cálculo muestral se ha realizando utilizando la plataforma EPIDAT 4.2, la prevalencia de DPI en la actualidad de acuerdo a la revisión bibliográfica realizada se encuentra en torno a un 18%, que se corresponde con la observada en nuestro centro (15-21%) asumiendo que esperamos encontrar una proporción de DPI en el grupo experimental del 5%, y para un intervalo de confianza

del 95%, y una potencia 80%, y considerando un porcentaje de pérdidas del 15% , necesitaremos una muestra de 86 pacientes.

En primer lugar se seleccionará un total de 45 controles a los cuales no se les administrará ácido ascórbico. Estos controles serán seleccionados por medio de aleatorización simple entre todos aquellos pacientes que se encuentre en lista de espera de trasplante hepático pero no hayan recibido el órgano una vez aceptado el protocolo por el centro. Su selección será por aleatorización simple. Completada la selección de los 45 controles, se seleccionará a los sujetos del grupo experimental. La selección de los participantes del grupo experimental, se realizará entre el grupo de pacientes con enfermedad hepática terminal que sean introducidos en la lista de espera de trasplante hepático una vez el protocolo sea aceptado por el centro.

El médico responsable de la inclusión de los mismos en las listas de espera es el médico del Servicio de digestivo, un miembro de dicho servicio e integrante del grupo de trasplante hepático del hospital, colabora como Investigador asociado al proyecto, una vez que el paciente sea incluido en lista de espera, establecerá contacto con la investigadora principal, Sonia Alvarado, que será la encargada en la consulta de Anestesiología de valorar a estos pacientes de cara al trasplante, seleccionar las peticiones analíticas pertinentes y explicar los detalles del estudio así como la obtención del consentimiento informado, y tras ello obtendrá en la hoja de recogida de datos la información demográfica pertinente para el estudio (edad, sexo, talla, peso, enfermedad que motiva el trasplante y gravedad) además dicha información quedará reflejada electrónicamente en su historia clínica y dicho consentimiento será informatizado para que conste en la historia clínica del paciente una vez que acuda a trasplantarse, y se establecerá una alerta informática que aparezca inmediatamente una vez se acceda a la historia clínica del paciente, para que en el momento que el paciente ingrese para la realización del trasplante hepático, el médico a cargo de recibirlo (Médico de Servicio Digestivo) compruebe alerte a la Investigadora Principal para que acuda al centro hospitalario aportando la hoja de recogida de datos que entregará a los anesestesiólogos encargados del manejo intraoperatorio del paciente, una vez que se compruebe la validez del órgano y se confirme definitivamente la realización de la cirugía de trasplante hepático.

En dicha alerta también se incluirá la dosis de ácido ascórbico calculada (50 mg/kg) por ejemplo: 70 kg → 3500 mg (3.5 g).

1. Momento de inclusión en el estudio:

Investigador Colaborador: Médico de Digestivo

Tareas:

- Valoración de la enfermedad:
 - Establecimiento de la causa que motiva el trasplante hepático.
 - Gravedad de acuerdo a escala Child-Pugh Y MELD.
- Inclusión del paciente en lista de espera de trasplante hepático.

- Solicitud de preoperatorio de acuerdo a protocolo del centro:

- Ecocardiografía transtorácica (Servicio de Cardiología)
- Espirometría simple (Servicio de Pneumología)
- Serología completa.
- Despistaje de Tuberculosis.
- Pruebas de imagen: Radiología de tórax.
- Analítica con función hepática completa, bioquímica que

incluya parámetros de valoración de función renal coagulación y hemograma.

- Solicitud de sedimento de orina para descartar presencia de cristales de oxalato cálcico.

Investigadora principal (Servicio de Anestesia):

- Valoración anestésica de paciente de cara a cirugía de trasplante hepático.
- Comprobación de ausencia de contraindicaciones para la administración de ácido ascórbico:
 - Comprobar resultados de sedimento de orina y función renal.
- En aquellos sujetos que cumplan criterios de inclusión y exclusión. Información acerca del estudio, objetivos, riesgos...Y entrega de consentimiento informado.
- En aquellos pacientes que acepten participar en el estudio, se abrirá la hoja de recogida de datos donde se rellenaran los datos correspondientes a esta fase (datos demográficos del paciente)
- Calculo de la dosis de ácido ascórbica indicada de acuerdo al peso (50 mg/kg). Dicha dosis se reflejará en la historia clínica y aparecerá en la alerta informática del estudio en el momento de acceder a la historia clínica del paciente.

2. Momento de ingreso para cirugía de trasplante hepático:

Investigador Colaborador: Médico de Digestivo:

- Comprobar que el paciente está incluido dentro del estudio y que ha firmado el CI que autoriza la administración de ácido ascórbico.
- Avisar a Investigadora principal.

Investigadora principal (Servicio de Anestesia):

- Comprobación de que el paciente está incluido en el estudio.
- Entrega de la hoja de recogida de datos a los anesthesiólogos a cargo del manejo intraoperatorio del paciente.
- Solicitud al servicio de Farmacia para la preparación de la dosis de ácido ascórbico.
- Conocida la hora de inicio del trasplante solicitud a farmacia para entrega del preparado en quirófano.

Una vez confirmada la validez del órgano y estimada la hora de inicio de la cirugía, se contactará con Servicio de Farmacia para la preparación y entrega del preparado intravenoso de ácido ascórbico (tiempo de preparación: 30 minutos).

Cuando el paciente acuda a quirófano, serán entregadas las hojas de recogida de datos a los anesthesiólogos (2) a cargo de la cirugía, así como la entrega del preparado de ácido ascórbico.

Durante el preoperatorio el manejo del anestésico del paciente se ajustará estrictamente a las normas del protocolo del centro de acuerdo a su última revisión de 2016 (Ver anexo I, manejo anestésico) con la única excepción de que tras la inducción anestésica se procederá a la administración de ácido ascórbico. Dicha administración se realizará a través de una vía periférica, sin mezclar con ningún otro fármaco y durante un tiempo de infusión de 15-20 minutos de acuerdo a las recomendaciones del Servicio de Farmacia del centro.

Será responsabilidad de los anesthesiólogos de quirófano registrar en la hoja de recogida de datos, la dosis y la hora de administración de la misma.

Durante la cirugía, el cirujano responsable del trasplante será el encargado de realizar la biopsia del injerto para su estudio por anatomía patológica de acuerdo al protocolo del centro.

3. Momento de la cirugía:

Investigador Colaborador: Médico de Anestesiología a cargo de trasplante:

- Manejo anestésico de acuerdo a protocolo de trasplante del centro.
- Administración de la dosis calculada de ácido ascórbico de acuerdo a las indicaciones de Servicio de Farmacia.
- Rellenar en la hoja de datos lo correspondiente a:
- Administración de ácido ascórbico si/no y dosis.
- Hora de la administración.
- Hora de inicio de la cirugía.
- Tiempo de isquemia del injerto.
- Procedencia del injerto (intrahospitalario o extrahospitalario) asistolia si/no.
- Datos demográficos del donante: edad, sexo y causa de muerte.

Tras la realización de la cirugía el paciente se traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos quirúrgicos, donde permanecerá ingresado un mínimo de 72 h (postoperatorio normal) y se procederá a continuar con los cuidados postoperatorios de acuerdo al protocolo, y durante el mismo, se solicitarán las analíticas para el estudio completo de la función hepática en el postoperatorio, de acuerdo al protocolo esto es a las 2h-6h-12h-24h-36h-48h y 72h. La realización de la primera ecografía de control de función del injerto hepático para estudio de la vascularización y la vía biliar será llevada por Servicio de Radiología en las primeras 24h postrasplante de acuerdo a protocolo.

Durante este período será tarea de la investigadora principal recoger los datos necesarios para el estudio en la Hoja de recogida de datos. Tras la recogida de los resultados analíticos correspondientes a las 72 h postrasplante, la hoja de recogida de datos quedará en custodia de la investigadora principal nuevamente para que sean transferidos a una base de datos para sus posterior análisis estadístico.

4. Momento postoperatorio/estancia en UCI:

Investigadora principal: (Servicio de Anestesiología).

- Recogida de los datos analíticos y clínicos correspondientes a dicho período necesarios para el estudio.
- Traslado de dichos datos a la base de datos para su posterior análisis estadístico.

Posteriormente corresponderá a la investigadora principal recoger los datos correspondientes a la biopsia hepática del injerto una vez que estén disponibles por el Servicio de Anatomía patológica.

Sujetos:

Criterios de inclusión: pacientes mayores de edad en situación de enfermedad hepática terminal de cualquier etiología en lista de espera de trasplante hepático.

Criterios de exclusión: pacientes con antecedentes de nefrolitiasis, o que presentan algún tipo de contraindicación a la administración de ácido ascórbico (vitamina C).

A los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión se les informará y entregará el consentimiento informado en la consulta de Trasplante hepático una vez que se hayan incluido en lista de espera. Dicho consentimiento informado se adjunta en el Anexo II.

Variables a estudio:

Variable de Objetivo principal y Objetivo específico 1:

La variable principal del estudio es determinar la proporción de disfunción primaria del injerto en el grupo experimental que recibe ácido ascórbico frente a aquella en el grupo control. Se trata de una variable dependiente categórica dicotómica: Sí/No.

Si bien como hemos definido la disfunción primaria del injerto es un diagnóstico que se basa en una serie de parámetros clínicos y analíticos que constituirán otras variables de nuestro estudio que debemos recoger para su posterior análisis, estas variables son:

- Valores clínicos:
 - o Ascitis. Variable categórica dicotómica: Si/No.
 - o Producción de bilis: Variable cuantitativa continua: Determinación de cantidad de bilis (en mililitros) producida cada hora, contabilizada a través de drenaje tipo Kher.
- Valores analíticos Todas ellas variables cuantitativas continuas: Bilirrubina total (directa e indirecta), cifra de plaquetas, valor de tiempo de protrombina, valor de lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) cifras de lactato, potasio y cifra de bicarbonato.

Variables de Objetivo específico 2:

- Presencia de cristales de oxalato cálcico en sedimento de orina: Variable categórica dicotómica: Si/No.

Variables Objetivo específico 3:

- Procedencia del injerto: Variable dependiente categórica dicotómica: donante en muerte encefálica o donante en asistolia.
- Tiempo de isquemia: Variable cuantitativa continua: tiempo de isquemia especificado en horas y minutos.
- Causas que motivaron el trasplante hepático: Variable categórica policotómica, distinguiremos las siguientes categorías:
 - o Cirrosis enólica.
 - o Cirrosis secundaria a virus hepatotropos.
 - o Hepatocarcinoma.
 - o Colestasis.
 - o Enfermedades autoinmunes.
 - o Enfermedades metabólicas.
 - o Hepatitis aguda/subaguda.
 - o Otras.
 - Se incluirá asimismo el grado de gravedad de su enfermedad, representado por 2 escalas (Child-Pugh y la escala MELD).
- Presencia de alteraciones en el injerto (determinadas por la biopsia intraoperatoria): Variable cualitativa ordinal:
 - o No alteraciones.
 - o Microesteatosis.
 - o Macroesteatosis.

Otras variables del estudio son las variables sociodemográficas del receptor: edad, sexo, talla y peso; y del donante: edad, sexo, procedencia (intra o extrahospitalario), causa de muerte.

Recogida de variables:

Para la recogida de todas las variables planteadas se utilizará una hoja de recogida de datos (Anexo III), en la que se recogerán los valores de las variables descritas.

La hoja de recogida de datos se adjuntará a la historia clínica del paciente una vez que este ingrese con motivo de la cirugía del trasplante. Los datos demográficos del receptor (edad, sexo, talla, peso, enfermedad que motiva el trasplante y gravedad) serán recogidos por la investigadora principal en el momento de la inclusión del paciente en el estudio y tras la obtención del consentimiento informado, inicialmente la hoja permanecerá en custodia de la investigadora principal que acudirá al centro en el momento del trasplante para adjuntar la hoja a la historia clínica, de manera que los anestesiólogos a cargo del manejo del paciente en quirófano dispongan de ella para rellenar los datos correspondientes al intraoperatorio, esto es: administración de ácido ascórbico sí/no y dosis, hora de la administración, hora de inicio de la cirugía, tiempo de isquemia del injerto, procedencia del injerto, y los datos demográficos del donante arriba descritos. Finalmente en la hoja se adjuntarán los datos correspondientes a las variables clínicas y analíticas descritas, en cada una de las determinaciones correspondientes (2h, 6h, 12h del trasplante), dichos datos serán recogidos por el investigador principal del estudio. Asimismo será el investigador principal el que recoja los datos correspondientes a la anatomía patológica de la biopsia intraoperatoria, y realice la revisión de que todos los datos previos se han recogido adecuadamente. Pasadas las 72h del trasplante tras la recogida de los datos correspondientes a la última analítica incluida en el estudio, el investigador principal quedará al cargo de la hoja de recogida y se encargará de pasar los resultados a una base de datos creada a través del programa Excel, archivándose la hoja de recogida de datos para posteriores revisiones y consultas, así como correcciones en el momento del análisis de los datos.

Análisis de datos:

El análisis de datos se realizará por medio del programa estadístico SPSS (Statistical Package of Social Service) versión 23.0 licencia en uso del C.H.U.A.C.

En primer lugar se llevará a cabo un análisis demográfico de la muestra, obteniéndose el perfil de los sujetos a través de las variables de sexo, edad, enfermedad indicación del trasplante hepático, estadio de la enfermedad hepática en el momento de la inclusión en lista de espera (a través de las escalas Child-Pugh y MELD).

Asimismo se analizarán los datos referentes al injerto hepático: edad del donante, presencia o no de alteraciones (esteatosis) en el injerto (determinada a través de la realización de la biopsia del injerto donante en el intraoperatorio), tiempo de isquemia, procedencia (donante en asistolia vs muerte encefálica).

Después se analizarán en el receptor los valores analíticos de: Bilirrubina total (directa e indirecta), cifra de plaquetas, valor de tiempo de protrombina, valor de lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) cifras de lactato y potasio, cifra de bicarbonato; a las 2h-6h-12h-24h-36h-48h y 72h del trasplante hepático.

Por último se analizará la presencia de disfunción primaria de injerto en el grupo control vs el experimental (de acuerdo a la definición previamente descrita).

Las variables cualitativas se determinarán con frecuencias absolutas y relativas y las cuantitativas con media, mediana y desviación estándar.

Para comprobar si los resultados de los test tienen una distribución normal se utilizará el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para comparar la incidencia de disfunción primaria del injerto entre los dos grupos, se empleará la prueba de Chi cuadrado.

Para valorar la influencia de la administración de ácido ascórbico en los resultados analíticos se realizará por medio de la prueba T de Student para muestras independientes en el caso de que siga una distribución normal o la U de Mann-Whitney en el caso de que la distribución no sea normal.

La influencia (en el desarrollo de disfunción primaria del injerto) de si el injerto procede o no de una donación en asistolia se estudiará mediante la de Chi Cuadrado. La influencia del sexo o de si el donante es intra o extrahospitalario se estudiará utilizando los mismos tests.

Para el análisis de la influencia de la edad del donante y del receptor con el riesgo de desarrollar disfunción primaria del injerto se utilizará la prueba de la T de Student.

Por último para valorar la influencia de la etiología que motiva el trasplante hepático con el riesgo de desarrollar disfunción primaria del injerto se empleará el test de Chi cuadrado.

Se considerará un nivel de significación de $p < 0,05$ para rechazar la hipótesis nula.



Limitaciones:

La principal limitación del estudio, es que se trata de un estudio cuasi experimental donde no existe aleatorización a la hora de determinar un grupo experimental y otro control, sino que se considerarán parte del grupo experimental todos aquellos sujetos que cumplan los criterios de inclusión y exclusión y firmen el consentimiento informado hasta completar el total de 45 casos necesarios de acuerdo a los cálculos de tamaño muestral. El grupo control será también de 45 sujetos, seleccionados entre aquellos pacientes que se encuentren incluidos en lista de espera (pero no hayan sido trasplantados en el momento de inicio del estudio).

El motivo principal para no realizar un ensayo aleatorizado doble ciego, es la dificultad para el enmascaramiento del fármaco, el cual requiere un sistema de administración especial dado su naturaleza fotosensible, que dificulta mantener oculto que se está administrando.

Otra limitación del estudio es que este se lleva a cabo en un único centro, la complejidad logística ha provocado que inicialmente se opte por este estudio inicial, si los resultados arrojan evidencia a favor del uso de ácido ascórbico en esta indicación clínica serían necesarios futuros estudios multicéntricos con mayor tamaño muestral para ampliar la evidencia científica disponible.

Aspectos éticos:

Se solicitará la aprobación del Comité ético del C.H.U.A.C de este protocolo así como la aprobación para la utilización del ácido ascórbico en este contexto clínico a la Agencia Española del Medicamento (actualmente solicitadas, pendientes de aprobación).

Asimismo se solicitará la aprobación del Comités de ética del centro para la revisión de las historias clínicas de los controles históricos.

Se informará a cada sujeto acerca de la naturaleza del estudio, voluntariedad de la participación en el mismo y la posibilidad de revocar dicho consentimiento en el momento que ellos lo deseen, se informará además de los objetivos propuestos, así como el no prejuicio a la hora de su posicionamiento en la lista de espera de trasplante en caso de no acceder a la administración de ácido ascórbico. A todos los sujetos se les dará un Consentimiento Informado por escrito (Anexo II) que deberán rellenar antes de la intervención quirúrgica. En dicho consentimiento, se hará constar también lo

establecido por la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter personal.

Conflictos de interés

La autora e investigadora principal del proyecto, en su nombre y en el de todos los de más investigadores colaboradores, declara que no existe ningún potencial conflicto de interés.



PLAN DE TRABAJO

Etapa de desarrollo del proyecto

1ª Fase:

Meses 1-5 (Enero a Mayo 2020) Revisión del protocolo y solicitar permiso al Comité de ética del Hospital.

2ª Fase:

Meses 6-24 (Junio 2020-Diciembre 2021) Ejecución del estudio, recogida de datos a través de la hoja propuesta .

3ª Fase:

Meses 25-26 (Enero y Febrero 2022) Interpretación de los datos y realización de los análisis estadísticos de los mismos.

4ª Fase:

Meses 26-30 (Marzo a Junio 2022) Redacción final del artículo y envío a revistas de alto impacto científico y congresos nacionales e internacionales.

Final del proyecto

El proyecto finalizará en Diciembre de 2022 una vez que se haya redactado el estudio. Posteriormente se difundirá en distintas revistas y congresos.

Distribución de tareas del equipo investigador

La investigadora principal y encargada de la elaboración de este documento, será la encargada de solicitar los permisos necesarios para llevar a cabo el estudio así como de obtener el consentimiento informado de los participantes. Además se responsabilizará de formar al resto del equipo en la metodología del estudio, y la recogida de variables. Además colaborará en la recogida de datos y el análisis de los mismos. Finalmente redactará el estudio final de la investigación y se responsabilizará de la difusión del mismo.

Experiencia del equipo investigador

El equipo investigador del proyecto está formado por un conjunto de profesionales con una amplia experiencia en el ámbito clínico y asistencial en el cuidado de los pacientes receptores de trasplante hepático.

Para facilitar la metodología del proyecto la investigadora principal formará a todos los integrantes del equipo en la recogida de las variables necesarias para el estudio.



BIBLIOGRAFÍA:

1. Memoria de Actividad y Donación de Trasplante hepático. España 2018. Organización Nacional de Trasplante (ONT).
2. Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers. Cannistrà M et al. *International Journal of Surgery*. 2016; 33 (Suppl 1): S57-S70
3. Antioxidant and prooxidant properties of ascorbic acid on hepatic dysfunction induced by cold ischemia/reperfusion. *European Journal of Pharmacology* 2008; 580 (3): 401-406.
4. Ischemic preconditioning in hepatic ischemia and reperfusion. Suzuki et al. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2008; 13(2):142-147.
5. "Role of reactive oxygen species in mediating hepatic ischemia-reperfusion injury and its therapeutic applications in liver transplantation. Zhang W. et al. *Transplant Proc* 2007 Jun;39(5): 1332-7.
6. . Cytoprotective effects of ascorbic acid on the ischemia-reperfusion injury of rat liver. Taha MO et al. *Transplantation Proceedings*. 2004; 36 (2): 296-300.
7. Novel pharmacologic strategies to protect the liver from ischemia-reperfusion injury. Iñiguez M et al. *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery*. 2008;3(1): 9-18.
8. Impact of High-Dose Antioxidants on Outcomes in Acutely Injured Patients. Collier et al. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2008
9. Effect of perioperative infusion of antioxidants on neutrophil activation during liver transplantation in humans. Biasi F et al, *Transplantation Proceedings*. 2002; 34(3): 755-758.
10. Oxidative stress in Kidney Transplantation: Causes, Consequences and potential treatment. Nafar M et al. *Iranian Journal of Kidney Disease*. 2011; 5(6):357-72.
11. Intravenous ascorbic acid to prevent and treat cancer-associated sepsis? Ichim T et al. *Journal of Translational Medicine*. 2011; 9: 25.
12. Oral preoperative antioxidants in pancreatic surgery: A double-blind randomized, clinical trial. Braga M et al. *Nutrition*. 2012; 28 (2): 160-4.
13. The effectiveness of antioxidant vitamins C and E in reducing myocardial infarct size in patients subjected to percutaneous coronary angioplasty (PREVEC Trial): study protocol for a pilot randomized double-blind controlled trial. Rodrigo R et al. *Trials* 2014; 15: 192.

14. Effect of different antioxidants in ischemia-reperfusion syndrome. Hoyos W. *Critical Care* 2011; 15(Suppl 1):96.
15. Making sense of an early high-dose intravenous vitamin C in ischemia/reperfusion injury. Spoelstra-de Man A et al. *Critical Care* 2018 20:70.
16. Vitamin C revisited. Oudemans-van Straaten H et al. *Critical Care* 2014; 18:460.
17. Adjuvant vitamin C in cardiac arrest patients undergoing renal replacement therapy: an appeal for a higher high-dose. Honore P et al. *Critical Care* 2018; 22:350
18. Evaluation of the effect of Ascorbic Acid Administration on gene Expression Level of Il-6 and TNF alfa Cytokines in Deceased Donors. Kazemi M et al, *Iranian Journal of allergy, asthma, and immunology*, 2015, 14(2): 149-157.
19. Normothermic liver ischemia and antioxidant treatment during hepatic resections. Cerwenka H et al. *Free Radical Research* 1999; 30 (6): 463-469.
20. Intra-arterial vitamin C prevents endothelial dysfunction caused by ischemia-reperfusion Pleiner J et al. *Atherosclerosis* 2008; 197(1): 383-391.
21. The effect of intravenous vitamin C infusión periprocedural myocardial injury for patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. Wang Z. *Canadian Journal of cardiology*, 2014, 30 (1): 96-101.
22. Ascorbic acid against reperfusion injury in human renal transplantation. Norio K et al. *Transplant International*, 2003; 16 (8): 480-485.
23. Ascorbic acid supplementation during Ex-Vivo lung Perfusion. Mohamed MS. *Exp Clin Transplant* 2016; 14(81): 112-13.
24. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. Zakkar M et al. *Pharmacol Ther.* 2015; 154: 13-20.
25. Vitamin C and percutaneous coronary intervention: some answer, more questions. Gebhard C et al. *Can J Cardiol* 2014; 30 (1): 3-5.

**Anexo I. Protocolo de Trasplante hepático del Complejo Hospitalario
Universitario de A Coruña. Versión 2016.**

**PROTOCOLO DE
TRASPLANTE
HEPÁTICO**

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO A CORUÑA



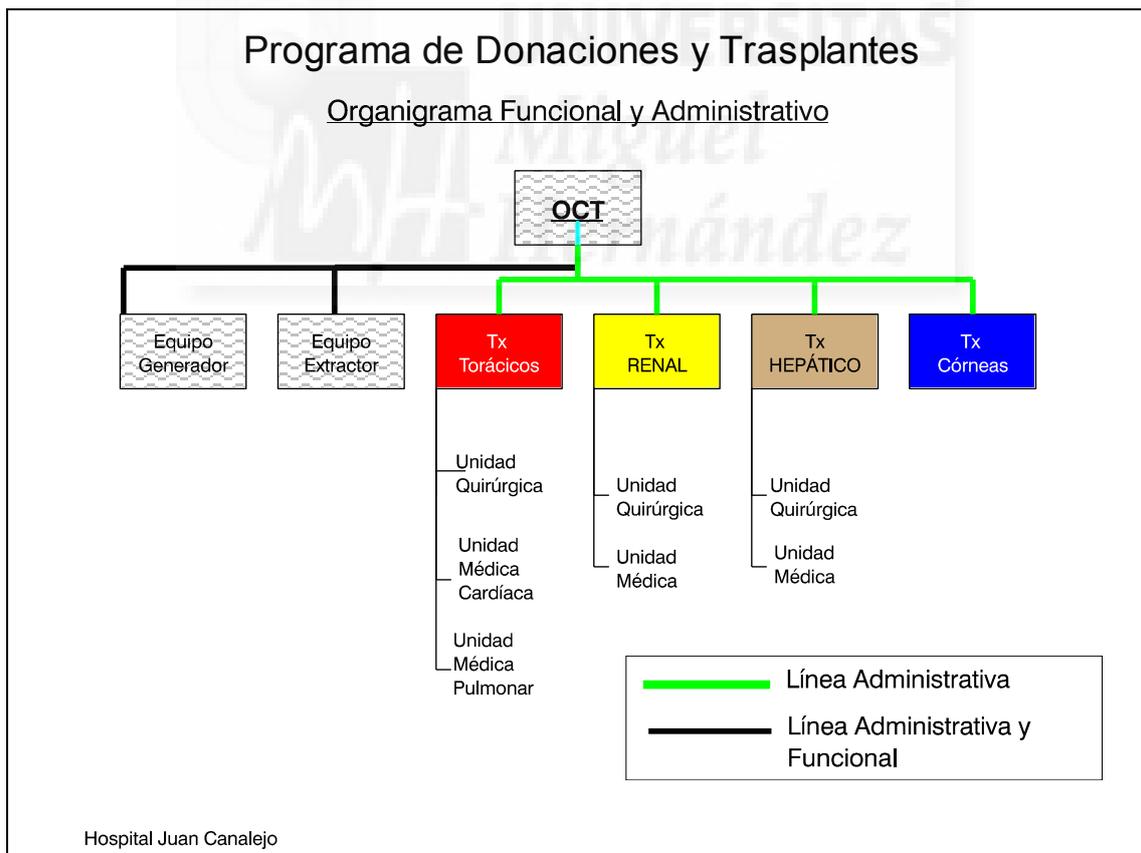
INDICE

	pag.
Introduccion	3
Organigrama	4
Programación	5
Indicaciones y Valoración preoperatoria de receptores	6
Protocolo preoperatorio	12
Consentimiento Informado	
Extracción multivisceral	20
Lista de material	
Solución de Wisconsin	
Transporte del órgano	
Intervención en el receptor	28
Anestesia y Reanimación en el TxH	31
Profilaxis inmunosupresora y tratamiento del rechazo	57
Protocolos Especiales	60
Portadores crónicos de HBsAg	
Portadores virus Hepatitis C	
Tumores Hepaticos	
Profilaxis antibiótica	
Prostaglandina PGE-1	
Nutrición	
Seguimiento postoperatorio	65
Vigilancia postoperatoria	
Manejo de la herida quirúrgica y drenajes	
Protocolos de postoperatorio y seguimiento	
Consejos y normas de vigilancia tras el alta	68
Hematología y hemoterapia	69
Microbiologia	70
Anatomía Patológica	83
Estudios de Laboratorio	85

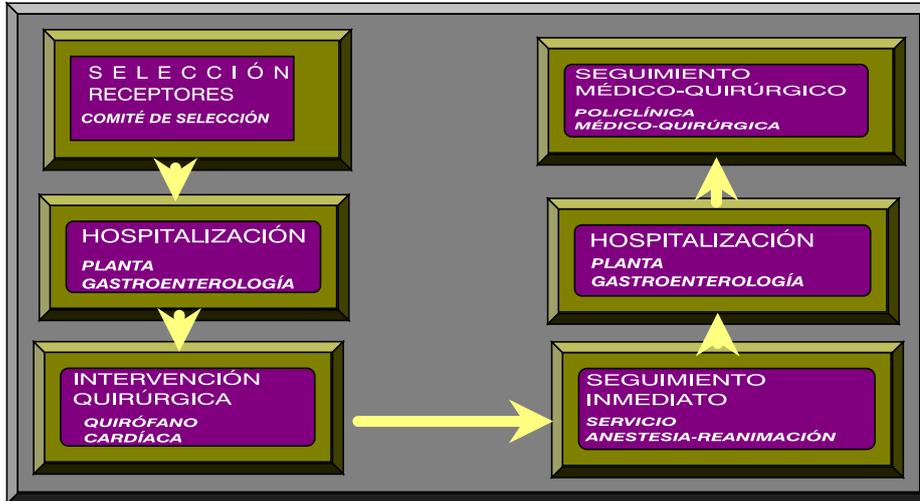
INTRODUCCION

Característica conceptuales:

- a) El objetivo principal del este programa es el del cuidado de pacientes con enfermedad hepática actual o potencialmente terminal e irreversible y que pueden curar o paliar su enfermedad a través de esta terapéutica.
- b) En colaboración con la Oficina de Coordinación de Trasplantes de Galicia y la Organización Nacional de Trasplantes, atender a la distribución mas eficaz y equitativa posible de los recursos disponibles.
- c) Proporcionar todos los cuidados medicos y quirúrgicos requeridos durante los periodos pre-trasplante, trasplante y postrasplante, incluyendo el seguimiento a largo plazo de estos pacientes con equidad y atendiendo la necesidad de efectuarlo con la administración más eficaz de los recursos humanos y económicos.



ORGANIZACIÓN FUNCIONAL



PROGRAMACION DE ACTIVIDADES CONJUNTAS

Son las actividades que realizarán de forma regular los miembros del equipo de Trasplante Hepático, independientemente del resto de actividades que realicen dentro de su trabajo rutinario del Hospital.

1.-VISITAS de enfermos en postoperatorio de Trasplante Hepático(Cirugia y Hepatología conjuntamente).

Todos los días a las 9 y 14,30 horas, comenzando por los pacientes de Reanimación.

2.-COMITÉ DE RECEPTORES: constituido por los miembros de Cirugia, Hepatologia, Anestesia y Reanimacion, Oficina de Coordinación de Trasplantes , A. Patológica e Infecciosos, que se reunira todos los Jueves a las 8.30.

3.-SESION CLÍNICA CONJUNTA de todos los servicios con participacion activa en el Programa de Trasplante Hepatico, con perioricidad semanal.

4.-SESIONES ESPECIALES, sobre temas puntuales del trasplante, con el objetivo de profundizar sobre problemas concretos y fomentar la relacion con otros Programas de Trasplante.

INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPATICO

En el Programa de Trasplante Hepático del Hospital Juan Canalejo las indicaciones son las aceptadas actualmente por la mayoría de los Hospitales incluidos dentro de Registro Europeo de Trasplante Hepático.

A. Enfermedad Hepática Crónica Avanzada

A.1. Hepatocelular

Viral, alcohólica, criptogénica, autoinmune, otras.

A.2. Colestásica

Cirrosis biliar primaria, Colangitis Esclerosante.

Síndromes colestásicos familiares.

B. Tumores Malignos no reseables

Hepatoma, Colangiocarcinoma, Metástasis(carcinoide, insular)

C. Fallo Hepático Fulminante

Viral, Drogas, Enferm. metabólicas.

D. Enfermedades Metabólicas

Déficit A-1 antitripsina, E. Wilson, Tirosinemia

VALORACIÓN DE RECEPTORES

A. ENFERMEDAD CRÓNICA AVANZADA

A.1. Hepatocelular

La evaluación se realizará mediante la siguiente **tabla de valores**, más la clasificación de Child:

Ascitis_	1 (no)	2 (compen)	3 (refrac)	4 (SHR)
Encefalop.	1 (no)	2 (I-II)	3 (II-IV)	4 (cro)
Desnutric.	1 (no)	2 (leve)	3 (modera)	4 (sev)
Albúmina	1 (>3.5)	2 (3.5-3)	3 (2.9-2)	4 (<2)
Bilirrubina	1 (>2)	2 (2-3)	3 (3-10)	4 (>10)
Protrombina	1 (>60%)	2 (60-50%)	3 (49-40%)	4 (<40%)
Varices	1 (IV)	2 (LAMG)	3 (HDA-varic)	

La nutrición no se valorará con factores bioquímicos o inmunitarios, ya que están alterados por la propia hepatoptía independientemente del grado de nutrición. Si es posible se realizará el **test de índice de sodio-potasio intercambiable**. En su ausencia se valorará la relación creatinina en orina de 24 horas (mg) con altura en cm. de acuerdo con la tabla.

Hombres:	Normal(10,5)	Leve(9,5-8,4)	Moderada(8,4-7,4)	Severa(<)
Mujeres:	Normal(5,8)	Leve(4,8-3,7)	Moderada(3,7-2,7)	Severa(<)

La desnutrición severa o el índice sodio-potasio intercambiable será considerado un alto riesgo de mortalidad sin ser contraindicación absoluta pero si relativa.

Un episodio espontáneo previo, de peritonitis bacteriana debe ser considerado como indicación de trasplante (indicador de deterioro hepático severo).

Debiendo ser considerada la indicación de Trasplante cuando la suma total de puntos sea mayor de 13 y menor de 24.

Los enfermos con **hepatopatía alcohólica** deben ser evaluados en función de la presencia de alteraciones a nivel de otros órganos que pudieran limitar la eficacia del trasplante, así como la ausencia de etilismo por más de 6 meses.

A.2. Colestásica

La siguiente tabla puede ser relativamente útil en la valoración de los receptores:

Bilirrubina	1 (<5mg%)	2 (5-10 mg%)	3 (>10 mg%)
Prurito	1 (No)	2 (Control)	3 (Intratable)
Colangitis	1 (No)	2 (Unica)	3 (Recurrente)

****PUNTUACION Y ESTADIAJE (ver**

protocolo preop):

Baremo: Clase A: _____ 4-9 puntos
 Clase B _____ <4 puntos
 Clases C Y D: aplicando las contraindicaciones generales del trasplante.

Por otra parte si las coloestasis crónicas se presentan en forma de hepatopatía crónica se aplicará con prioridad el baremo de esta patología.

En los pacientes con **Cirrosis Biliar Primaria** la elevación de 2 mgr. entre dos determinaciones separadas 6 meses, es criterio de inclusión en lista activa (Clase A).

B. TUMORES

Serán considerados sólo los pacientes con tumores irresecables y sin diseminación extrahepática (Estadio II).

Todos los tumores confirmados con biopsia serán sometidos a embolización con Lipiodol-Adriamicina, realizando posteriormente TAC para evaluación.

Los tumores "incidentales", en hígado cirrótico, serán valorados como indicación, si los demás datos de hepatopatía crónica indican posibilidad de inclusión en lista activa.

Las metástasis de tumores Carcinoides con el tumor primario controlado, serán considerados favorablemente para el trasplante.

Otro tipo de tumores, como los Colangiocarcinomas, serán considerados individualmente dado la frecuencia de la recidiva y el posible desaprovechamiento de un donante para otro paciente que puede ser beneficiado a largo plazo.

Debido a los informes favorables de algún grupo (Hanover), los tumores de Klastkin sin difusión extrahepática serán considerados "individualmente" con arreglo a otros factores, como edad, estado general, etc.

C. FRACASO HEPÁTICO FULMINANTE

En cada caso se hará una valoración individual, teniendo en cuenta que el período para la realización del trasplante hepático puede ser corto por la aparición de coma profundo y fallo multisistémico.

Teniendo en cuenta que la supervivencia es aproximadamente del 39-67%, en pacientes con hepatitis A y B o intoxicación con Paracetamol, a pesar de de encefalopatía grado III-IV, la selección de pacientes debe ser "lo mas segura posible".

Nosotros hemos seleccionado los **criterios del KING'S COLLEGE HOSPITAL** de Londres como los mas completos a tener en cuenta en las indicaciones de trasplante:

a.- Casos NO debidos a Paracetamol

- A-1) Siempre que tiempo de protombina >100 seg.
- A-2) O bien en otros casos si se cumplen 3 de estos parámetros:
 1. Etiología. Hepatitis viral no-A no-B (C) o Drogas
 2. Edad: <10 años o >40 años
 3. Tiempo entre instauración de la ictericia y encefalopatía superior a 7 dias.
 4. Tiempo de protombina >50 seg.
 5. Bilirrubina sérica >300 mmol/l (18 mgr%)

Con esta corrección se identifican el 95.5% de los casos fatales.

b.- Casos DEBIDOS a sobredosis de Paracetamol

- B-1) Con pH arterial <7.3 (a mas de 24 h tras la ingestión de la droga).
- B-2) Coexistencia de:
 1. Tiempo de protrombina >100 seg
 2. Bilirrubina >300 mmol/l
 3. Encefalopatía, por lo menos grado 3

Estos criterios identifican el 77% de los casos fatales.

El **Fallo hepático Fulminante por Hígado Graso agudo del embarazo** es raramente indicación de trasplante hepático, ya que el pronóstico es normalmente excelente si se provoca el parto.

CONTRAINDICACIONES:

- 1.-Sépsis Activa: Neumonía, Septicemia, Peritonitis.
- 2.-Edema cerebral, lo suficientemente severo como para alterar los reflejos pupilares o del tronco cerebral.

La monitorización de la Presión Intracraneal (PIC) debe realizarse en cada caso, antes, durante y por lo menos 24 h. post trasplante

- 3.-La inestabilidad hemodinámica con PA <100 mm Hg es también contraindicación.

D. ENFERMEDADES METABÓLICAS

1. Enfermedad de WILSON

- Fracaso hepático fulminante
- Cirrosis descompensada en 2-3 meses de tratamiento quelante.

-Insuficiencia hepática severa después después de supresión del tratamiento quelante.

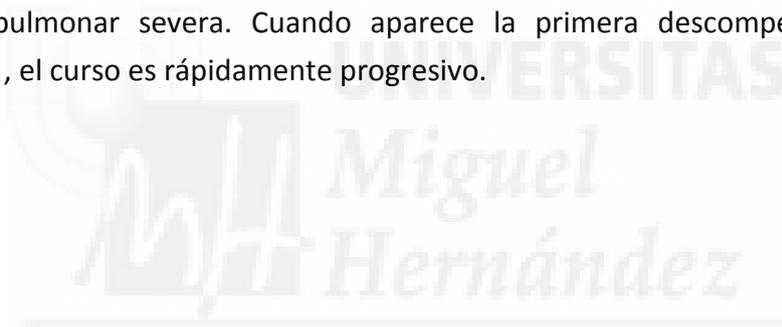
BAREMO PRONÓSTICO para ayuda de la decisión es:

PUNTUACION	0	1	2	3	4
Bilirrubina	<5.8	8.8	11.6	17.4	>17.4
GOT	<100	150	200	300	>300
Act. Protomb.	>60%	50%	40%	30%	<30%

VALORACIÓN <6	Buen Pronóstico, "Lista Inactiva"
>7	Mal Pronóstico, "Lista Activa"

2. Déficit de ALFA-1-ANTITRIPSINA

Además de la evaluación habitual de toda hepatopatía crónica es importante descartar afectación pulmonar severa. Cuando aparece la primera descompensación de la hepatopatía , el curso es rápidamente progresivo.

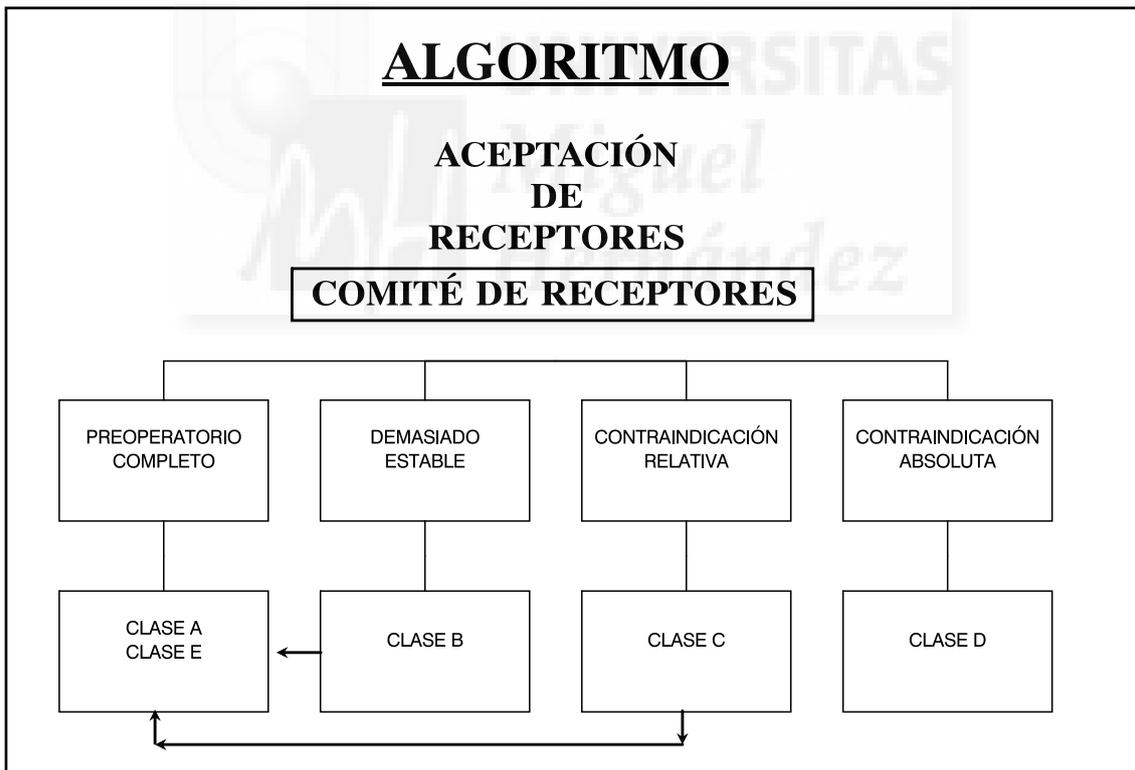


CONTRAINDICACIONES GENERALES ABSOLUTAS

1. Sépsis activa fuera del territorio hepatobiliar.
2. Enfermedad tumoral maligna extrahepática
3. Enfermedad cardiopulmonar avanzada
4. Imposibilidad para comprender el procedimiento.
5. Positividad para H.I.V.

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

1. Enfermedad renal crónica avanzada
2. Edad mayor de 65 años.
3. Trombosis del territorio portal
4. Hipoxemia con shun intrapulmonar
5. Cirugía compleja en el territorio supramesocólico
6. Alcoholismo o drogadicción activa



PROTOCOLO PREOPERATORIO DEL RECEPTOR

Aceptación de RECEPTORES PARA TRASPLANTE

- Cada posible receptor de trasplante hepático será presentado en la reunión del Comité de Valoración, formado por Hepatólogos y Cirujanos del Grupo de Trasplante Hepático. Una vez aceptados los receptores, serán estudiados según el protocolo preoperatorio.
- Una vez realizado el estudio preoperatorio del receptor, se volverá a presentar al Comité, para su inclusión inmediata en la "lista de espera activa" de la Oficina de Coordinación de Trasplantes (Clase A).

LISTA DE ESPERA

Formada por los pacientes admitidos para trasplante por el Comité de Receptores.

Tendrá los siguientes datos de cada receptor:

- NOMBRE, EDAD, PESO, PERIMETROS ABDOM. y TORÁCICO, ALTURA
- PATOLOGÍA, ESTADO CMV, GRUPO SANGUÍNEO, ANTICUERPOS
- DIRECCIÓN, TELÉFONOS

Deberá ser renovada cada 15 días, o como máximo cada mes, por la Sección de Hepatología.

ESTATUS EN PROGRAMA DE TxH

CLASIFICACIÓN GENERAL

Cada enfermo evaluado como candidato a TxH se incluirá en una de las siguientes categorías:

CLASE A. Apto para trasplante. Inclusión en "lista activa".

Dentro de esta clase A se consideran:

- I.. Estable domiciliario
- II. Estable hospitalizado
- III. Enfermo en UCI-Reanimación

CLASE B. Hepatopatía demasiado estable. Reevaluación periódica y "lista inactiva".

CLASE C. Contraindicación relativa; exclusión temporal, Reevaluación periódica y "lista inactiva".

CLASE D. Contraindicación absoluta; exclusión definitiva

En nuestro programa, durante su primer año de puesta en marcha, se desarrollará una 5ª categoría

CLASE E: Pacientes en los que está indicado el Trasplante pero tienen un riesgo calculado demasiado elevado. Estos se propondrán a otros Programas para su inclusión.

Dentro de la Lista Activa los pacientes se valorarán según el sistema de la "UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING" de 1 á 4, que se corresponde con el sistema de la ONT española de la siguiente forma:

<u>UNOS</u>	<u>ONT</u>
1.-Fuera del hospital	No urgente
2.-Dependiente del hospital	No urgente
3.-Requiriendo cuidados intensivos	Urgente
4.-Extremadamente urgente	Urgente 0



EVALUACIÓN ANALÍTICA F. HEPÁTICA

Fecha						
GOT						
GPT						
GGT						
BRBT						
BRBD						
FALCALINA						
PROTEINAS						
ALBUMINA						
GGLOB						
COLEST						
GLUCOSA						
T.PROTRO M						
ACT PROTR						
FIBRINOGL						
ALFA1ANTI						
CERULOPL						
CU SERICO						
CU ORINA						
HIERRO						
TRANSFERR						
FERRITINA						
ALFAFETO						
PREALBUM						
VIT A						
RBP						
T3						
T4						
T3/T4						
C3/C4						
ACS BILIA						
UROPORF						
COPROPOR F						

FUNCIÓN RENAL

FECHA						
UREA						
CREAT						
Cl Cr						

Na S						
K S						
Cl S						
Na O						
K O						
Cl O						
IND Cr						



ESTUDIO HEMATOLÓGICO

Fecha						
Hb						
Hcto						
Hematies						
VCM						
LEUCOS						
PMN						
LINFOS						

ESTUDIO INMUNOLÓGICO.

FECHA						
LINFOS						
COCIENTE						
IgG						
IgA						
IgM						
C3						
C4						
C100						
LINFOS T						
CD 4						
CD 8						
CD4/CD8						
LINFOS B						
ANA						
AMA						
ASMA						
HLA						
ACS CITOT						
TEST CUTS						

ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

FECHA						
HBsAg						
ANTI HBs						
ANTI HBc						
HBeAg						
ANTI HBe						
IgM antic						
IgM antiD						
IgG antiD						
ANTIVHC						
HIV						
VDRL						
LEISHMANI						

BRUCELLA						
TOXOPL						
HERPES						
HERPES Z						
CMV						
MONOTEST						
IgM EBV						
MANTOUX						
CANDIDA						

ESTUDIO DE COAGULACIÓN

FECHA						
APTT						
FIBRINOGL						
PROTROMB						
PLAQUETAS						
FACTOR II						
FACTOR V						
FACT VII						
FACT VIII						
FACT IX						
FACTOR X						
FACTOR XI						
FACT XII						

GRUPO SANGUÍNEO A B AB O RH+ RH-

ANTICUERPOS IRREGULARES.

ANTICUERPOS ANTIPLAQUETAS.

RADIOLOGÍA.

RX TÓRAX:

ECOGRAFÍA:

TAC:

ANGIO:

DOPPLER:

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA:

ENDOSCOPIA DIGESTIVA BAJA:

GAMMAGRAFIA OSEA:

HIDA:

ORTOPANTOMOGRFIA:

EEG:

CARDIOLÓGICO:

EKG:

ECOCARDIOGRAMA:

FUNCIÓN PULMONAR:

ODONTOLOGÍA:

OFTALMOLOGÍA:
INFORME PSIQUIATRÍA:
INMUNOPROFILAXIS ACTIVO-PASIVA.
HEPATITIS B:
CMV:
TBC:



PREPARACIÓN PREOPERATORIA INMEDIATA.

Se realizará cuando La Oficina de Coordinación de Trasplantes de aviso de un donante idóneo y toda la infraestructura del trasplante haya sido comprobada (Banco de sangre, cama en Reanimación, personal, etc.):

- 1.-Explicar la técnica al receptor de nuevo y la posibilidad de que el trasplante pueda ser abortado por diversas causas (hallazgos patológicos del donante, mala perfusión del hígado donante, etc.).
- 2.-Firma de la Hoja de Aceptación específica.
- 3.-Dieta absoluta
- 4.-Enema de limpieza
- 5.-Ducha antiséptica
- 6.-Rx de tórax
- 7.-Extracción de sangre para laboratorio:
 - Hematimetría
 - Coagulación:APTT, Quick, Fibrinógeno, PDF
 - F. renal: iones, urea, creatinina
 - Glucemia, pH y gasometría
 - Autoanalizador (bioquímica), prot.totales y electroforesis
- 8.-Extracción 10 cc para archivo microbiológico (protocolo de microbiología): estado viral y suero para archivo.
- 9.-Sedimento de orina
- 10.-Si ascitis: celularidad
- 11.-Espujo y orina: bacterias y hongos
- 12.-ECG
- 13.-Canalizar vena periférica con catéter del 16G, evitando la flexura del brazo.
- 14.-Comenzar la infusión de:
 - * **Azatioprina IV (Inmurel):**
 - Si >4.000 leucocitos: _____ 2 mg/k
 - Si 2.000-4000 leucocitos:_____ 1 mg/k
 - * **Metilprednisolona:** 1 mg/k
- 15.-Rasurar al paciente en la planta y pintarlo con Povidona iodada desde el mentón hasta las rodillas, con especial atención a las ingles y ombligo.
- 16.-Cubrir el campo quirúrgico con paños estériles.

CONSENTIMIENTO INFORMADO TRASPLANTE HEPATICO

Ley 3/2001, Título II (D.O.G. 8/6/01), modificada por Ley 3/2005 (D.O.G.21/3/05)

D/Dª
 mayor de edad,
 con DNI nº.....vecino/a de

 calle:..... nº Teléfono:

MANIFIESTO:

Que he sido informado /a por el Dr /Dra
 en fecha / / (y que me ha sido
 entregada copia de la información) del procedimiento **Trasplante Hepático**, e
 igualmente de los beneficios que se esperan y del tipo de riesgos que comporta su
 realización (complicaciones mas frecuentes) y su no realización, así como de las
 posibles alternativas según los medios asistenciales de este Centro.

He comprendido toda la información que se me ha proporcionado y mis dudas han sido aclaradas satisfactoriamente.

CONSIENTO:

A los facultativos de la Unidad de Trasplante Hepático, a que me practiquen el
 procedimiento arriba mencionado y las pruebas complementarias necesarias. Soy
 conocedor /a de que en caso de urgencia o por causas imprevistas podrán realizarse
 las actuaciones médicas necesarias para mantenerme con vida o evitarme un daño.
 Asimismo autorizo la utilización de muestras biológicas con fines destinados a la
 investigación.

Sé que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.

Por incapacidad o renuncia a la toma de decisión, persona que autoriza (familiar o tutor legal):
D / Dª con DNI:
En calidad de :

Firmo dos ejemplares en A Coruña, a de
 de

Firma del Paciente Firma del Representante Legal Firma del Facultativo

He decidido **REVOCAR** mi consentimiento respecto a la realización del procedimiento referido.

Firma del paciente
(o persona autorizada)

Firma del testigo

Firma del facultativo

(Firmar sólo en caso de revocar el consentimiento previo)

Fecha / /

TRASPLANTE HEPÁTICO

Son numerosas las causas que dañan el Hígado de forma irreversible y que impiden que **realice** sus funciones con normalidad, poniendo en peligro la vida del paciente. En algunas de estas situaciones la única posibilidad de curación es el Trasplante de Hígado, ya que no existe ningún dispositivo o máquina que permita sustituir su función.

La enfermedad que con mayor frecuencia se trata con trasplante en el adulto, es la Cirrosis de cualquier etiología.

Algunos pacientes aceptados para Trasplante deben esperar ingresados y otros lo harán en su domicilio. Esta decisión la toman sus médicos según las necesidades del paciente en cada momento. Cuando surge un órgano apropiado para usted, será localizado a cualquier hora del día o de la noche, y debe acudir al Hospital con la mayor rapidez posible.

Una vez en el Hospital se inicia la preparación con extracción de muestras de sangre, radiografías, lavado y rasurado, y medicación intravenosa.

El Trasplante puede ser **SUSPENDIDO** en cualquier momento, incluso puede ser anestesiado y **NO** trasplantado, porque el Hígado donante no es el idóneo, por problemas en la extracción etc.

El Trasplante Hepático es técnicamente el más complejo de todos los trasplantes que se realizan en la actualidad. En primer lugar hay que extirpar el Hígado enfermo y para ello es necesario cerrar las venas y arterias que le llevan la sangre, y esto a veces es mal tolerado por lo que hay que conectar una "Bomba Extracorpórea" haciendo heridas en la axila e ingle. Tras la extirpación se coloca el órgano "nuevo" uniendo las venas y arterias necesarias. La Vía Biliar se une sobre un tubo en "T" que se exterioriza por la pared abdominal.

La duración de la cirugía es muy variable oscilando entre 6 y 12 horas., y las necesidades transfusionales son distintas de un caso a otro. Durante las primeras horas después del trasplante es necesario el uso de un respirador, y una vez que comience a respirar adecuadamente se le retirará el tubo para que usted respire solo. Durante los primeros días necesitará una sonda nasogástrica para drenar el contenido

gástrico, y se retirará una vez se inicien los movimientos intestinales. Para controlar el volumen de orina es necesario la colocación de una sonda vesical.

Tras unos días en el Servicio de Reanimación, pasará a la habitación de la Planta de Digestivo, donde podrá recibir visitas de sus familiares según las normas que se le explicarán. En estas habitaciones permanecerá hasta su alta hospitalaria.

Pueden surgir diversas **COMPLICACIONES**

Relacionadas con la Cirugía : sangrado, fístulas, obstrucción de arterias , venas o vía biliar. Renales : insuficiencia renal etc. Digestivas : obstrucción, hemorragia digestiva.

Relacionadas con el Aparato Respiratorio : neumonía, derrame, edema de pulmón etc. Relacionadas con la Medicación inmunosupresora (antirrechazo), a pesar de dicha medicación el Rechazo suele aparecer entre el 4 y 14 día, aunque puede presentarse en cualquier momento durante el primer trimestre. para confirmarlo es necesario realizar una biopsia. Este episodio tiene su tratamiento específico.

Relacionadas con el Injerto , la principal es el Fallo Primario que obliga al Retrasplante.

Tras el trasplante pueden surgir diversos problemas que pueden obligar a realizar nuevas intervenciones o incluso un nuevo trasplante. Así mismo puede reaparecer la enfermedad que ha llevado al trasplante. Para el diagnóstico y control de cualquier cuadro que aparezca puede ser necesario realizar diversas pruebas como biopsia hepática, arteriografía, colangiografía, ecografía cirugía etc.

La mayoría de las complicaciones suelen ser controlables aunque en alguna situación puede ocasionar la muerte.

Si Usted o algún familiar desea mayor información, no dude en consultar con cualquier médico del Servicio.

EXTRACCIÓN DE ÓRGANOS

- 1.- Una vez aceptado el donante como válido por el equipo de Cirugía-Hepatología, se llevará a cabo la formación de los equipos de extracción y el de implantación, que serán coordinados por los responsables correspondientes
- 2.- La Oficina de Coordinación decidirá la hora de salida del **EQUIPO DE EXTRACCIÓN**, que deberá estar media hora antes para preparación de maletas y neveras con el equipo necesario para la extracción (Ver lista de material para extracción).
- 4.- El Director del Programa, o en quien delegue, será intermediario en todo momento entre la Oficina de Coordinación y el Equipo Extractor.
- 5.- En el Hospital extractor el equipo deberá:
 - a) Contactar con el Coordinador de Trasplantes
 - b) Cumplimentación de Protocolos de donante

EXTRACCIÓN HEPÁTICA

Transmitir la valoración del hígado en el campo quirúrgico al Equipo de Trasplante para llevar a cabo el traslado del receptor a quirófano).

TÉCNICA: Disección de Aorta y cava inferior infrarrenales. Disección Arteria Mesentérica superior.Ligadura Arteria Mesentérica Inferior.Disección de hilio hepático detectando posibles variaciones anatómicas. Disección de tronco celiaco con Ligadura de Arteria Coronaria estomáquica y disección de Arteria Esplénica (para ligadura en el momento de la perfusión).Disección de Aorta Diafragmática detrás del pilar drcho. del diafragma (para posterior Cross-clamping).Transección de páncreas(si no se realiza extracción pancreática) disecando Vena Esplénica(para posterior ligadura) Ligadura de Vena Mesentérica Inferior. Disección de Vena Mesentérica superior con ligadura distal, pasando CATETER HACIA LA VENA PORTA y comenzando infusión con sol.Hartman a temperatura ambiente(No "Precooling"). Ligadura de Art. mesentérica superior (¡atención!, comprobar si existe art. hepática dcha).

PERFUSIÓN:

- 1.- Cross-clamping (Ligadura de Aorta infradiafragmática)

2.- Comienza la PERFUSIÓN de solución de Wisconsin a través de catéter portal y aórtico.

3.- Ligadura de Arteria Esplénica. (No se liga cuando se hace perfusión pancreática)

4.- Ligadura de Vena esplénica. (Tampoco se liga cuando se perfunde el páncreas)

5.- Enfriamiento externo con solución salina fría y helada (1 o 2 litros aprox.).

6.- Mientras se termina la perfusión hepato-renal, se comienza la extracción hepática desde el nivel de arteria mesentérica superior (Visualizando Arterias renales para evitar lesión). Disección de la Aorta hasta la ligadura subdiafragmática. Disección de vena cava inferior a nivel subhepático con sección de la misma a nivel suprarrenal. Transección del diafragma y extracción completa de injerto hepático.

7.- Por último, se obtendrán arterias y venas ilíacas, así como ganglios y cuña de bazo para tipaje y cross-match.

8.- **VOLUMEN DE PERFUSION:** Por Aorta de 2-3 L. y por Porta de 1 a 2 L. de solución de Wisconsin, según tamaño del injerto y según las características del líquido obtenido a través de la vena cava inferior.

SE AVISARA AL HOSPITAL CONFIRMANDO UNA PERFUSION SATISFACTORIA. (En ese momento el receptor puede ser laparotomizado).

TRANSPORTE.-El injerto irá en bolsa de plástico en sol.UW (300-500 cc) y posteriormente otras dos bolsas conteniendo hielo picado. El conjunto se introducirá en una nevera aislada.

En el momento de la llegada del equipo de extracción al hospital se avisará al equipo de implantación para proceder a la hepatectomía.

CIRUGÍA DE BANCO.- Durante este tiempo se realiza la preparación del injerto en BANCO, que durará aproximadamente 60-90 minutos.

Preparación: Se preparará en batea estéril 2 l. de sol. de Hartman helada y picada y 2 l. de solución a 4 C. y posteriormente se cubre con bolsa estéril. A continuación se coloca el injerto en la batea con 500 cc de sol UW "nueva" para preparación del injerto.

Preparación: 1-Arteria Hepática; 2-Vena Porta; 3-Vena cava. Comprobación de impermeabilidad vascular con Solución de Wisconsin "nueva".

BIOPSIA HEPÁTICA: Previa a extracción. Parte en fresco y parte en formol. Enviar a Anatomía Patolóxica cuanto antes para corte por congelación. Se valorarán posibles patologías especialmente ESTEATOSIS. Tres GRADOS: Esteatosis leve (< a 30% de hepatocitos con infiltración grasa); Esteatosis moderada (30%-60%); Esteatosis masiva (>60%). En principio los hígados con esteatosis masiva se descartarán por su elevada tasa de fallo primario y complicaciones.

NOTA: Los recipientes con ganglios y bazo deberán ser guardados en suero salino y enviados al día seguinte o el mismo día al Servicio de Inmunología.

EXTRACCIÓN HEPATOPANCREÁTICA.-

A.-EXTRACCIÓN DE PÁNCREAS TOTAL

- 1.-Laparotomía media ampliada a flancos
- 2.-Disección de grandes vasos abdominales: aorta y cava.
- 3.-Disección del hilo hepático: colédoco, art. hepática (con ligadura de la a. gastroduodenal) y v. porta.
- 4.-Disección del tronco celíaco : a. hepática común, a. gástrica izqda. y a. esplénica.
- 5.-Apertura del epiplon completamente.
- 6.-Exploración del pancreas
- 7.-Liberación del borde superior e inferior del pancreas.
- 8.-Liberación de la cabeza del pancreas con sección de segmento duodenal de 10 cm. mediante stapler (GIA).
- 9.-Cateterización de la vena mesentérica inferior.
- 10.-Canulación de aorta y vena cava inferior.
- 11.-Disección aorta infradiaphragmática para cross-clamp.
- 12.-Cross-Clamp e infusión de sol. de Wisconsin por aorta (2500-3000 cc) y vena mesentérica inf. (1500-2000 cc).
- 13.-Extracción pancreática y Hepática.

B.-CIRUGÍA DE BANCO

1.-Vascularización del injerto pancreático

ARTERIAL: Del tronco celíaco con a. gastroduodenal, a. esplénica y a. mesentérica superior. Normalmente la mayor parte de la vascularización viene de la a. gastroduodenal (cabeza) y de la a. esplénica (cuerpo y cola).

Si el tronco celíaco se usa para el trasplante hepático, la a. esplénica se anastomosa a la mesentérica sup. y la art. gastroduodenal se liga y se secciona. Si el hígado no se utiliza se preservará esta vascularización (en caso de Tx total de páncreas).

VENOSO: El flujo venoso se realiza a través de la vena porta, ligando la vena mesentérica sup. distalmente al páncreas y la inferior a su entrada en la esplénica. Es preciso obtener un segmento de a. iliaca para posible injerto.

C.-CIRUGÍA

1.-Sección de la a. esplénica a nivel del tronco celiaco con parche según grosor del mismo.

2.-Arteria mesentérica superior con parche de Carrel aortico.

3.-Ligadura de la art. gastroduodenal.

4.-Ligadura de a. y v. mesentérica sup. distalmente al páncreas.

5.-Ligadura de la a. mesentérica inf.

6.-Ligadura de los vasos del pedículo esplénico.

7.-Anastomosis de la arteria esplénica a la mesentérica sup. T-L, pudiendo ser preciso utilizar injerto de a. iliaca.

8.-La vena porta es seccionada por encima del borde superior del páncreas; es preciso utilizar segmento de v. iliaca.

NOTA.- En caso de utilizar páncreas aislado, no se realizarán los pasos 1 y 3, y se dejará un parche de Carrel aórtico que incluya el origen del tronco celiaco y la arteria mesentérica sup.

En caso de tener un tronco celiaco suficientemente amplio, se pueden obviar los pasos 1 y 7, permitiendo que la vascularización del injerto se realiza a través del tronco celíaco y arteria mesentérica sup. independientemente (parche de Carrel común).

9.- Para preparación de un injerto parcial se realizará la sección del páncreas en la unión corporo-caudal con TA-55(3.5 mm)

Posteriormente se realizará inyección de Ethiblock a través del conducto de Wirsung.

10.-En caso de utilización de un injerto total con segmento duodenal este se preparará según protocolo de Tx de páncreas.

MATERIAL PARA EXTRACCIÓN DE ÓRGANOS

***REVISAR ANTES DE CADA DONANTE**

1.MATERIAL EN MALETA GRANDE:

- Sistemas de perfusión Uromatic : 3
- Cánula de aorta (anillada)
- Tubos de Portex o Argyle , 2 de cada: 16, 20, 24, 28, 32
- Conexiones universales rectas de varios tamaños
- Bolsas de nutrición parenteral : 2
- Cordón o cinta vascular y torniquetes
- Bolsas de aislamiento de órganos (bolsas intestinales) : 5
- Instrumental quirúrgico:
 - *Tijeras de Metzembaun (normal y larga)
 - *Pinzas de disección (normal y larga)
 - *Disectores finos (Mixer)
 - *Pinzas de tubo (Martin)
 - *Pinza de Guyon (2)
 - *Clamps de Satinsky de 2 tamaños
 - *Si fuese necesario, caja con instrumental de laparotomía completa.(en maleta pequeña).

2.-EN NEVERAS:

- 6 bolsas de 1 litro de Solución de Wisconsin
- 3 bolsas de 1 litro de sol. de Hartman (frío)
- 3 bolsas de 1 l. de Hartman helado
- Medicación:** *Penicilina G
 - *Clorpromazina
 - *Insulina
 - *Heparina
 - *Fortecortin (Dexametasona)

SOLUCIÓN DE WISCONSIN

*Antes de utilizar la solución UW, introducir en cada litro y por este orden los siguientes medicamentos:

1.-200.000 U de Penicilina G

2.-40 U de Insulina Humana

3.-16 mgr de Dexametasona (Fortecortin)

La sol. de Wisconsin a 4 grados centígrados

Comprobar fecha de caducidad

***PREPARACIÓN Y MODO DE EMPLEO**

Retirar el envoltorio de protección.

Colgar la bolsa de UW para permitir una irrigación de al menos 30 ml/min

Introducir los medicamentos anteriormente reseñados

Mínimos volúmenes por aorta:

Adulto 2.5 l.

Niños 50 ml/kg

Hígado siempre sumergido en sol. UW, y el hielo (Hartman) siempre separado de la sol.

UW.

TRANSPORTE DEL ÓRGANO

A.-INTRODUCCIÓN DEL ÓRGANO EN BOLSAS:

- 1.-En la primera bolsa el hígado con sol. de Wiscosin (500 c.c. aproximadamente) y cerrar la bolsa.
- 2.-Introducir la bolsa con el injerto en otra bolsa con abundante hielo picado estéril (Hartman helado) y cerrar la bolsa.
- 3.-Introducir todo en una tercera bolsa vacía, que se cierra.
- 4.-Introducir todo en la nevera con hielo abundante, con los recipientes que contengan los injertos vasculares.

B.-EXTRACCIÓN DEL ÓRGANO DE LA BOLSA

- 1.-Preparación de la "batea" para cirugía de banco, recubriéndola con bolsa de organos estéril, y llenándola de hielo picado estéril y sol. de Hartman fría.
- 2.-Apertura de bolsas 1 y 2, no por el cirujano, sin tocar la bolsa que contiene el órgano que se mantendrá estéril.
- 3.-Extracción de la bolsa del injerto por el cirujano de banco.
- 4.-Se coloca la bolsa del órgano en la "batea" y se abre, rellenándola de sol. de Wiscosin.

*A continuación se muestra la ficha de Evaluación de Donante

INTERVENCIÓN EN EL RECEPTOR ("IMPLANTE").-

Una vez que el equipo extractor ha salido del hospital, el grupo de Enfermería comenzará la preparación del quirófano de acuerdo con el equipo de anestesia. En caso de implante "diferido" la preparación del quirófano se llevará a cabo de acuerdo con el horario establecido previamente.

Cuando se reciba la notificación de que el hígado es aceptable para trasplante, se puede llevar a cabo el TRASLADO DEL RECEPTOR al quirófano para su preparación. La LAPAROTOMIA se podrá comenzar una vez se reciba la orden de que el hígado ha sido perfundido.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

1.-LAPAROTOMIA SUBCOSTAL BILATERAL (Ampliada a línea media: "Mercedes").

2.-HEPATECTOMÍA:

- a)Disección vena cava suprahepática
- b)Disección de hilio hepático:V.Porta y preparación de Arteria hepática para anastomosis. Preparación del colédoco.
- c)Disección de vena cava Infrahepática.
- d)CLAMPAJE DE PRUEBA de Vena cava infrahepática y vena porta simultáneamente. En caso de tolerancia por parte del paciente se procederá con clampaje de vasos y hepatectomía.
- e)SHUNT VENO-VENOSO: Se llevará a cabo en caso de intolerancia clampaje vascular, dudosa tolerancia o insuficiencia renal.

Se realizará mediante colocación de tubos Gott n-7 en vena cava a través de femoral y vena porta conectados a Biobomba como sistema aferente y tubo Gott n-7 en vena axilar como sistema eferente.

f)Colocación de Clamp portal, clamp vena cava i. infrahepática y vena cava i. suprahepática. Se realizará la hepatectomía liberar totalmente la vena cava retrohepática y valorando la posibilidad de realización de la técnica de Piggy-back.

g)HEMOSTASIA con suturas contínuas de prolene 3/0 en ligamento triangular derecho y pilar diafragmático. En caso de conservación de vena cava: sutura de orificios venas hepáticas .

3.-IMPLANTE DEL INJERTO HEPÁTICO:

a)Anastomosis Vena cava i. suprahepática (Prolene 3/0); Anastomosis vena cava i.infrahepática (Prolene 4/0), si se realizara Piggy-Back la vena infrahepática se cerraría parcialmente (posterior extracción de sangre de revascularización). Anastomosis arterial con prolene de 7/0 en caso de revascularización con sangre porto-arterial (fundamentalmente con el enfermo en By-pass veno-venoso o si Piggy-Back) y posteriormente se realizará la anastomosis portal (prolene 5/0). Si se realiza la técnica standard sin by-pass se llevará a cabo la anastomosis portal(prolene 5-6/0), revascularizando el hígado con sangre portal y posteriormente se realizará la anastomosis arterial (con prolene 7/0)

15 minutos previamente a la revascularización se avisará al anestesiólogo para que este solicite las analíticas pertinentes y prepare la medicación. El "lavado hepático" se realizará con sangre de revascularización, con extracción de esta por cava infrahepática.

Se recogerán los primeros 50 cc de lavado hepático para estudio bioquímico.

b)HEMOSTASIA Y ESPERA (3 "W": Warm, Watch, Wait"): Se realiza hemostasia de puntos claramente hemorrágicos(anastomosis) y empacamiento para esperar mejoría hemodinámica y de coagulación (Aproximadamente 60-90 minutos mínimo).

c)REVISION DE HEMOSTASIA Y VIA BILIAR: Se llevará a cabo la anastomosis biliar mediante coledoco-coledocostomia T-T sobre tubo en T de Kehr con sutura reabsorbible 5/0 o coledoco-yeyunostomia sobre "stent biliar" con asa en Y de Roux y también sutura reabsorbible de 5/0. El stent biliar se exteriorizará a unos 30 cm. de la anastomosis con canal tipo Witzel y sutura del asa a la pared. Posteriormente revisar hemostasia.

d)BIOPSIA HEPATICA TIEMPO 0: Cuña hepática. Se enviará en fresco si se pudiera enviar directamente al Servicio de anatomía patológica, si no se fijará en formol salino al 10%, separándose un cubo de aproximadamente 1x3 mm para estudio ultraestructural que se fijará en solución de Trump

4.-CIERRE.-

a)DRENAJES: 4 Drenajes de tipo Jackson-Pratt en ambos espacios subfrénicos y espacio subhepático.

b)CIERRE PARIETO-ABDOMINAL: Suturas continuas de Maxon n-1; Piel con agrafes.



PROTOCOLO DE ANESTESIA EN EL TRASPLANTE HEPATICO

1. PERIODOS QUIRURGICOS-MANEJO INTRAOPERATORIO

La intervención quirúrgica se divide en tres periodos claramente diferenciados:

1. **FASE PREANHEPATICA**: Desde el inicio de la intervención hasta que se disecan completamente los vasos hepáticos y se realiza la hepatectomía

HEPATECTOMÍA:

Hemorragia masiva: Dificultad para la hemostasia. Disección de colaterales en piel, fascia y peritoneo, agravada por :

- Hipertensión portal
- Coagulopatía previa
- Cirugía previa
- Fragilidad capilar y malnutrición

Manipulación quirúrgica: compromiso vascular (compresión de la cava y descenso del retorno venoso) y posibilidad de embolismo aéreo por desgarro de algún gran vaso de difícil acceso.

Alteraciones metabólicas-coagulación: como resultado de la politransfusión.

OBJETIVOS:

1.- **Mantener la volemia**: Se intentará mantener PCP 8-12. Las pérdidas hemáticas se reponen para mantener hematocrito en torno al 30-35% .Por cada unidad de concentrado de hematies se repone una unidad de plasma.

2.- **Corregir coagulación**: (déficit de factores por hepatopatía + politransfusión) para minimizar el sangrado intraoperatorio. Se corregirán los defectos previos una vez realizada la inducción.

3.- **Corregir alteraciones electrolíticas y equilibrio ácido-base**:

Tendencia a la **ACIDOSIS** a lo largo de la intervención: en esta fase, está en relación con la liberación de hidrogeniones tras la transfusión masiva. Se corregirá sólo si el déficit de base es superior a 10 mmol/L.

POTASIO: tendencia a la elevación en relación con la politransfusión. Puede existir hipopotasemia previa en relación con tratamiento diurético.

CALCIO: descenso del calcio ionizado por unión al citrato de los productos sanguíneos transfundidos. Se monitorizará cada 1/2-1 hora y se repondrá en forma de cloruro cálcico. (N:1,1-1,4 mmol/L :se repondrá a partir de 0,8 o según la cifra que indique nuestro laboratorio).

GLUCOSA: hiperglucemia a lo largo de la intervención (salvo hipoglucemia de insuficiencia hepática severa). En esta fase está en relación con el aporte (presente en conservantes sanguíneos) y la respuesta al stress quirúrgico con liberación de catecolaminas.

4.- **Mantenimiento diuresis:** (1ml/Kg/h) En este periodo la perfusión renal está comprometida por las pérdidas importantes de líquidos y la hipotensión. Además de mantener una volemia lo más adecuada posible, se suele iniciar perfusión de **dopamina 2-5 mcg/Kg/min /manitol 20% /diurético asa.**

RESUMEN:

1.- MANTENER LA VOLEMIA. PCP: 8-12. Hcto: 35%.

2.- CONTROLES DE COAGULACIÓN Y ANALÍTICOS. REPOSICIÓN DE CALCIO.

3.- MANTENER DIURESIS.

2.- **FASE ANHEPATICA:**

Una vez disecado el hígado patológico se extrae y coloca el injerto, para lo cual se necesita el clampaje previo de las venas cavas (supra e infrahepática), vena porta y arteria hepática. Se comienza entonces la fase anhepática: en ella se realiza la sutura del injerto. Finaliza con el desclampaje de las venas porta y cava; la sutura de la arteria hepática se completa tras la reperfusión del injerto.

A destacar:

- **descenso de las presiones de llenado en relación con clampaje de vasos hepáticos**, lo que supone un descenso del GC de hasta el 50%. Las pérdidas sanguíneas en esta fase son comparativamente escasas, por lo que el GC suele permanecer estable dentro de su reducido nivel. Frecuentemente se precisan drogas inotropas.

- **baja presión de perfusión renal por aumento de la presión venosa renal secundaria al clampaje, vasoconstricción renal e hipotensión.**

- otros problemas asociados:

ACIDOSIS: liberación de ácido láctico (hipoperfusión); descenso del metabolismo del citrato, lactato y otros ácidos, por ausencia de hígado. Generalmente no requiere tratamiento salvo acidosis previa.

HEMATOCRITO: si posible por presiones de llenado, aumentar hematocrito entre 35-40%, para infundir plasma en fase postanhepática.

INTOXICACION CITRATO- HIPOCALCEMIA: la intoxicación por citrato ocurre por aporte de productos sanguíneos citratados en ausencia de función hepática. El tratamiento de la hipocalcemia se realiza igual: cloruro cálcico (10-15 mg/Kg) con calcios < 0,8 mmol/L o con hipotensión tras adecuada reposición de volumen.

ALTERACIONES DE LA COAGULACION: similar a la fase anterior y además posible fibrinolisis.

ESCENSO DEL CO₂: no metabolismo hepático carbohidratos.

INMEDIATAMENTE ANTES DE DESCLAMPAR:

- 1.- Asegurar volemia adecuada.
- 2.- Corrección trastornos electrolíticos y equilibrio acido-base (si EB > -10).
- 3.- Suspender agentes inhalatorios. Hiperventilación moderada.
- 4.-Preparar: a) perfusión de inotropos: adrenalina y vasopresores (metoxamina / fenilefrina).
b) atropina.
c) lidocaina.
- 5.- Perfundir profilácticamente:
 - bicarbonato sódico: 20-30 mEq.
 - cloruro cálcico: 0,5-1 gr.

3.- **FASE POST-ANHEPATICA O DE REVASCULARIZACION**

Antes de desclampar los vasos, el injerto es lavado, a través de la porta, con salino o con albúmina, para eliminar restos de solución conservadora, aire o detritus. Tras el lavado se completan anastomosis venosas y se desclaman las venas cavas y la porta, con lo que se produce un aumento brusco de volumen sanguíneo circulante que supone profundos cambios hemodinámicos y electrolíticos:

HIPERPOTASEMIA (liquido de preservación, periferia, hígado).La hiperpotasemia es transitoria y no suele requerir tratamiento: si aparecen alteraciones en el ECG se inicia tratamiento con solución glucosada e insulina.

HIPOCALCEMIA

ACIDOSIS METABÓLICA. La hipocalcemia y acidosis moderada no deben corregirse en ese momento, pues al iniciarse el funcionamiento hepático se aclararán los ácidos.

ARRITMIAS: alteraciones electrolitos / sobrecarga brusca de volumen tras desclampaje (bradiarritmias / arritmias ventriculares).

DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA: liberación de sustancias vasoactivas e inotropas negativas en el injerto / trastornos electrolíticos. Suele resolverse en unos minutos tras corregirse las alteraciones metabólicas. La presencia de HIPOTENSION, si la volemia es adecuada y los trastornos electrolíticos están corregidos nos obliga a soporte inotrópico (SvO₂ baja : dopa, adrena) o con adrenérgicos (SvO₂ normal).

.ALT. COAGULACIÓN: Tras desclampar se acentúan las alteraciones de la coagulación (hiperfibrinolisis) por lo que en esta fase puede ser necesaria la infusión de plasma, crioprecipitados y/o plaquetas.

. EMBOLISMO AÉREO: Se intenta prevenir con adecuado lavado del injerto (disfunción miocárdica).

Al iniciarse el funcionamiento hepático: **ALCALOSIS METABÓLICA** (aclaramiento ácidos), **HIPOPOTASEMIA** (paso de potasio al interior de la célula hepática) Si no se produce puede ser signo de mal funcionamiento del injerto.

Posteriormente se sutura la arteria hepática y se reconstruye la vía biliar. Se revisa la hemostasia y se cierra.

2. ALTERACIONES DEL METABOLISMO

1.- TEMPERATURA

Debe estar monitorizada mediante termómetro nasofaríngeo. La pérdida de calor corporal es común a cualquier procedimiento anestésico y quirúrgico.

En el caso del trasplante hepático, esta pérdida se intensifica por :

- larga duración de la intervención.
- exposición del contenido abdominal.
- empleo de infusiones líquidas a Tª ambiente o frías.
- colocación del injerto frío.

El descenso de la Tª es más pronunciado en la fase anhepática, si se emplea By-pass veno-venoso sin un intercambiador de calor; pudiendo llegar la temperatura a 31º C.

Sus repercusiones negativas incluyen aumento de las RVS e inestabilidad hemodinámica, disminución del flujo sanguíneo renal e interferencia con la coagulación.

Para evitar dicho descenso de la temperatura se deberá utilizar :

- manta térmica a 38º C.
- calentamiento de productos hemáticos y sueros a 36º C.
- irrigación de la cavidad abdominal con sueros calientes.
- Tª elevada en el quirófano
- humidificador en el circuito del respirador
- protección del paciente.

2.- EQUILIBRIO ACIDO - BASE

Durante las fases preanhepáticas y anhepática se produce un descenso del pH que alcanza sus niveles más bajos al final del periodo anhepático, esto es debido a :

- la importante cantidad de sangre transfundida
- el descenso en el metabolismo del citrato, lactato y otros ácidos en ausencia de función hepática.
- la suma de metabolitos ácidos del hígado isquémico con los metabolitos ácidos procedentes de los territorios drenados por las venas cava inferior y porta cuando son despinzados.

La administración de bicarbonato debe ser cauta, ya que desencadena importantes alcalosis metabólicas, hipernatremias y estados hiperosmolares en el postoperatorio, con graves consecuencias. Por ello se administrará bicarbonato sódico en pequeñas cantidades cuando el pH <7,3 y EB > -10 mmOm / L.

3.- SODIO

Los pacientes subsidiarios de trasplante hepático suelen padecer una moderada hiponatremia, secundaria al hiperaldosteronismo secundario y al empleo de diuréticos. Dada la urgencia de la cirugía, difícilmente está corregida esta alteración. Sin embargo durante la intervención, existen fuentes de Na :

- citrato sódico
- bicarbonato sódico
- soluciones salinas de lavado
- soluciones salinas intravenosas, etc.

que pueden dar lugar a hipernatremias y estados hiperosmolares, con sus complicaciones secundarias. Es recomendable administrar soluciones pobres en sodio.

4.- POTASIO

Los niveles séricos de potasio se mantienen relativamente estables en las primeras fases del trasplante hepático. Sin embargo, la hiperpotasemia que se produce tras la revascularización del injerto es una de las causas del llamado Síndrome de reperfusión.

El hígado del donante es preservado con una solución rica en potasio. . Esta solución debe ser eliminada del hígado para evitar sus efectos deletéreos (hipotensión, bradicardia e incluso parada cardíaca). El injerto debe ser lavado con suero salino mientras se efectúa la anastomosis de cava infrahepática, en cantidad suficiente para eliminar el 90% del potasio; esto equivale a cerca de 900 ml para un hígado de 2 Kg.

La hiperpotasemia es mas grave si se acompaña de acidosis metabólica e hipocalcemia. Por ello, antes de desclampar se administra bicarbonato sódico y cloruro cálcico, así como se efectúa cierto grado de hiperventilación. Unos minutos después de la revascularización se invierte el proceso de membrana en el hepatocito, aumentando el potasio intracelular, signo de la recuperación funcional del nuevo hígado, por lo que los niveles de potasio caen, y no es extraño observar hipopotasemias al final de la cirugía o en el postoperatorio inmediato.

5.-GLUCOSA

Durante el trasplante hepático los niveles de glucosa son habitualmente normales o tienden a elevarse. Esto es debido a :

la respuesta metabólica habitual al stress quirúrgico, con liberación de catecolaminas, cortisol y resistencia a la insulina.

- la glucosa administrada a través de transfusiones sanguíneas no es metabolizada (la sangre de banco se conserva en ac. citrato dextrosa, cada 100 ml de esta solución contiene 1,47 gr. de dextrosa).

Durante la **fase anhepática**, sería previsible una tendencia a la hipoglucemia, al continuar su consumo sin existir prácticamente aporte (las transfusiones son mínimas), sin embargo una glucemia inferior a 100 mg / dl se observa raramente.

Con la **reperfusión** del hígado, el nivel de glucosa aumenta y con frecuencia excede de 200 mg / dl. Esto es debido a :

- la secreción de glucosa por parte de los hepatocitos isquémicos del nuevo hígado trasplantado.
- tipo de solución de preservación.

Una vez que la función hepática se restablece los niveles de glucosa deben descender.

En ocasiones es necesaria la infusión i.v. de insulina.

6.- CALCIO

La concentración sérica de calcio iónico disminuye progresivamente durante la cirugía, alcanzando los niveles más bajos durante las fases anhepática y de reperfusión del injerto. La monitorización del calcio iónico durante el trasplante hepático ha supuesto un avance importante para el manejo intraoperatorio del paciente.

En la sangre existe un equilibrio entre el calcio iónico o libre y el calcio no iónico o unido a las proteínas séricas y en menor cuantía a aniones no proteicos entre los que se encuentra el citrato. Aproximadamente la mitad del calcio sérico está en forma ionizada.

El citrato se une ávidamente al calcio iónico disminuyendo esta forma, sin alterar el calcio sérico total. Los niveles normales oscilan entre 0,96 y 1,40 mmOl / L. Por debajo de 0,75 mmOl / L se ve un alargamiento del espacio QT y con descensos mayores, alteración de la función ventricular e incluso parada cardíaca además de trastornos de la coagulación.

En la práctica se suele requerir alrededor de 1 gr.de Cl_2Ca por cada 6 unidades de hemoderivados citratados. Cuando el nivel de calcio iónico descienda por debajo de 0,90 mmOl / L se administrará cloruro cálcico (10-15 mg / Kg).

3.COAGULACIÓN. HEMOTERAPIA

El paciente que va a ser sometido a un trasplante hepático tiene alterados, sino todos, la mayor parte de los factores de coagulación, siendo frecuente el descenso en el nº de plaquetas, > PT y PTT, cierto grado de CID que se demuestra por un aumento de los PDF y a esto se añade la hemodilución de los factores de la coagulación por las transfusiones masivas de sangre

Concretamente, el paciente cirrótico, presenta un cierto grado de fibrinólisis que es inherente a la enfermedad y que viene determinado por un desequilibrio entre los desencadenantes de la fibrinólisis (plasminógeno y sus activadores) y los anticoagulantes circulantes (P.A.I. y antiplasmina) con niveles altos de plasmina. Ello, se exacerba a lo largo del proceso quirúrgico en el que aumentan los niveles de plasmina al mismo tiempo que los de la PAI y 2 antiplasmina se hacen indetectables, lo que hace que el paciente sea prácticamente incoagulable sobre todo al final de la fase

anhepática y comienzo de la revascularización para ir después invirtiéndose a medida que el hígado nuevo va funcionando.

1.- CAMBIOS EN LA COAGULACIÓN DURANTE EL TRASPLANTE

La coagulación se va alterando, según las distintas fase de la intervención.

- . **Fibrinogeno**: desciende durante toda la cirugía, con tendencia a subir en el postoperatorio.
- . **Factor V**: desciende en un 20% en las dos primeras fases y más intensamente en la fase de revascularización.
- . **Factor VIII**: está alto, desciende lentamente en la fase anhepática y de revascularización y se recupera rápidamente
- . **Factor VII**: desde un 80% en el preoperatorio, desciende algo más en la fase anhepática, recuperándose solo hasta un 60% en el postoperatorio inmediato.
- . **Factor X**: similar al anterior.
- . **Antitrombina**: no hay caída espectacular en la fase de revascularización en relación a las previas. Puede estar disminuido basalmente.
- . **Complejo trombina-antitrombina**: aumenta durante la hepatectomía y mucho tras la revascularización, para ir disminuyendo posteriormente y normalizarse en el postoperatorio.
- . **Plasminógeno** : valores basales bajos. Disminuye o no varía durante la cirugía.
- . **Antiplasmina**: disminuye (desde valores basales bajos) paulatinamente durante la intervención, alcanzando los niveles más bajos al final de la intervención y continua baja durante el primer día del postoperatorio. Se normaliza en el postoperatorio.
- . **D-dímeros**: aumentan progresivamente, mucho tras la revascularización y continúan altos el tercer día del postoperatorio.
- . **Complejo plasmina-antiplasmina**: aumenta durante la hepatectomía y mucho más tras la revascularización, cae en el primer día del postoperatorio y se normaliza al tercer día.

2.RIESGO DE SANGRADO

Está aumentado en pacientes cirróticos, puntuaciones Child-Pugh altas, tiempos de isquemia del injerto prolongados y pacientes con franca alteración preoperatoria de la coagulación. La severidad de la enfermedad previa (Child -Pugh) y el consumo intraoperatorio de sangre se relacionan con un aumento de la mortalidad precoz.

3. MEDICACIÓN

Todo lo anterior indica que las mayores alteraciones de la coagulación tienen lugar al final de la fase anhepática y tras la reperfusión. Pueden resumirse dichas alteraciones en una hiperfibrinólisis durante la fase anhepática que tiende a convertirse en CID tras la revascularización con normalización posterior. Las alteraciones son mayores cuanto más prolongado sea el tiempo de isquemia. Son máximas en la reperfusión. Debido a ello, en la fase de revascularización puede ser conveniente la administración de plasma fresco, crioprecipitados y plaquetas en algunos casos. La antitrombina III debe mantenerse > 70%. La fibrinólisis puede requerir profilaxis con aprotinina o tratamiento con ácido épsilon amino-caproico (ACA).

.Aprotinina (inhibidor de la calicreina): reduce las necesidades de sangre, ya que inhibe la fibrinólisis; actúa inhibiendo el paso de plasminógeno a plasmina e inhibiendo además la estimulación de la trombina. Reduce significativamente el sangrado. Después de su administración profiláctica, se ha visto que los niveles de atP son más bajos. La dosis es de 2.000.000 de u.i. tras la inducción seguidos de 500.000 u.i. cada hora.

. **ACA**: con el tromboelastograma se demostró que la fibrinólisis podía ser revertida, in vitro, con ACA; debido a ello se ha utilizado el ACA en casos de sangrado severo, con tiempos de lisis de coágulo cortos (<120). Se recomiendan dosis de 0,5 a 1 gr. NO parecen existir complicaciones trombóticas con su uso salvo cuando se emplean dosis elevadas (> 100 mg / Kg).



4. TÉCNICAS DE RECUPERACIÓN DE SANGRE

Salvacélulas: en un circuito, al que se le añade citrato, se recoge sangre del campo que se lava con salino no heparinizado. En el lavado se elimina el 97% del citrato y todas las células rotas y detritus. Cada unidad es de 180 ml, con un hematocrito del 56%. Se reinfunde con filtro. Ahorra sangre homóloga.

La autotransfusión no altera los niveles de potasio, sodio, ni citrato. Se produce un aumento de la Hb libre, los factores de coagulación son bajos y más tras el lavado. También se detectan PDF.

La sangre recogida se extrae una vez drenada la ascitis y se acaba ante cualquier proceso que abra el intestino y siempre antes de la reconstrucción biliar.

5. MINIMOS EXIGIDOS AL BANCO ANTES DEL INICIO DE UN T.H.

	NIÑO	ADULTO	ALTO RIESGO
HEMATIES	10 UNIDADES	20 UNIDADES	40 UNIDADES
PFC	10 UNIDADES	20 UNIDADES	40 UNIDADES
CRIOPRECIPIT.	5 UNIDADES	10 UNIDADES	20 UNIDADES
PLAQUETAS	6 UNIDADES	18 UNIDADES	36 UNIDADES

6. TIEMPOS DE TOMA DE MUESTRAS

- Determinar: TP, TPTA, TT, FNG, PDF, Plaquetas.

- Extracciones:

- 1.- Fase de hepatectomía: basal y cada 60 minutos.
- 2.- Fase anhepática: a los 5 minutos de iniciada dicha fase y 5 minutos antes del desclampaje.
- 3.- Fase de revascularización: a los 5 y 30 minutos de iniciada dicha fase. Después cada 60 minutos.

4. FLUIDOTERAPIA

1.- CONCEPTOS GENERALES Y OBJETIVOS :

La reposición de líquidos y sangre se efectuará guiándose por las presiones centrales de llenado, por el volumen de eyección, el hematocrito, el déficit de base y la diuresis.

En la primera fase del trasplante o **fase preanhepática**, el principal problema es la pérdida de sangre y la hipovolemia; la necesidad de transfusión depende en gran medida del grado de hipertensión portal, las adherencias y la severidad de la coagulopatía. La reposición adecuada de volumen se facilita con la utilización de la bomba de infusión rápida. El reservorio se llena con : 2 unidades de CH + 2 unidades de plasma..

Otros fluidos a utilizar son :

- Plasmalyte y/o Albúmina al 5% en salino al 0,45%, como líquido de mantenimiento.
- Sangre - Plaquetas - Crioprecipitados, según necesidades (no utilizar si se está usando By-pass veno-venoso).

Los OBJETIVOS a cumplir serán los siguientes :

- a) mantenimiento de la volemia : PCP : 12-14, PVC :10-12 mm Hg. y SvO₂ : > 70%.
- b) mantener un hematocrito en torno al 35%.
- c) existen varios factores que favorecen el aumento de sodio plasmático durante el trasplante (administración de plasma y sangre, hiperaldosteronismo). El resultado es cierto grado de hipernatremia que unida a la hiperglucemia, produce estados hiperosmolares. Restringir, por tanto, la administración de Na y glucosa.

2.- BOMBA DE INFUSION RAPIDA DE FLUIDOS :

La bomba de infusión rápida Hemocare es un sistema que calienta y filtra el líquido a infundir, y que permite velocidades de infusión desde 10 ml / Hr a 600 ml / min., con monitorización de T^{ay} detector de aire

3.- TIPOS DE SOLUCIONES

PLASMALYTE

Es el cristaloiide de elección por varias razones :

- no contiene glucosa ni calcio
- puede ser mezclado con productos sanguíneos
- es la mejor imitación de la composición electrolítica intravascular.

Composición :

Sodio	140 mEq/L
Potasio	5 mEq/L
Magnesio	3 mEq/L
Cloro	98 mEq/L
Acetato	27 mEq/L
Gluconato	23 mEq/L
Osmolaridad	294 mmOsm
pH	7,4

ALBUMINA 5% EN SALINO 0,45%

Permite mantener la presión coloidosmótica del plasma sin un aporte excesivo de sodio. Es coloide de elección.

Mantener refrigerado hasta su consumo. No añadir en es sistema de infusión rápida.

HEMOCE

Alternativa al uso de albúmina como coloide.

4.- CONCLUSIONES

1. Mantenimiento :

Plasmalyte y/o Albúmina al 5% en salino al 0,45%

2. Hemocare : Bomba de infusión rápida.

2 CH + 2 plasma

Vía de grueso calibre : antecubital - yugular

Ritmo : hasta 600 cc /min.

3. Reposición sangre y derivados.

Vía de grueso calibre, para CH, plaquetas, crioprecipitados (estos dos últimos no cuando se emplea by-pass veno-venoso).

5. FUNCION RENAL

1.- INTRODUCCION :

Los pacientes que se someten a un trasplante de hígado presentan con elevada frecuencia un descenso significativo de la tasa de filtración glomerular en el postoperatorio. En aproximadamente un 90% de los casos el nivel de creatinina se eleva en un 50%. Algunas series describen la necesidad de diálisis o ultrafiltración en el 20 - 46% de los trasplantados y en el 75% si se trata de retrasplante.

Como mecanismos implicados en esta disfunción se citan :

- 1.- los cambios hemodinámicos intraoperatorios
- 2.- la perfusión renal subóptima durante la fase anhepática
- 3.- la administración de ciclosporina
- 4.- la función renal preoperatoria

Esta última se correlaciona directamente con el pronóstico del trasplante hepático y es el factor más importante entre los determinantes de la insuficiencia renal postoperatorias.

2.- VALORACION PREOPERATORIA :

Se intentará identificar y cuantificar la alteración en la función renal. Se admite que niveles de creatinina superiores a 1,7 mg /dl aumentan severamente la morbimortalidad postoperatoria. Tales niveles representan generalmente una severa disfunción renal, en una población con su masa muscular disminuida.

En esta valoración deben identificarse enfermedades que afecten tanto al hígado como al riñón ,ej : Poliquistosis renal y hepática, Enf. de Wilson y S. de Fanconi, Hepatitis y Glomerulonefritis, etc; así como enfermedades sistémicas que afecten a los dos órganos : HTA, Diabetes, etc.

SÍNDROME HEPATORRENAL

Es una afectación renal progresiva, no explicada, que se desarrolla en el curso de una insuficiencia hepática severa. Se trata de una alteración funcional más que anatómica. Se caracteriza por : oliguria, $< 10 \text{ mEq / L}$, $\text{Osm orina} > \text{Osm. plasma}$, sedimento inespecífico, creatinina $> 2,2 - 2,4 \text{ mg / dl}$.

La insuficiencia renal progresa rápidamente en 1 - 2 semanas y la recuperación espontánea se asocia con una mejora en la función hepática.

Debe hacerse diagnóstico diferencial con la uremia prerrenal que mejora con la expansión de volumen.

Tras el trasplante puede observarse una mejoría clara en la función renal en la mayoría de los casos.

3.- FUNCION RENAL DURANTE EL TRASPLANTE HEPATICO :

Durante el trasplante hepático existe un gran riesgo de alterar la función renal. Las pérdidas de líquidos que ocasionan hipotensión arterial pueden provocar una disminución de la presión de perfusión renal y comprometer la función de dicho órgano. Además durante el periodo anhepático disminuye dicha presión de perfusión renal.

El modo en que se intenta preservar la función renal durante el trasplante hepático varia según hospitales en función del uso del By-pass veno-venoso. Está extendido el uso de: **Dopamina a dosis bajas** desde el inicio de la cirugía, así como la **perfusión de Manitol**, habiéndose comprobado su efecto beneficioso.

El manejo hemodinámico perioperatorio requiere una carga importante de volumen; el paciente puede ganar entre 10 y 30 Kg. La hemofiltración arteriovenosa continua, CAVH, es bien tolerada y permite eliminar 2 - 3 L / Hr. con mínima inestabilidad hemodinámica. Este procedimiento ha sido empleado intraoperatoriamente para mantener una PCP aceptable.

4.- CONCLUSIONES :

1º : Empleo de **Dopamina** :

Desde el inicio de la intervención, hasta primeros días del postoperatorio inmediato. Dosis :

2 mcg /Kg / min.

2º : **Manitol 20%** :

Perfusión durante toda la intervención a un ritmo de **0,2 gr / Kg / Hr.**(1ml / Kg /Hr).

Efecto sinérgico con la dopamina. También sinergismo dopamina +furosemida.

3º : **CAVH** (hemofiltración arteriovenosa continua):Se debe conocer la técnica; en alguna ocasión se puede emplear en el intraoperatorio, es muy efectiva y tiene escasas complicaciones.

6. CUIDADOS POSTOPERATORIOS

El cuidado postoperatorio del paciente con trasplante hepático corresponde a los médicos de la unidad de cuidados postoperatorios en colaboración con cirujanos del trasplante hepático y hepatólogos.

Dichos médicos serán responsables de la recepción del paciente, de escribir las ordenes de tratamiento y de realizar las consultas que considere oportunas a los servicios correspondientes.

Es conveniente conocer la historia clínica y datos de laboratorio previamente a la intervención; el paciente debe ser instruido en fisioterapia respiratoria.

Una vez realizado el trasplante, el paciente se transporta monitorizado: ECG, TA, y conectado a un respirador. El médico que recibe al paciente debe contactar con el anestesiólogo del trasplante sobre la monitorización, líquidos, productos sanguíneos y otras incidencias del procedimiento quirúrgico.

Inicialmente es conveniente la presencia de dos enfermeras para recibir al paciente y atenderlo mientras su condición clínica no es estable. Posteriormente se recomienda una enfermera dedicada por completo al paciente.

Los pacientes con trasplante hepático, no necesitan aislamiento estricto. Es necesario, sin embargo, seguirse medidas de higiene como lavado de manos al entrar y salir de la habitación del paciente, así como utilizar guantes y mascarilla.

1.- MONITORIZACION

Inicialmente, en las 6-12 primeras horas, se realizará una monitorización hemodinámica completa :

ECG continuo. Se hará un ECG de 12 derivaciones al ingreso y luego cada 12 horas.

. Registrar la frecuencia cardíaca y la T.A. cada 15 minutos hasta que el paciente permanezca estable, luego cada hora. La monitorización de la T.A. deberá realizarse con manguito, colocado en una extremidad que no esté recibiendo una infusión rápida de sangre o líquidos y con un catéter arterial, el cual se retirará cuando el paciente esté hemodinámicamente estable.

. Se monitorizará de forma continua las presiones en arteria pulmonar. Después de llegar de quirófano, se registrará la PCP y el gasto cardíaco cada hora. A medida que mejora la condición del paciente, la PCP se registra cada 4 horas. y el gasto cardíaco cada 8 horas.

. Se monitorizará, de forma continua mediante oximetría de pulso, colocado sobre un lecho ungueal del paciente, la saturación arterial de oxígeno.

. Se registrará la entrada y salida de líquidos; la diuresis horaria; y la cantidad de sangre en los drenajes abdominales cada hora. Se hará balance cada 8 horas.

. Se medirá el perímetro abdominal cada hora, hasta que el paciente se estabilice, luego cada 6 horas.

. Registrar la temperatura cada hora.

. Se monitorizará el estado mental del paciente, el cual debe estar despierto antes de las 12 horas del postoperatorio.

. Se colocará la sonda nasogástrica a aspiración intermitente suave.

La enfermera avisará al médico si :

- la frecuencia cardíaca es superior a 130 l/min. o inferior a 60 l/min.
- la T.A. es superior a 160 mm Hg o inferior a 90 mm Hg.
- la diuresis es inferior a 30 cc/Hr.
- cualquiera de los drenajes abdominales acumula mas de 200 cc en una hora.
- el drenaje de bilis por el tubo en T disminuye bruscamente, o se hace sanguinolento.
- la temperatura es mayor de 38,5º C.
- la aspiración por sonda nasogástrica es sangre o posos de café.

2.- ORDENES DE TRATAMIENTO

. VENTILACION MECANICA : (CMV ó IMV)

- Vt = 10-15 ml/Kg.
- Fr = 10-12 respiraciones/minuto
- FiO2 = 1. y luego disminuir según gasometría arterial.
- PEEP = 5 cm H2O.

para mantener un pH, PaCO2 normales y una StO2 superior al 90%.

Aspirar por tubo traqueal utilizando guantes y sonda estéril cada 4 - 6 horas o bien a criterio de la enfermera según precise el paciente.

Normalmente los pacientes permanecen en ventilación mecánica de 8 a 24 horas. Los criterios de extubación son los de cualquier paciente sin enfermedad pulmonar previa:

- el paciente debe estar hemodinamicamente estable.
- el paciente debe estar despierto y ser capaz de colaborar.
- PaO2 > 60 mm Hg. con una FiO2 < 0,4 y menos de 5 cm de H2O de PEEP.
- Fuerza inspiratoria máxima superior a 20 cm de H2O.
- Capacidad vital 10 ml / Kg.

3.- LÍQUIDOS INTRAVENOSOS

a)- Salino fisiológico : para mantener permeables las vías.

b)- Concentrado de hematíes y plasma para reponer las pérdidas, según los controles de hematocrito y coagulación.

Necesidades de líquidos:

1. Si el paciente necesita líquidos para mantener la situación hemodinámica, usar preferentemente albúmina 5%.
2. Si tiene sangrado activo o un TP > 20 segundos, administrar plasma. Concentrado de hematíes para mantener Hematocrito de 35%.

3. Usar crioprecipitados cuando se precisan grandes volúmenes de plasma, cuando la cifra de fibrinógeno sea baja o cuando haya consumo de factores de coagulación.

4. Administrar plaquetas si hay sangrado activo y menos de 50.000 plaquetas por mm^3

5. El paciente trasplantado tiene grandes volúmenes de líquido en un tercer espacio y pierde líquido rico en proteínas por los drenajes abdominales. Reponer estas pérdidas con : albúmina al 5% en solución salina al 0,45%.

6. Hacer un balance en el que se contabilicen los líquidos i.v. de reposición, la NPT y los líquidos para la medicación.

7. Durante las primeras 24 - 36 horas, y debido a las pérdidas de líquido intravascular hacia un tercer espacio, el paciente puede necesitar más líquido que el de las necesidades calculadas.

8. A partir de las 24 - 36 horas, suelen disminuir las pérdidas al tercer espacio y aumentar el volumen intravascular. Si la PVC es mayor de 10 cm de H₂O y la perfusión sistémica es buena se puede forzar la diuresis con furosemida 5 - 20 mg i.v. / 6 horas y restringir los líquidos.

4.- MEDICACIÓN

De rutina se administrará:

- Ranitidina i.v., 50 mg /8 h. (Ajustar dosis si insuficiencia hepática o renal).
- Como profilaxis antimicrobiana vía i.v.: Amoxicilina-Clavulánico, 1gr / 8 h. (72 h.)
- Si alergia a -lactámicos :
 - Vancomicina + Aztreonam, según protocolo.
 - por SNG / 6 horas : una solución de
 - 80 mg. de gentamicina
 - 100 mg. de polimixina E
 - 2.000.000 U.I. de nistatina en boca (mientras el paciente permanezca intubado) se extenderá pasta orobase, que consistirá en:
 - gentamicina al 2%
 - polymixina E al 2%
 - nystatina 100.000 u.i.. / gr por la boca del paciente con la mano cubierta con un guante. tras la extubación, el paciente hará enjuagues bucales con nystatina 500.000 u.i.. /15 ml. cada 6 horas y luego tragará la droga.
- Dopamina a dosis diuréticas 2 -5 mcg / Kg/ min.
- Analgesia : cloruro mórfico 1 -2 mg i.v. según necesite el paciente. Para sedación y ansiólisis : midazolam titulando la dosis en función del estado del paciente.
- Acyclovir 5 mg / Kg i.v. cada 5 horas, a partir del segundo día del postoperatorio, a menos que esté contraindicado por la presencia de insuficiencia renal.
- Inmunosupresión . ciclosporina, prednisona y azatioprina (según protocolo).

5.-NUTRICIÓN

Si el injerto funciona bien, normalmente existe hiperglucemia. Se puede comenzar la nutrición el primer o segundo día, con soluciones concentradas de glucosa, aminoácidos, minerales y vitaminas. No es necesaria la administración de grasas. Puede requerirse infusión de insulina. Concomitantemente se evalúa el estado clínico del paciente en cuanto a estabilidad hemodinámica, necesidad de vías centrales y aparición de ruidos intestinales para administrar nutrición enteral.

A medida que las condiciones clínicas del paciente mejoran y la situación se estabiliza, se retiran los catéteres centrales, el catéter arterial y la sonda vesical; normalmente la sonda nasogástrica se retira cuando el paciente tiene ruidos abdominales.

7. SEGUIMIENTO P.O.DEL INJERTO. **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

1.- COLESTASIS INESPECÍFICA

- tercer día post-trasplante.
- **DATOS:** -aumento calidad y cantidad de bilis.
- descenso transitorio enzimas hepáticas con normalización al 3º - 4º día.
- aumento progresivo de la bilirrubina (con pico al 10º-14º día).
- no alteraciones neurológicas ni de coagulación.
- alteraciones de la función renal.
- **MÉTODO DIAGNÓSTICO** Biopsia
- **TRATAMIENTO:** Ajuste dosis inmunosupresores (ciclosporina)
 - Vigilar función renal.
 - Eliminar drogas hepatotóxicas o de eliminación hepática

2.- FALLO PRIMARIO DEL INJERTO

- Primeras 48 horas.
- **DATOS :** -ausencia de flujo biliar.
- aumento importante enzimas hepáticas.
- aumento progresivo de la bilirrubina.
 - coagulopatía severa.
 - encefalopatía severa coma.
 - acidosis metabólica.
 - fracaso renal.
 - hipoglucemia.
- **MÉTODO DIAGNÓSTICO** Biopsia
- **TRATAMIENTO :** -PGE1.

3.- RECHAZO AGUDO

En la 2ª - 3ª semana post-trasplante.

DATOS: -cuadro general (mal estado general, fiebre, dolor abdominal, astenia, anorexia.)

disminución del flujo biliar.

aumento de las enzimas hepáticas.

aumento de la bilirrubina y GT.

alteraciones coagulación.

METODO DIAGNOSTICO Biopsia.

TRATAMIENTO: aumento de la inmunosupresión según protocolo.

4.-TROMBOSIS ARTERIA HEPATICA

Existen 4 formas de presentación :

4-1.- INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA FULMINANTE

-15 primeros días post-trasplante.

-datos de fallo hepático fulminante.

-METODO DIAGNOSTICO :

1º/ ECO-DOPPLER o vascularización isotópica.

2º/ Confirmación Angiografía selectiva.

-TRATAMIENTO : Retrasplante.

4-2. FISTULA BILIAR

-A los 30 días post-trasplante.

- Datos disfunción hepática similar a rechazo.

- METODO DIAGNOSTICO :

1º/ Colangiografía por el Kehr o transparietohepática.

2º/ ECO y TAC.

TRATAMIENTO : Retrasplante.

4-3.- COLANGITIS RECIDIVANTE

- A los 30 días post-trasplante.

- **DATOS :** - Episodios febriles de repetición, con hemocultivos positivos a Gram

-

Discreta alteración de la función hepática.

- **METODO DIAGNOSTICO** ECO abdominal o TAC.

4-4.- FORMA ASINTOMATICA

- Sólo diagnosticadas en arteriografías sistemáticas.

5.- COMPLICACIONES BILIARES

- a) Obstrucción biliar.
- b) Estenosis biliar.
- c) Fístula biliar.

- En los primeros 30 días post-trasplante.
- **DATOS** : - Desde cuadros asintomáticos hasta peritonitis biliar con aumento de la bilirrubina.
- **METODO DIAGNOSTICO** Colangiografía por el tubo de Kehr o transparietohepática.
- **TRATAMIENTO**
 - Drenaje colecciones.
 - Dilatación estenosis.
 - Reparación quirúrgica fístulas.
 - Cultivos y tratamiento antibiótico.

6.- TROMBOSIS PORTAL

Existen 2 formas de presentación :

- **PRECOZ** Cuadro similar a trombosis arteria hepática con necrosis hepática grave.
- **TARDIA** Cuadro de hemorragia digestiva alta por rotura de varices esofágicas o cuadro de ascitis.
- **METODO DIAGNOSTICO** :
 - 1º/ ECO-DOPPLER
 - 2º/ PORTOGRAFIA
- **TRATAMIENTO**:
 - Trombectomía o reanastomosis.
 - Retrasplante

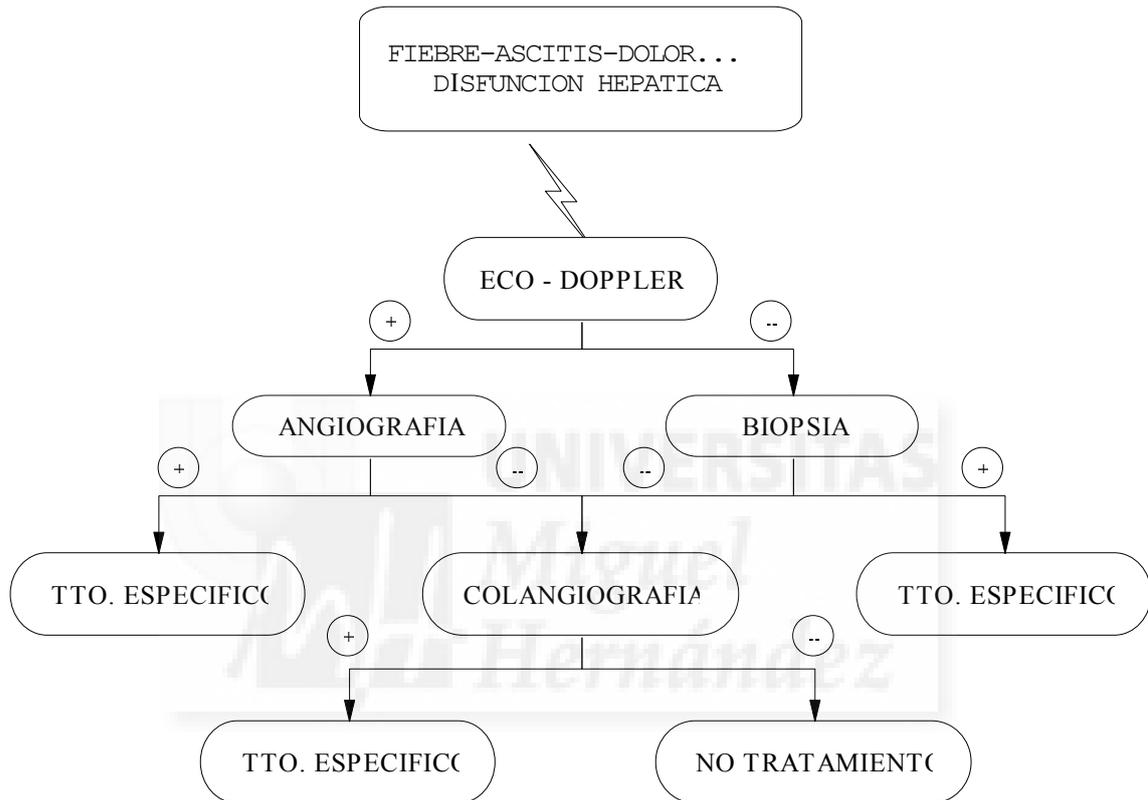
7.- COMPLICACIONES INFECCIOSAS

- Hepatitis viral aguda:.
- . virus hepatitis B
 - . virus hepatitis C
 - . CMV
 - Cuadro inespecífico similar al rechazo.
 - **METODO DIAGNOSTICO** Biopsia

8.- HEPATOTOXICIDAD POR FARMACOS

- 1º/ INMUNOSUPRESORES :
 - Ciclosporina
 - Azatioprina
- 2º/ ANTIHIPERTENSIVOS :
 - Hidralazina
 - Clonidina
 - Captopril

- 3º/ ANTIMICROBIANOS :
- Penicilina
 - AminoglucoSIDOS
 - Clindamicina
 - Cotrimoxazol
- **DIAGNOSTICO** : Por exclusión.
- **TRATAMIENTO** Supresión fármaco



8. PRINCIPALES COMPLICACIONES EXTRAHEPATICAS

- A.- Introducción y comentarios.
- B.- Principios generales de los cuidados postoperatorios inmediatos.
- C.- Complicaciones :
1. Cardiovasculares
 2. Respiratorias
 3. Hematológicas
 4. Renales
 5. Neurológicas
 6. Metabólicas. Hidro-electrolíticas
 7. Digestivas y abdominales
 8. Infecciosas

A.- INTRODUCCIÓN Y COMENTARIOS

El trasplante hepático implica una alteración de casi todos los órganos y sistemas corporales.

Aproximadamente un 25% de los pacientes sometidos a T.H. no presentan ninguna complicación importante; mientras que otro 25% padecen alguna incidencia que precisa de corrección quirúrgica.

Las **complicaciones** se pueden dividir en :

- **Peroperatorias**

- Derivadas del **fracaso o mala función del injerto.**

- Complicaciones **relacionadas con el tratamiento inmunológico.**

El arco de complicaciones estará marcado por :

a: Enfermedad hepática previa, repercusiones y situación post-trasplante.

b: Incidencias intraoperatorias.

c: Funcionamiento inicial del injerto y tratamiento inmunosupresor.

Podemos distinguir tres fases :

1.- Fase inicial. Dura 24 horas si no existen complicaciones. Se caracteriza por inestabilidad hemodinámica, hemorragia; el paciente permanece sedado y en V.M.

El tratamiento está encaminado a mantener la hemodinamia, además de la función cardiovascular y respiratoria, corrección déficits coagulación.

2 .- Fase intermedia .- Su duración es hasta el 4º día del postoperatorio.

Realizaremos la extubación del paciente: hemodinamicamente estable, sin hemorragias, buena función respiratoria.

Existe elevación de transaminasas por isquemia del injerto, la evolución del tiempo de protrombina y el drenaje de bilis por el Kher son índices de función del nuevo hígado.

El paciente comienza a levantarse, hace fisioterapia respiratoria y recibe nutrición parenteral.

3.- Fase final .- Hacia el 5º día postoperatorio.

Se inicia alimentación oral (solapada 24-48 h. con N.Patenteral). El paciente pasa de la unidad pot-quirúrgica a la planta.

La primera crisis de rechazo suele aparecer entre el 6º y el 10º día.

B.- PRINCIPIOS GENERALES DE LOS CUIDADOS POSTOPERATORIOS INMEDIATOS

Los cuidados intensivos del postoperatorio del trasplante hepático son multidisciplinarios; intervienen: anestesiólogo, hepatogastroenterólogo, además de un cirujano; menos directamente también colaboran hematólogo, un radiólogo y un anatómo-patólogo.

Debe permanecer el paciente en una habitación individual: aislado del resto de la zona de cuidados críticos; con enfermería especializada. Recibirá apoyo psico-psíquico adecuado con visitas frecuentes de su familia y distracción.

La atención de estos pacientes es un esfuerzo considerable de personal y medios; la organización y coordinación es esencial para el éxito a largo plazo del programa.

En general el manejo y tratamiento deben protocolizarse.

C.- COMPLICACIONES

1.- CARDIOVASCULARES.-

En la fase postoperatoria inicial la **inestabilidad hemodinámica** es la situación más frecuente y requiere un ajuste de líquidos como en la fase intraoperatoria :

- Hemoterápicos según necesidades (hematocrito, drenajes, alteraciones de la coagulación...)
- Sino precisa hemoderivados, se administrará albúmina o salino, manteniendo presiones de llenado siempre en límites normales.

En los primeros días hay **retención de líquido** en pulmón y abdomen aún con PCP normal, se pueden administrar diuréticos incluso con diuresis normales. Se administrará Dopamina a 2-5 g /Kg /min;

La **HTA** aparece prácticamente en todos los postoperatorios y el tratamiento debe ser precoz; su mecanismo es poco conocido, se ha relacionado con la sobrecarga de líquidos, dolor, ciclosporina y azatioprina, alteración del eje Renina-Angiotensina-Aldosterona. Raramente aparece ya intraoperatoriamente siendo de elección entonces para su tratamiento el **NPS** o la **Hidralacina**. En general, aparece en los primeros días del postoperatorio y se controla bien con **Nifedipina** s.l. y oral; también pueden utilizarse **-bloqueantes** o **IECAs**.

Una vez alcanzada la estabilidad hemodinámica, la mayoría de las complicaciones cardiovasculares suelen ser yatrogénico : neumotorax, embolia gaseosa...

Otras complicaciones como **arritmias o isquemia miocárdica** están relacionadas con alteraciones hemodinámicas, hipoxemia o desequilibrios ácido-base.

2.- RESPIRATORIAS .-

Las complicaciones p.o. respiratorias aparecen en el 100% de los pacientes.

Factores que favorecen su aparición son:

- Cirugía prolongada: disminución de la CRF y alteración de volúmenes y capacidades pulmonares.
- Situación respiratoria previa, desnutrición, ascitis.
- Hipervolemia y disfunción renal.
- Politransfusión.

En la fase inicial las complicaciones respiratorias son las propias de todo paciente en v.m. y con vía aérea artificial.

Derrame pleural derecho :

- Aparece prácticamente de forma constante y suele ser inflamatorio en hemitorax derecho. Desaparece con tratamiento médico y sólo se deberá realizar toracocentesis si compromete la mecánica ventilatoria o produce importante disminución de la motilidad diafragmática.
- Si es preciso drenarlo se realizará toracocentesis y se realizará estudio bioquímico y bacteriológico; se evitará colocar tubos de drenaje torácico.

Atelectasia:

- Siempre se realizará profilácticamente fisioterapia respiratoria, la analgesia deberá ser bien controlada para ayudar a la fisioterapia : durante las primeras horas se utilizarán opiáceos i.v. Previa o post-extubación puede realizarse bloqueo intercostal.

- El tratamiento de la atelectasia tiene que ser agresivo por el peligro de neumonía, incluso realizando broncoscopia.

Neumonía

Sigue a la atelectasia.

- Puede aparecer en el 4º al 10º día y se manifiesta por tos, leucocitosis, fiebre además del empeoramiento gasométrico.

- Siempre valorar su aparición ante un cambio en Rx. y/o gasometría por la situación de inmunosupresión de estos pacientes.

- Es esencial pues su prevención con fisioterapia y una buena rehabilitación respiratoria; el aspirado endotraqueal cuando el paciente permanece en v.m. será estéril.

- Para el tratamiento ver protocolo específico de infecciosos.

Los criterios de extubación serán estrictos y en condiciones normales los pacientes pueden extubarse a las 12-24 horas, sino existen complicaciones.

Indicaciones extubación :

- Hemodinámicamente estable y descartadas complicaciones abdominales.

- Buena función renal y buen equilibrio ácido-base tras una hora de ventilación espontánea.

- Adecuada analgesia.

- Paciente despierto, reactivo y con buen reflejo de la tos.

- Rx. torax sin hallazgos importantes.

- PaO₂ > 70 con FiO₂ < 0,4%, fuerza inspiratoria > 20 cm H₂O y Vc > 5ml / Kg.

Indicaciones reintubación :

- Hipoxemia / hipercápnia.

- Obstrucción de vía aérea, atelectasia o colapso que no responde a tratamiento.

- Aumento de secreciones bronquiales y/o hemorragia pulmonar.

- Disminución de nivel de conciencia, broncoaspiración.

- Disminución de fuerza muscular : CV < 15 cc / Kg., fuerza inspiratoria < 20 cm H₂O, frecuencia respiratoria > 35 r.p.m.

El **SDRA** se ha relacionado en el T.H. con complicaciones graves como trombosis de la arteria hepática, rechazo grave o sepsis abdominal. Además hay factores favorecedores como politransfusión, cirugía mayor, sobrecarga hídrica, hipotensión, inestabilidad hemodinámica...

Por último otras complicaciones como hemo o neumotorax suelen tener un origen yatrogénico.

3.- HEMATOLÓGICAS .-

En la fase inicial la adecuada hemostasia quirúrgica, el adecuado funcionamiento del injerto y la progresiva corrección de la coagulopatía lleva a una disminución progresiva del consumo de sangre y plasma. La **hemorragia abdominal**, que mas adelante se comentará, es una complicación grave que lleva a una reintervención en el 15-40% de los pacientes según los grupos.

En el periodo intermedio (2º-3º día del p.o.) el tiempo de protrombina es cercano al normal, aunque a veces persiste **plaquetopenia** por dilución o hiperesplenismo previo.

La **leucopenia** p.o. puede ocurrir y también es por hiperesplenismo, se valorará en estos casos la inmunosupresión con Azatioprina.

La **anemia** también es peroperatoria y continua en relación con cirugía y sangrado, en el postoperatorio inmediato el Hematocrito se mantendrá en 33% para evitar la trombosis de la arteria hepática.

Comentar en este apartado lo importante del tratamiento precoz de la HTA ante el peligro de hemorragia cerebral (HTA, trombopenia..)

4.- RENALES .-

El deterioro de la función renal aparece en el 70-80% de los pacientes. Son factores favorecedores :

- Situación renal previa.
- Hipoperfusión renal durante la fase anhepática.
- Hipovolemia, hipotensión arterial; inestabilidad hemodinámica.
- Alteración de la función hepática (Síndrome hepatorenal)
- Ciclosporina y Azatioprina. Algunos grupos retrasan su uso hasta 4-5 días, para preservar función renal.

La aparición de **insuficiencia renal** es un criterio de mal pronóstico independientemente de la utilización de hemodiálisis o HAVC.

Debe de valorarse que los niveles de creatinina no guardan relación con el grado de fracaso renal pues en general todos estos pacientes presentan atrofia muscular importante. Además la creatinina se valora por métodos colorimétricos, pudiendo existir interferencias en su determinación. El mejor parámetro para valorar la alteración renal es la **eliminación renal de creatinina**.

Para prevenir las complicaciones renales se deberá mantener la ciclosporina y azatioprina en niveles adecuados, optimizar la precarga (PVC-PCP), utilizar diuréticos (furosemida, dopamina..).

5.- NEUROLOGICAS .-

En la fase inicial es difícil valorar la situación neurológica por la analgesia-sedación, aunque si la función del injerto es adecuada el metabolismo de las drogas es normal.

Si no existen complicaciones, el paciente a las 6-8 horas debe de recobrar la conciencia.

Las complicaciones neurológicas mas importantes son el **temblor**, las **convulsiones** y los **cuadros confusionales** que se relacionan con la administración de ciclosporina y azatioprina aún con rangos normales, asociado también a otros factores como HTA, fiebre y desequilibrios hidro-electrolíticos.

La encefalopatía hepática en ausencia de fallo del injerto aparece sólo ocasionalmente.

Prestamos atención a :

- encefalopatía hipóxica por hipotensión intraoperatoria.
- estados hiperosmolares.
- hemorragia cerebral.
- embolismo aéreo.

- síndromes neurológicos por toxicidad (ciclosporina, OKT₃).

Pueden aparecer también cuadros psicóticos y depresivos(corticoides, estancia en áreas especiales,etc.)

Por último apuntar las **lesiones de los nervios periféricos** :

- ciático poplíteo externo (posición quirúrgica).
- plexo braquial (cortocircuito veno-venoso).

6.- METABOLICAS . HIDRO-ELECTROLITICAS .-

. Ya existen alteraciones hidro-electrolíticas antes de la cirugía, a esto se suma el gran aporte de líquidos-sangre además de la revascularización del injerto como factores esenciales para explicar estas alteraciones. Las más importantes son :

- **Alcalosis metabólica**: ocurre en el p.o. inmediato y puede ser índice de correcta función del injerto, se produce por el metabolismo del citrato de los concentrados de hematies, puede conducir a una hipoventilación compensatoria con discreta hipercarbia. Requiere suplementos de K. Debe evitarse en el p.o. el aporte de ringer lactado.

- **Acidosis metabólica**: suele asociarse a una complicación severa como disfunción del injerto y su valoración debe hacerse conjuntamente con otros parámetros de función del injerto (isquemia , trombosis arterial..).

- **Alteraciones de Potasio** : La monitorización de K, debe ser estricta, durante el trasplante existen 2 causas importantes de hiperpotasemia: transfusión masiva de hemoderivados (algunos grupos usan sangre normopotásica).

. K liberado tras preservación (Collins o Wisconsin).

Colaboran a la hiperpotasemia.

. acidosis metabólica de la fase anhepática.

. resistencia a la insulina de fase anhepática.

. disfunción renal.

. tratamientos previos con inhibidores de la aldosterona.

Se precisa entonces una buena diuresis y cierta alcalosis mediante hiperventilación.

Potencialmente una vez revascularizado, el nuevo hígado capta K llegando a la hipopotasemia; se corrige con cloruro potásico que además ayuda a compensar el déficit de cloro que se produce por el aporte de plasma. Esta hipopotasemia suele aparecer en las primeras 24 horas p.o.

La aparición de hiperpotasemia p.o. es un signo de mal pronóstico y puede ser por necrosis hepatocelular, lesión isquémica del injerto, trombosis arterial, rechazo agudo severo...se acompaña de coagulopatía severa, acidosis metabólica y aumento de las transaminasas.

- **Alteraciones de la glucosa** : La hiperglucemia es frecuente y su origen es multifactorial : stress, tratamiento con corticoides, N. Parenteral, resistencia periférica a la insulina. Se controlan con insulina en perfusión. La presencia de hipoglucemia en el p.o. es signo de mal pronóstico y se trata con glucosa al 20% o bolus de glucosa manteniendo la glucemia >100

- **Hipocalcemia** : La monitorización del Ca iónico debe continuar en la fase p.o. sobre todo los dos primeros días. La sobrecarga de citrato de los hemoderivados produce una disminución del Ca iónico. con depresión miocárdica. Se administrará cloruro cálcico : 10-15 mgs / Kg.

- **Hipomagnesemia** : Es común en los enfermos con cirrosis y se puede apreciar con la administración de ciclosporina y azatioprina.
- La **hipotermia** se controlará mediante la monitorización de la Tª y la administración de líquidos calientes, gases con la adecuada temperatura o mantas eléctricas.

7.- DIGESTIVAS.ABDOMINALES .-

Las complicaciones abdominales aparecen también en casi todos los pacientes y son secundarias a la propia cirugía del trasplante o relacionadas con la función del injerto.

Suele recuperarse la motilidad intestinal a las 48-72 horas aunque puede retrasarse por cualquier complicación abdominal o por analgesia excesiva.

- **Hemorragia abdominal** : Es la causa más frecuente de reintervención en las primeras 48 horas, la zona más frecuente de sangrado es el retroperitoneo, del propio hígado o bien en las anastomosis vasculares. Se sospechará por el drenaje excesivo, aumento del perímetro abdominal, oligoanuria, hipotensión...Otras veces se necesitará reintervención por acumulo intraabdominal de sangre que los drenajes no pueden evacuar, en estos casos puede producirse infección o compromiso de las anastomosis por el hematoma.

En esta situación de hemorragia se produce un círculo vicioso : hemoperitoneo coagulopatía 2ª hipoperfusión con lesión isquémica del injerto.

Se produce con más frecuencia hemorragia si la hepatectomía es difícil, si existe HTP severa o coagulopatía.

Por último también se han descrito rotura de aneurismas de la arteria hepática como causa fatal de hemoperitoneo, o de la arteria esplénica que ocurre en cirróticos.

- **Hemorragia digestiva** :

Es frecuente el aspirado hemático por la SNG, que debe ceder en las primeras 48 horas; sino debe realizarse endoscopia.

La gastritis erosiva es la causa más frecuente, debe monitorizarse el pH además de utilizar profilaxis según protocolo.

Las varices esofágicas, tras el trasplante disminuyen en las primeras horas pero si se siguen observando deberá destacarse un compromiso de la anastomosis portal (ecografía, arteriografía). Si se aprecian varices venosas sangrando deben esclerosarse.

Más raramente la HDA es por esofagitis candidiásica o por herpes (p.o. tardío).

La HDBaja : melena o rectorragia digestiva obliga a descartar HTPortal, otras causas de hemorragia digestiva más raras son ulceraciones de yeyuno o colon o hemobilia.

Otras complicaciones digestivas son :

- **Oclusión intestinal** : en relación con adherencias.

- **Perforaciones del intestino delgado o colon** : secundarias a manipulación, pueden pasar desapercibidas y manifestarse como absceso o cuadro séptico en el seno de un paciente inmunodeprimido Origen vírico en p.o. tardío..

- **Pancreatitis aguda** : es infrecuente aunque se produce un aumento p.o. de la amilasa.

- **Ascitis** : La mayoría de los pacientes desarrollan ascitis importante, su origen es la retención hidrosalina, la sección-ligadura de vasos linfáticos, hígado congestivo por isquemia y la sobrecarga de líquidos.

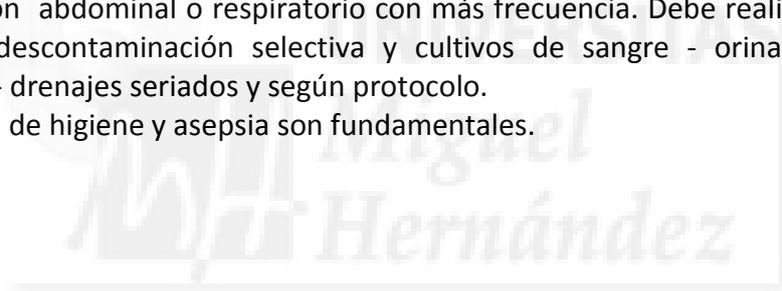
Los primeros días las pérdidas por los drenajes pueden ser importantes y la reposición se realizará con albúmina o plasma para aumentar el espacio intravascular y favorecer la diuresis.

La aparición brusca de ascitis o la falta de respuesta al tratamiento diurético puede ser por estenosis o trombosis portal; la aparición brusca de anasarca obliga a descartar también trombosis portal o de cava inferior.

8.- INFECCIOSAS .-

Las infecciones p.o. del T.H. son objeto de protocolo específico. Sólo apuntar aquí algunos datos :

- la infección es la principal causa de muerte.
- factores que determinan incidencia-gravedad de la infección :
 - . condición general del paciente y del órgano trasplantado.
 - . calidad de la técnica quirúrgica.
 - . tratamiento inmunosupresor
 - . ambiente hospitalario.
- el primer mes es un periodo crítico porque el cuadro infeccioso puede asociarse a otros problemas con fatales consecuencias; durante este primer mes las infecciones son bacterianas o fúngicas, posteriormente son víricas o por gérmenes oportunistas.
- los focos son abdominal o respiratorio con más frecuencia. Debe realizarse profilaxis antibiótica, descontaminación selectiva y cultivos de sangre - orina - secreciones bronquiales - drenajes seriados y según protocolo.
- las medidas de higiene y asepsia son fundamentales.



PROFILAXIS INMUNOSUPRESORA Y TRATAMIENTO DEL RECHAZO

1. TERAPIA DE BASE

1.1. Ciclosporina A

La primera dosis se comenzará a las 24-48-72 horas según la función hepática y/o función renal. La dosis recomendada de Ciclosporina (CsA) I.V. será de 4 mg/Kg/24 horas, pudiendo ser la primera dosis el 50 % (como prueba). Los primeros días es recomendable poner la infusión de CsA durante 24 horas. Esto permite evitar sobredosis, especialmente en relación con el deterioro del estado neurológico, respiratorio o renal.

Se comenzará con CsA oral a partir del día 3º si existiera peristaltismo, con dosis de 3 mg/Kg/día, aumentando progresivamente esta y disminuyendo la I.V., procurando alcanzar los niveles que se refieren a continuación.

Es recomendable obtener niveles de CsA en sangre efectivos a partir del 5º día. Los rangos deben ser aproximadamente:

RIA en Sangre total (Ac policlonales, CSA TOTAL):

- Día 5º-6º: 400-600 ng/ml
- Día 6º-14º: 600
- Día 14º: Comenzar descenso de niveles hasta 400 ng/ml en alta.

RIA en Sangre total (Ac monoclonales, ESPECIFICA):

- Día 5º-6º: 250-350 ng/ml
- Día 6º-14º: 300-350 ng/ml
- Día 14º: Comenzar descenso de niveles hasta 200-250 ng/ml en alta.
- Al año niveles de 100-200 ng/ml.

1.2. Metil-Prednisolona

Dosis preoperatoria en planta: 1 mg/k

La dosis inicial será de 1 gramo tras la revascularización hepática (En bolo).

Posteriormente se continuará como sigue:

- Día 1º: 2 mg/Kg/día
- Día 2º: 1,75 mg/kg/día
- Día 3º: 1,50 mg/Kg/día
- Día 4º: 1,25 mg/Kg/día
- Día 5º: 1,00 mg/Kg/día
- 6º-12º: 0,75 mg/Kg/día
- Desde 12º hasta 40-50º mantener 0,5 mg/Kg/día y luego reducir progresivamente hasta 0,2 mg/Kg/día.

1.3. Azatioprina

Se comenzará en la planta preop. con 2 mg/k (si leucocitos >4.000) o 1 mg/Kg (leucocitos de 2.000-4000). Trás la revascularización y una vez realizada la parte más importante de la hemostasia se realizará una nueva infusión de 2 mg/kg.

Desde el primer día la dosis será de 2 mg/kg/día repartido en dos dosis, manteniéndose a lo largo del primer mes. Únicamente se disminuirá dosis en caso de :

- Recuento leucocitario: 3000-4000 (Reducir 50%), <2000 suspender.
- Colestasis importante: según criterio.

Al final del primer mes la dosis se disminuirá al 50%.

2. TRATAMIENTO DEL RECHAZO

El diagnóstico del rechazo será clínico, bioquímico y siempre que la situación lo permita anatomo-patológico (intentar siempre).

CAMBIOS MINIMOS: Aumentar los niveles basales de ciclosporina por encima de 800 ng/ml (Policlonales), 350-400 (Monoclonales). Y aumentar corticoides al paso anterior.

RESTO DE GRADOS:

- - Bolo de metil-prednisolona de 10 mg/Kg. Considerando como respuesta la detención en la elevación de los valores analíticos o su bajada. En caso de respuesta y según sea el grado de la misma se realizarán 1,2 o 3 bolos en tres días consecutivos.
- - Posteriormente se realizará reciclaje según la pauta del postoperatorio inmediato.
- - En caso de no respuesta al 2º bolo, valorar la terapia con un ciclo corto de OKT-3 durante 7-8 días (para intentar evitar el 3er bolo). Dosis 5 mg/día para pacientes de más de 30 kg y 2,5 mg/día para pacientes de menos de 30 Kg.
- - En caso de producirse un rechazo "de rebote" se realizará un nuevo ciclo de bolos de corticoides y/o OKT-3 en caso de no respuesta. Por último se valorará el retrasplante.

MEDICACION PREVIA AL OKT-3:

- - Una hora antes: BENADRYL 50 mg oral + PARACETAMOL 650 mg oral.
- - Posteriormente OKT-3 en 5 minutos.

CONTROL POR ENFERMERIA

- Días 1 y 2
- Antes de administrarlo tomar temperatura, pulso y TA.
- Posteriormente cada 15 minutos durante 2 horas, cada 30 mtos. durante 2h y cada hora durante 2 más.
- Días 3-7

Se realizará control semejante al día 1 pero cada 30 mtos. durante 1 hora, cada 2 horas durante 6 horas.

Se observará aparición de:

Fiebre; Tiritona; Diarrea; Nauseas y vómitos; Dolor o Distress respiratorio.

Se AVISARA al medico responsable en caso de:

- -Temperatura > 39º
- -Disminución de TA (S) > 20 mmHg sobre cifra previa
- -Frecuencia respiratoria > 35 por minuto
- -Siempre que haya dolor torácico o dificultad respiratoria

MEDIDAS a tomar en caso de reacción anafiláctica:

- -Oxígeno por gafas 2 litros/m
- -Solumoderín 0,5 gr, si no hay mejoría.
- -Epinefrina 1/1000 a dosis de 0.01 ml/kg (max.de 0,3 ml) subcutánea , cada 15 mto.: máximo de 3 dosis, dependiendo de la respuesta. Si falla comenzar con infusión de epinefrina a dosis de 0,1 microgr./Kg/mto. hasta un máximo de 1 mg/kg/min., disuelto en 250 cc de glucosa al 5%.
- -Si todas las medidas anteriores fallan el enfermo será trasladado a la UVI.



PROTOCOLOS ESPECIALES

1- TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES PORTADORES CRÓNICOS DE HBsAG.

2- PROFILAXIS ANTIBIÓTICA.

3- PROSTAGLANDINA PGE-1

4- NUTRICIÓN.

5.-INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

1- TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES PORTADORES CRÓNICOS DE ANTÍGENO AUSTRALIA (HBsAg)

- Hepatitis fulminante
- AgHBs positivo con o sin sobreinfección por virus D
- Cirrosis e insuficiencia hepática terminal
- Hepatoma con/sin cirrosis hepática
- a) Antes del Trasplante
 - Mensualmente : nivel replicativo (si no hay urgencia)
 - Interferón 2 alfa (Roferón) 10 MU/día hasta la negativización de marcadores.
 - Si VDH 6 MU/día durante 7 días y luego 3 MU/día hasta negativización de los marcadores de replicación viral.
 - Quincenalmente VBH-DNA y VDH-RNA. Si no hay replicación se realizará el trasplante. Se mantendrá terapia con interferón hasta el día antes del trasplante.
 - Ocho horas antes del trasplante y en fase anhepática se administrarán 10.000 U de gamma-globulina hiperinmune anti-hepatitis B o anticuerpos monoclonales anti-HBs. Luego mensualmente misma dosis(3 meses).
- b) En el trasplante:
 - Se obtendrán cuñas hepáticas de los hígados donante y receptor más ganglios linfáticos para determinar en ellos la presencia de genomas virales (VBH-DNA y VDH-RNA). Las biopsias hepáticas deben ser congeladas en Nitrógeno líquido antes de 4 min.
- c) Trás el trasplante:
 - Muestras quincenalmente de hígado, suero y CMSP.
 - En pacientes con evolución favorable obtener CMSP y suero trimestralmente y nueva biopsia hepática a los 6 meses.
 - En el 2 año postrasplante hacer determinaciones semestrales.
 - Si se detecta VBH-DNA o VDH-RNA en suero se realizará inmediatamente una biopsia para estudiar el genoma viral en ella.

2- PROFILAXIS ANTIBIOTICA

- Ciprofloxacina: 2 compr. de 250 mgr previos al trasplante. Posteriormente 200 mg/12 h IV.(1 semana). Tras tolerancia oral: 500 mgr/12h durante 1 mes.

- Nistatina: 500.000 UI/6h (oral) previo enjuague de boca. Durante 1 mes. No se administrará si se da Itraconazol
- Vancomicina 1 gr/12 h IV durante 5 días como mínimo.
- Itraconazol: En protocolo especial, dos cápsulas de 100 mg/24h oral o por SNG. Este fármaco se encuentra actualmente en evaluación por lo que se modificará su administración según protocolos especiales.
Protocolo actualmente no en uso.

3- PROTOCOLO PGE-1

La administración de Prostaglandina PGE-1 (Alprostadiil. Upjohn) ha demostrado tener un efecto positivo sobre el daño de preservación del injerto hepático o disfunción severa postrasplante.

Durante el postoperatorio inmediato (24-48 h) se valorará la función hepática y se decidirá la infusión de PGE-1 en base a los siguientes hallazgos:

- 1- AST > 2000 UI/L
- 2- Producción biliar < 40 ml/día. Mala calidad biliar.
- 3- Actividad de Protrombina < 50% a pesar de la infusión de plasma.
- 4- Encefalopatía supuestamente por disfunción hepática.

Con los parámetros descritos se establecerá el grado de disfunción hepática entre I-IV, decidiendo su administración en los grados de disfunción severa (III-IV)

La administración de PGE₁ se realizará en infusión continua a través de un catéter venoso central diluyendo 500 microg. de PGE₁ en 500 ml de dextrosa al 5%. La infusión se comienza a dosis de 10 microg./hora con incrementos de 10 microg./hora hasta un máximo de 0.6 microg./kg/h, según aparezcan o no efectos secundarios.

Debe haber un control continuo del PULSO Y TENSION ARTERIAL.

Se detendrá la infusión si la T.A. es menor de 100 mmhg o hay diarrea severa.

El tratamiento durará hasta que el perfil hepático se normalice o se decida un retrasplante.

4.- NUTRICION

PROTOCOLO DE SOPORTE NUTRICIONAL EN EL TRASPLANTE HEPATICO

Los requerimientos nutricionales de los pacientes sometidos a Trasplante Ortotópico de Hígado (OLT) son especiales.

Nos parece importante destacar que no existe un protocolo común de soporte nutricional en todos los grupos de trabajo, en relación con la calidad y cantidad de nutrientes a suministrar; este comentario está avalado por los datos recogidos de la escasa bibliografía existente en la actualidad. En lo que están de acuerdo todos los grupos de trabajo es que entre el 90 y el 100% de los pacientes hepatópatas con severa disfunción hepática pretrasplante presentan una malnutrición energético-proteica de grado severo y que un correcto soporte nutricional previo al trasplante, que permita mantener a los pacientes un aceptable estado nutricional, se relaciona directamente con mejores resultados post-trasplante.

METODOLOGIA

1.-SITUACIÓN PRETRASPLANTE

Valoramos el estado nutricional de los pacientes que nos son remitidos ambulatoriamente por el servicio de Gastroenterología y la Unidad de Hepatología, realizando:

- Historia clínico-dietética (dirigida)
- Exploración clínica: peso, talla, PTB, CMB, PSB, etc.
(parámetros antropométricos)

-Datos analíticos: hemograma, Hitachi-15, CA, P, Mg, Zinc, Fe, prealbumina, transferrina, proteínas totales, EEF, ICA, vit. B-12 y ac. fólico.

Con los datos recogidos se evalúa el estado del enfermo y se indica la pauta nutricional necesaria en cada caso, controlando la evolución en evoluciones periódicas.

2.-SITUACIÓN POST-TRASPLANTE

Los parámetros antropométricos en la situación inmediata post-trasplante no son valorables, porque habitualmente no son reales.

Se realizan diariamente controles hematológicos y bioquímicos (Hitachi-15, Ca, P, Mg, Zinc, Fe) y con perioricidad: prealbúmina, transferrina y albúmina.

A las 24 h. de estabilidad hemodinámica se inicia soporte nutricional por vía parenteral atendiendo las siguientes puntualizaciones:

- Aporte calórico = BEE x 1.5
- El aporte calórico será en proporción del 50% HC/grasas.

- El aporte de HC será como Glucosa.
- Las grasas utilizadas serán emulsiones MCT/LCT, con un aporte nunca mayor de 2 gr/K/día.
- El cálculo Proteico = P.I en Kg x 1.5
- El aporte de Nitrógeno se realizará con AAT sin especial atención a AARR.
- En situación de encefalopatía o signos clínicos de rechazo se utilizará una fórmula de AAT que contenga un 35% de AAR.
- El aporte de micronutrientes será alternante (oligoelementos y vitaminas) con especial interés en el aporte de P y Mg.
- La primera NPT, contendrá solo el 50% del cálculo realizado para su aporte total. En los días posteriores se administrará el 100% de las necesidades calóricas del paciente.
- A las 72 h. post-trasplante, se iniciará tolerancia a la vía digestiva, si no hay contraindicación clínica (aumento del residuo gástrico, ausencia de peristaltismo, etc.) o complicaciones post-quirúrgicas, y también dependiendo de la situación respiratoria del paciente:
 - Con el paciente extubado, se esperará 24 h. para la iniciación de la dieta oral.
 - Si el paciente necesita ventilación asistida se iniciará Nutrición Enteral con dieta polimérica standard el 50% con un volumen de 500 cc. Día a día se modificará progresivamente, complementando los aportes enterales con los parenterales.
 - Será habitual la necesidad de mantener suplementos dietéticos, cuando sea posible iniciar dieta oral.

5.-INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS (CMV)

La infección por CMV es causa frecuente de morbilidad en el TxH.

****Definición de INFECCION por CMV:** Aislamiento o identificación de CMV en algún lugar (sangre, orina, esputo, heces), o seroconversión positiva (presencia de IgM-CMV o aumento de títulos de IgG-CMV) en ausencia de síntomas clínicos (fiebre, artralgias, disnea, sint. gastrointestinales, alts. visuales,) o signos clínicos objetivos(leucopenia, infiltrados pulmonares, hepatitis, retinitis, enteritis,).

****Definición de ENFERMEDAD por CMV:** Infección por CMV invasiva o sintomática con evidencia histológica del efecto viral citopático o cultivo de CMV en una biopsia de tej. profundo dentro de un cuadro clínico sugestivo.

DIAGNOSTICO.-

1)BIOPSIA ENF. CMV: Hígado, Pulmón, Mucosa digestiva, Mucosa bronquial, Lavado broncoalveolar, Fluido cerebroespinal

2)Hemocultivos

3)Seroconversión + cuadro clinico

SEGUIMIENTO:

1.-IgM-CMV semanal y títulos IgG

2.-Cultivos cmv semanal (sangre, orina, esputo)

3.-Biopsia y cultivos de tej. profundos según esté indicado.

TRATAMIENTO:

1.-GANCICLOVIR I.V. 5 mgr/K/12 h

variaciones en la dosis, según la función renal (creatinina,mgr%):

<1.4= 5mg/k/12h; 1.5-2.5= 2.5mg/k/12h; 2.6-4.5= 2.5mg/k/24h; >4.5=

1.25mg/k/24h. Toxicidad: vigilar Neutropenia y Trombocitopenia

2.-Reduccion de la inmunosupresión

3.-Nutricion adecuada

4.-Profilaxis de superinfección

5.-Glubulina inmune (0.5 g/K x 3 dosis)

PROFILAXIS.-

En grupos de alto riesgo, con ACICLOVIR durante 3 meses (1000-2000 mgr/24h) y IgG (0.5 g/k, intervalos semanales por 6 semanas), la primera dosis 3º-5º dia post TxH.

SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO

Una vez estabilizado el paciente desde el punto de vista hemodinámico y respiratorio el paciente será trasladado a la unidad de hepatología.

VIGILANCIA POSTOPERATORIA

A- Diariamente :

- Control de Constantes (por turnos como mínimo): Pulso, T.A., Temperatura, PVC (si cateter).
- Diariamente: Peso, Perímetro abdominal, Diuresis, Balance.
- Diariamente: Gasometria (al menos hasta estabilización respiratoria), Hitachi, Hematológico, Estudio de Coagulación, niveles de Ciclosporina, Iones en orina(hasta normalización).

B- Semanalmente o si se requiere:

- Protocolo Inmunológico
- Bioquímica especial en suero: Cu,Zn,Vit B-12,Vit A-D-E,Amonio.
- Cultivos Sangre, orina, Bilis y drenajes para bacterias,hongos y virus (también para diagnóstico diferencial).
- Serología: Hepatitis, Virus EB, CMV, Herpes simple, Herpes zoster.

C- Controles sistemáticos con exploraciones especiales:

- Rx Simple de torax y abdomen(mínimo una semanal).
- Ecodoppler 24-48 horas.
- Colangiografía trans-kehr al 7 dia para cierre del tubo en T.
- HIDA Tc 99m: al 8-10 dia si el estado del paciente lo permite.

D- Diagnóstico diferencial:

- Ecografía, Ecodoppler, TAC.
- Angiografía
- Colangiografía trans-Kehr, HIDA
- Siempre biopsia

ADMISION EN UNIDAD DE HEPATOLOGIA

- Control de constantes cada 6 horas.
- Oxígeno según gasometría.
- Fisioterapia respiratoria diaria.
- Valoración estricta de función respiratoria,hepática y renal.
- Nutrición: NPT, N.Enteral y dieta según protocolo de Nutrición.
- Toma de muestras para laboratorio a las 7:30 h.
- Apuntar la cantidad de sangre extraida para análisis.
- Cambio de apósito, cuidado y medición de drenajes, cambio de los sistemas de goteo y cuidado de puertas de entrada venosas a diario.
- Normas de AISLAMIENTO:

- # Puertas y ventanas cerradas
- # Entrada de mínima cantidad de personas en habitación, debidamente ataviadas con gorro, mascarilla, bata y calzas.
- # Aislamiento estricto durante las 2 primeras semanas o si rechazo o infección severa.
- # Control de los objetos que entren y salgan de la habitación (lavado, esterilización).
 - Administración de Ciclosporina:
- # Frasco preservado de la luz y a temperatura ambiente (no nevera).
- # Preparación de la dosis antes de la toma.
- # Dosis en leche con chocolate o zumo.
 - Dieta oral:
- # Sin sal.
- # No alimentos crudos en primeras 3 semanas (Baja en bacterias)
- # Rica en calorías y proteínas.
 - Actividad :
- # Debe animarse al paciente a estar fuera de la cama el mayor tiempo posible.
- # Ejercicios musculares de todos los grupos tanto en cama como sentado o en bipedestación (Fisioterapeuta)
- **Problemas ESPECIALES :**
 - a) HIPERTENSION ARTERIAL: Crisis de HTA severas puede ser necesario la utilización de Nitroprusiato en infusión continua en 500 cc de Glucosado al 5% (100 mcg=1cc) a dosis de 0,5 mcg/Kg/min, alcanzando hasta 6 mcg/Kg/min.

Con paciente estable se utilizará en primer lugar NIFEDIPINA (ADALAT) sublingual si TAd>10 mmHg o si TAs>16 cada 6 horas. Posteriormente se puede mantener con la forma Retard cada 12 horas. Se puede asociar CAPTOPRIL cada 8- 12 horas hasta 50 mgr cada 8 horas.
 - b) PROFILAXIS ANTIBIOTICA Y ANTIVIRAL: Según protocolos.
 - c) TRATAMIENTO DE RECHAZO: Según protocolos.
 - d) FIEBRE (> 38 grados): se extrerán 3 hemocultivos en 2 sitios diferentes a intervalos de 20 minutos, también cultivos de orina, Rx de torax y cultivo de esputo.

MANEJO POSTOPERATORIO DE HERIDA QUIRURGICA Y DRENAJES

1.- HERIDA QUIRURGICA: Revisión diaria con cambio de apósito una vez al día si no existieran complicaciones (En la primera visita de la mañana).

2.- DRENAJES: Cambio de apósito diariamente. Comenzar retirada de Jackson Pratt a partir del cuarto día, dejando únicamente el más próximo a la vía biliar hasta el cierre del tubo en T o del "stent" biliar, que se retirará a las 24 h. si no existiera fuga.

3.- TUBO DE VIA BILIAR: Los drenajes biliares (T o stent) se pinzarán al 7 día del trasplante tras control de la vía biliar mediante Colangiografía o HIDA. El tubo en T se retirará a los 3 meses del trasplante. El stent biliar se retirará a partir de la segunda semana postrasplante.

Para la retirada del tubo de Kehr se ingresará al paciente y en la misma mañana se realizará la colangiografía-HIDA previos a la retirada. El paciente quedará en observación hasta la mañana siguiente.

4.- RETIRADA DE AGRAFES: Se realizará a partir de la segunda semana tras el trasplante.



CONSEJOS DIETETICOS PARA EL MOMENTO DEL ALTA DEL PACIENTE.

Dieta sin sal. No aumentar de peso.

Alimentos con la menor cantidad de gérmenes posibles:

Cocinar preferentemente en olla a presión.

No añadir condimentos tras la cocción.

No consumir al menos durante los 4 primeros meses:

Frutas con deterioro de la piel (siempre lavarlas y pelarlas).

Frutos secos.

Verduras frescas.

Embutidos.

Quesos, yogur y pasteles.

Los zumos deben ser envasados y esterilizados (tetrabrik).

NORMAS DE VIGILANCIA PARA EL PACIENTE.

Las siguientes constantes se tomarán todos los días durante un mes, al menos tras el alta:

- Tensión arterial.
- Frecuencia cardíaca.
- Peso diario en ayunas.
- Control de la orina cada 24 horas.
- Temperatura axilar, durante 5 minutos, por la mañana y a las 6 de la tarde.

Los datos obtenidos se anotarán en la parte posterior de la hoja del paciente.

- La reincorporación a la vida normal será progresiva a partir del 4 mes de trasplante (trabajo, Colegio etc.).
- Prohibición absoluta de fumar y tomar bebidas alcohólicas.
- Paseará al menos dos veces al día con aumento progresivo de la distancia. Puede realizar ejercicio en bicicleta fija o móvil.
- La limpieza general de la casa y la higiene personal son de gran importancia. Se lavarán frecuentemente las manos, fundamentalmente antes de cada comida.
- Los utensilios de aseo serán exclusivos del paciente.
- Las visitas se restringirán a los familiares y amigos más cercanos. No se permitirá la visita de personas con signos de infección activa.
- En lugares concurridos el enfermo se colocará mascarilla al menos durante los primeros 4 meses.
- Se efectuará limpieza de la boca con cepillo suave después de cada comida y efectuará enjuagues con solución antiséptica.

- Si la piel es seca se aplicará crema hidratante.
- No tendrá contacto con animales domésticos.
- En caso de infección de familiares que compartan la vivienda, utilizarán mascarilla el receptor y el familiar enfermo.
- En caso de varicela en la proximidad del enfermo, se consultará con el Hospital.



PROTOCOLO DE HEMATOLOGIA-HEMOTERAPIA

BANCO DE SANGRE

A. (ver protocolo de estudio preop.)

En los protocolos preoperatorios se habra incluido 1. grupo sanguineo. 2. Determinación de anticuerpos irregulares. 3. Determinación de anticuerpos antiplaquetarios si el paciente ha sido transfundido con anterioridad.

B. Obtención de sangre y plaquetas de donantes del receptor (familiares, amigos,..).

Es muy importante la donación sanguínea por parte de familiares por lo que una vez incluido el paciente en estadio A (apto para trasplante en cualquier momento) se le explicará las peculiaridades de necesidades transfusionales y se le sugerirá la búsqueda de donantes isogrupo a los que se les harán los test habituales de donantes.

Si se dispone de congelación se pueden extraer durante la espera de trasplante sangre de familiares para congelación de la misma. Los teléfonos de estos donantes estarán en la historia del paciente a disposición del banco de sangre.

C. Disponibilidad de Hemoderivados previos al trasplante.

La disponibilidad mínima para el inicio de un trasplante sera:

*Sangre total o su equivalente en concentrado de hematies: Volemia del paciente = 80 ml/kg de peso

multiplicado X 1,5

(Para un paciente de 70 Kg 8,4 litros= 28 unidades)

*Plasma fresco congelado 20 unidades

*Crioprecipitados liofilizados : 10 envases

*Plaquetas : 20 unidades

(Puede emplearse como donante de plaquetas familiares del paciente a los que puede realizarse feresis plaquetaria)

Una vez comenzado el trasplante y de acuerdo con las características del mismo en cuanto a riesgo hemorrágico (patología, puntuación preop., intervenciones previas),se intentarán conseguir al menos otras tantas cantidades se considera el caso de alto riesgo de hemorragia.

APOYO EN COAGULOPATIA (Ver protocolos anestésicos)

Durante todo el trasplante un hematólogo seguirá todo el problema de coagulopatía en cuanto a diagnóstico y apoyo terapéutico en contacto constante con los anestesiistas.

Los problemas de coagulopatía son diferentes en cada fase del trasplante.

Fase 1. Hepatectomía. Los defectos en coagulación dependen de los previos del paciente agravados por la politransfusión ya que esta fase puede ser la de mayor pérdida sanguínea.

Fase 2. Fase anhepática. Durante esta fase sin hígado funcional los defectos de coagulación pueden ser máximos pero no es aconsejable reponerlos hasta que el nuevo hígado ha sido reperfundido y se retire la bomba venovenosa (si se utiliza by-pass), pues la administración de plasma y plaquetas en este momento puede facilitar la formación de coágulos en los tubos de la bomba y el biocono de la misma. Se realizará en los momentos finales de esta fase otra determinación similar a la anterior añadiendo además fibrinógeno y PDF.

Fase 3. Fase post-revascularización. A los trastornos antes mencionados se puede añadir:

- a. Hipocalcemia severa (se estarán haciendo durante la anestesia frecuentes determinaciones de calcio iónico)
- b. Efecto de heparina circulante (necesidad de añadir un Tiempo de Trombina).
- c. Trombocitopenia por secuestro plaquetario en el hígado reperfundido.

Además del seguimiento en el laboratorio, el anestesista en el quirófano dispondrá de un tromboelastógrafo en el que irá siguiendo las distintas fases y correlacionará sus resultados con los obtenidos por el hematólogo para decisión final de terapia.

La terapia de reemplazamiento aconsejada es:

Tiempo de reacción en TEG (Tromboelastograma) > 15 min. o

APTT y PT alargados = Plasma fresco congelado.

Máxima amplitud en TEG < 40 mm (plaquetas menos de 40.000)

10 Unidades de concentrado de plaquetas.

Si TEG patológico después de esto con ángulo alfa < 40°

administrar crioprecipitado

En fase de reperfusión si APTT y PT normal pero Tiempo de Trombina alargado Sulfato de protamina.

Durante esta fase se ha aconsejado una vez corregidos los parámetros básicos con persistencia de la coagulopatía y precoz lisis del coágulo, ensayar Ácido epsilon aminocaproico si se prueba su efecto in vitro.

PROTOCOLO DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

UNIDAD DE INFECCIOSAS .HOSPITAL JUAN CANALEJO

La infección es la causa más frecuente de muerte en los enfermos trasplantados del hígado (40%), siendo superior el número de infecciones y la mortalidad por dicha causa que en otros trasplantados de órganos sólidos con similares regímenes inmunosupresores. Estas diferencias se han relacionado con las complicaciones derivadas de la compleja técnica quirúrgica.

Ante estos datos resulta evidente la importancia de realizar una profilaxis antibiótica quirúrgica adecuada y el diagnóstico precoz de las infecciones y su agente causal.

VALORACIÓN DEL RECEPTOR PREVIA AL TRASPLANTE

En la evaluación previa al trasplante se deberá realizar una historia completa referida a enfermedades infecciosas: Patología infecciosa previa, medicación previa (antibióticos etc.), alergias a antibióticos, etc.

Además es necesario:

Descartar patología infecciosa activa en el momento del trasplante: neumonía, peritonitis bacteriana, colangitis, tuberculosis activa etc. La existencia de cualquier infección activa es contraindicación formal para el trasplante. Las consecuencias de realizar un trasplante en estas condiciones son lógicamente funestas al iniciar el tratamiento inmunosupresor. Se intentará descartar posibles focos ocultos como (infección dental etc.). Se realizará RX tórax, RX senos paranasales y panorámica dental. Si es preciso, consulta maxilo-facial.

ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS RUTINARIOS

2.1.SEROLÓGICOS. De excepcional importancia, conocer la situación basal del receptor para instaurar medidas profilácticas cuando receptor CMV- y donante CMV+. Además juegan un importante papel en el diagnóstico precoz de las infecciones en el postrasplante

A. IgG CMV

B. IgG EBV(capside ,early y EBNA).

C. IgG VVZ

D. Herpes simple I y II.

E. IgG Toxoplasma.

F. AC anti-Legionella.

H. Serología completa virus B

I. Serología hepatitis A

J. Serología virus C

K. Si está en marcha determinación de PCR, se realizará PCR-RNA C y DNAB1

L. Serología virus Delta.

M. AC VIH

N. 10cc suero archivo(dos tubos de 5cc de sangre en tubo no heparinizado).
REMITIRLOS A MICROBIOLOGÍA INDICANDO: "Trasplante hepático-Pretrasplante. Suero de archivo"

2.2 BACTERIOLÓGICOS:

A.TEST DE TUBERCULINA. Obligatorio en todos los pacientes y más en nuestro medio, donde existe alta endemia tuberculosa. En los pacientes con un test positivo(induración > 5mm) o cuando han tenido un contacto cerrado con un paciente tuberculoso, se iniciará tratamiento con ISONIACIDA 300 mgs durante un año.

B.CULTIVO DE HECES Y FROTIS FAINGEO Y NASAL. Con el fin de conocer la flora endógena del paciente antes del trasplante, ya que muchas de las infecciones en el postrasplante van a ser de esta etiología y además nos permitirán conocer la eficacia de la pauta de descontaminación selectiva oro-faríngea intestinal.

C.CULTIVO DE ORINA, EXUDADOS RESPIRATORIOS Y CUALQUIER DRENAJE BILIAR PREVIO

VACUNACIONES

A.NEUMOCOCO: Pneumovax:. A ser posible en las 2-4 semanas previas al trasplante, con dosis de recuerdo a los 6 años

B.TÉTANOS: Si no realizada

C.HEPATITIS B: Si HbsAC(-). Lo ideal sería realizar la vacunación completa en el pretrasplante. Si esto no es posible se pondrá la 1ª dosis en el pretrasplante, la 2ª al mes y la 3ª dosis a los 6 meses, aunque su eficacia en estos periodos es dudosa debido a la inmunosupresión

PROFILAXIS TOXOPLASMA: Se realizará profilaxis sólo en caso de donante seropositivo y receptor seronegativo con Pirimetamina (Daraprim) 25 mgs/día oral durante 6 meses añadiéndose ac. folínico (Lederfolin) 15 mgs/día oral, iniciándola cuando el paciente tolere por vía oral.

PROFILAXIS NEUMOCISTIS: Se iniciará profilaxis después de la retirada del catéter ureteral manteniéndose durante 6 meses a la dosis de 1 comp cada 24 h de Septrin.

MICOSIS: Ver protocolo de descontaminación intestinal y oral. Cuando el paciente pase a planta y al alta se mantendrá profilaxis con Nistatina (Mycostatin): enjuagues cada 8 horas con 5 cc, tragándose posteriormente el líquido, durante las 12 semanas siguientes al trasplante.

PROFILAXIS VIRUS HERPES Y CMV. La infección por virus del grupo Herpes y la infección por CMV en el trasplante hepático tiene enorme trascendencia respecto a la mortalidad y al favorecer la infección por otros patógenos como los hongos "aspergillus". Aunque la profilaxis con Aciclovir y las dosis adecuadas aún permanecen en discusión, la mayoría de los grupos lo utiliza.

Se iniciará en todos los pacientes, independientemente del estado serológico previo del receptor.

ACICLOVIR (Zovirax) 5mg/kg Iv/8h. a partir del segundo día; posteriormente vía oral 400mg/12h durante 2 meses o más según circunstancias. Todos los pacientes CMV que reciban un órgano de donante CMV+ serán tratados con gammaglobulina hiperinmune. Se iniciará el primer día postrasplante Cytotec 1 ml/Kg IV a pasar en 1 h.y. Posteriormente los días 13; 33; 53; 73 y 93 completando 6 dosis (1ml Cytotec = 110 mg

proteína = 50U anticuerpos específicos anti-CMV) Viene preparado en viales de 5;10 y 20 ml y un frasco de infusión de 50ml).

La evidencia de enfermedad por CMV será tratada con Ganciclovir IV.(ver tratamiento de las infecciones). También está admitida la utilización presuntiva de Ganciclovir en caso de importante Inmunosupresión por rechazo si el paciente recibe OKT3.

DESCONTAMINACION INTESTINAL Y ORAL.

El programa de descontaminación selectiva del intestino se iniciará, al menos, 48 h. antes del trasplante. Es decir, cuando el enfermo se encuentre en lista activa en espera de donante. El régimen de descontaminación intestinal en general se iniciará horas antes en los receptores que ingresen justo antes del trasplante o desde el momento en que se activa la búsqueda de donante en los pacientes que precisen estar ingresados. La descontaminación selectiva intestinal se iniciará con la solución oral según pauta desde ese mismo momento(10 cc/6h.V0) y la pasta Orabase

La solución oral y la pasta Orabase se solicitará a farmacia como medicación controlada y Unidosis ,ya que no debe emplearse en otros pacientes que no sean los trasplantados hepáticos.(acordarse que no la sirven de 23 -8 horas). Es muy importante su aplicación correcta. Contiene Anfotericina, Tobramicina y polimixina. Deben guardarse en nevera ,etiquetadas con el nombre del enfermo. No debe utilizarse Sulcralfato(urbal) como antiácido ,ya que inactiva la Tobramicina. Si se precisan profilaxis de sangrado digestivo ,se hará con alcalinos y anti-H2.

Pauta:

1.Aplicación orofaríngea:Pasta Orabase,1 gr/6h(la aplicación se hará ,previa limpieza de la boca de forma habitual, con guantes estériles en la cara interna de ambas mejillas del paciente).

2.Solución oral 10cc/6h V O.Si el paciente no tolera vía oral se administrará por)

SISTEMÁTICA DE DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

1. EXAMENES DE RUTINA SIN SÍNTOMAS DE INFECCIÓN

a) **Serologías** :CMV, Toxoplasma, Herpes I y II cada 15 días los tres primeros meses .Cada tres meses hasta completar el año. El resto de las Serologías se solicitarán a criterio del clínico ,si las considera necesarias.

b) **Antigenemia** de CMV(SHELL VIAL);La detección del Ag de CMV en los leucocitos sanguíneos ,por aplicación de la técnica de inmunofluorescencia con antígenos monoclonales ,tiene una sensibilidad de viremia superior al 90% y permite obtener resultados en 24 h. Se realizará con la misma periodicidad que las serologías, hasta los 6 meses postrasplante ya que a partir de entonces la enfermedad por CMV ,es mucho menos frecuente excepto en los pacientes en tratamiento de rechazo en los que se seguirá realizando

c) **Cultivo** de CMV o PCR CMV, cuando sea posible y solo en caso de sospecha de infección primaria y/o enfermedad por CMV.

d) **Cultivos** faríngeos, tubos de drenaje ,secreciones respiratorias de forma rutinaria diariamente después de la cirugía durante los tres primeros días. aerobios anaerobios y hongos).

PACIENTE CON FIEBRE Y/O SÍNTOMAS DE INFECCIÓN

Existe una cronología típica de las infecciones según el momento del trasplante

1. INFECCION EN EL 1^{ER} MES POST-TRASPLANTE. La mayoría de los enfermos que fallecen lo hacen en este período y generalmente por complicaciones sépticas secundarias a complicaciones técnicas del injerto. En este periodo los gérmenes más frecuentes son enterobacterias, bacterias anaerobias y candidas. Si existe bacteriemia esta suele ser polimicrobiana: enterobacterias y estreptococos(faecalis,faecium) y últimamente y desde el uso de cefalosporinas de 3a un incremento en Gram+ , con predominio de estafilococos. La fuente suele ser origen abdominal(colangitis abscesos infección de la herida quirúrgica)y o las vías o cateteres. Las infecciones por hongos se producen en su mayoría durante las 4 primeras semanas post-trasplante.

2. INFECCIONES ENTRE EL 1-6º MES:

Pueden definirse en tres grupos:

- 1** Relacionadas con las complicaciones postoperatorias inmediatas: Fístulas biliar, colangitis absceso abdominal.
- 2** Producidas por virus del grupo Herpes (Herpes simple, citomegalovirus, Epstein barr, varicela Zoster).
- 3** Infecciones oportunistas relacionadas con el estado inmune y factores epidemiológicos. Sin duda de las infecciones viricas tiene enorme trascendencia la infección por CMV.

3. INFECCIONES POSTERIORES AL SEXTO MES.

No son muy frecuentes y se pueden agrupar en tres tipos :

- 1.**Infecciones relacionadas con complicaciones técnicas del injerto, en este periodo también pueden aparecer absceso hepáticos, colangitis etc. O bien la evolución de infecciones adquiridas en el postoperatorio inmediato (hepatitis crónica, retinitis CMV) etc.
- 2.**Enfermos con buena función del injerto y poca inmunosupresión que padecen una infección común (urinaria, neumonía, gripe etc.)
- 3.**Infecciones que aparecen en pacientes con rechazo crónico y altas dosis de inmunosupresión

INFECCIONES POR GÉRMENES OPORTUNISTAS Y CMV.

SISTEMÁTICA EN EL PACIENTE CON FIEBRE

Cuando un paciente trasplantado hepático presente fiebre, independientemente del momento postrasplante en que se encuentre, se le debe realizar una exploración física completa, intentando buscar el origen de la infección, en los primeros días debe prestarse especial atención a la herida, a la posibilidad de infección por catéter y a las complicaciones de la cirugía (fístulas etc.). Tras la exploración física deben ponerse en marcha todos los medios diagnósticos para localizar el posible foco de infección; Rx Torax, TC abdominal, ecografía etc.

Antes de iniciar cualquier tratamiento antibiótico es fundamental retirar cultivos: Se extraerán siempre tres hemocultivos (Bactec) para aerobios anaerobios y hongos cada 30 minutos y si el paciente tiene catéteres se extraerán además un hemocultivo por Isolator a través de las luces de los catéteres y de sangre periférica (Si el paciente tiene varias vías o un catéter de varias luces, se obtendrá una muestra de cada vía, apuntando en los volantes la localización de dónde se ha extraído la muestra; ejemplo: catéter subclavia derecha VD, o VP (vía distal, vía proximal). Los hemocultivos por el método Isolator permiten contar colonias y localizar si la infección se debe o no a la vía, deben remitirse a bacteriología tras la extracción lo más pronto posible para su procesamiento, apuntando la hora de extracción (Se pueden remitir de 8-20 h. incluso

los sabados, no se procesan los domingos). Se remitirán además 10 cc de suero para realizar Serologías, si en 48 h. no hay diagnóstico

Así mismo se remitirán para cultivo muestras de orina, exudado de herida, de los drenajes biliares, secreciones respiratorias etc. Solo debe realizarse punción lumbar si el paciente tiene signos meníngeos o clínica neurológica. Tras las tomas de cultivo y mientras se realizan el resto de los estudios complementarios en busca del foco, si el paciente impresiona de bacteriémico o gravedad se iniciará tratamiento empírico con IMIPENEM 1g/6h IV+ Tobramicina 5 mg/kg/24h en tres dosis +Vancomicina 1g/12 en 60 min y luego según controles de farmacia.

EN EL MOMENTO QUE SE CONFIRME FOCO Y/O SEGÚN RESULTADOS DE CULTIVOS LOS ANTIBIÓTICOS SERÁN AJUSTADOS A LA PATOLOGÍA Y/O GERMEN IMPLICADO.

La fungemia (aislamiento en sangre de *Candida*) es relativamente frecuente asociada a infecciones por catéter, en pacientes previamente tratados con antibióticos de amplio espectro, debe retirarse el catéter e iniciar tratamiento con FLUCONAZOL 400 mgs el primer día y posteriormente 200 mg/24h. durante 15 días. A estos enfermos se les debe realizar además exploración de fondo de ojo y ecocardiograma

EN CASO DE INFECCIÓN ABDOMINAL: Absceso hepático, subfrénico, colangitis generalmente secundaria a estenosis de los conductos biliares etc, será necesaria la intervención del cirujano o el drenaje mediante punción TC y el ajuste posterior de los antibióticos a los gérmenes implicados.

Tener en cuenta que en ocasiones los síntomas de colangitis y rechazo se solapan (disminución del flujo biliar, fiebre, ictericia y disfunción hepática. La evidencia de un paso biliar íntegro y la biopsia hepática son diagnósticas en los casos de duda. Deben cubrirse anaerobios, enterococo y gérmenes Gram negativos hasta tener resultados de cultivos; la combinación IMIPENEM + VANCOMICINA o PIPERACILINA -TAZOBACTAM parece apropiada.

EN CASO DE CONDENSACIÓN NEUMÓNICA: En caso de presentar en el tórax condensación neumónica, habrá que buscar siempre diagnóstico etiológico con las técnicas adecuadas, no siendo aconsejable el tratamiento empírico.

a) Postoperatorio inmediato: La etiología más frecuente es la bacteriana: Gram-, estafilococos y anaerobios, con lo cual, una vez practicada broncoscopia, se iniciará

tratamiento empírico con Imipenem 1 gr/8h.y Tobramicina 1 mg/kg //8h, pudiéndose ajustar posteriormente los antibióticos a los cultivos recibidos.

Las muestras obtenidas por broncoscopia se remitirán a :

- Anatomía patológica.
- Bacteriología.
- Virología.(Shell- vial en secreciones)

POSTOPERATORIO TARDÍO: Podrá tratarse como cualquier neumonía Nosocomial con Cefotaxima:1gr/IV cada 8 h, hasta la recepción de los cultivos tomados en la broncoscopia(Aspergillus,Mycobacterias, SHELL-VIAL, citologías etc.

Si hay sospecha clínica de infección por Legionella se iniciará Eritromicina 1 gr /6 IV.

Si la sospecha clínica es de Pneumocistis., se iniciará tratamiento con TRIMETROPIN SULFAMETOXAZOL(Septrin) a dosis de 20 mg/Kg IV no debiéndose retrasar la broncoscopia más de 48 h de iniciado el tratamiento por la posibilidad de falsos negativos

Si la sospecha clínica es de Neumonitis por CMV,se iniciará tratamiento con GANCICLOVIR 5mg/KG /12h.IV durante 14 días.

Si el diagnóstico en los aislamientos microbiológicos de la broncoscopia demuestran ASPERGILLUS,.se iniciará tratamiento con ANFOTERICINA-LIPOSOMICA.

INFECCIONES DEL SNC

El riesgo suele presentarse entre el primero-sexto mes postrasplante. La clínica puede ser variable: desde cefaleas (criptococo), hasta cuadros fulminantes con convulsiones y coma por hemorragia cerebral (aspergillus).

La meningitis bacteriana se presenta clásicamente de forma brusca, con fiebre alta, cefalea, vómitos, delirio, etc.. Los gérmenes más frecuentes son neumococo, H. influenzae, meningococo, bacilos Gram negativos y Listeria. Si ante una sospecha clínica la punción lumbar es normal, ésta se deberá repetir en 8-12h.

La antibioterapia inicial se deberá ajustar a la tinción de Gram. Un régimen empírico es Ceftriaxona 2 g/12IV + Ampicilina 2gr/4h IV

A la hora de valorar los trastornos neurológicos de un trasplante hepático se debe tener en cuenta la posibilidad de infartos cerebrales, hemorragias y alteraciones secundarias a trastornos hidroelectrolíticos, así como la posibilidad de encefalopatía se existe importante disfunción del órgano trasplantado.

TOMA DE MUESTRAS Y TRANSPORTE

Existen algunas reglas básicas respecto de las recogidas de muestras y la conservación de la muestra tomada para aumentar la rentabilidad de los cultivos. Así, por ejemplo, es más rentable el cultivo de los márgenes de una herida o de la pared del absceso, que del pus (este contiene fundamentalmente leucocitos).

La rentabilidad del cultivo de líquido ascítico, pleural y /o LCR aumenta si se inocula directamente en frascos de hemocultivos (medio enriquecido).

LAS MUESTRAS SIEMPRE SE DEBEN TOMAR PREFERIBLEMENTE ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

EL HEMOCULTIVO DEBE EXTRAERSE SIEMPRE ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO, siendo su rendimiento mayor si se toman en la fase aguda de la infección y específicamente tras el escalofrío y antes de la elevación de la temperatura. Si el paciente está con antibióticos, la extracción debe hacerse cuando los niveles en sangre son muy bajos, es decir, inmediatamente antes de la siguiente dosis de antibióticos.

NORMAS DE RECOGIDA DE MUESTRA PARA ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

HEMOCULTIVO:

1.SISTEMA BACTEC:

- * Limpiar la zona con alcohol y Betadine, dejando actuar durante 1 min.
- * Extraer la sangre 10 ml en cada frasco de aerobios y anaerobios.
- * Las muestras deben extraerse de tres puntos diferentes cada 30 minutos.
- * Remitirlos a bacteriología, etiquetados y guardarlos en estufa.

2.SISTEMA ISOLATOR:

Este sistema tiene ventajas sobre el Bactec si se sospecha infección por hongos o micobacterias, o si se sospecha infección por catéter. El hemocultivo por el método Isolator aumenta el rendimiento y la rapidez del cultivo en gérmenes intracelulares (Brucella, hongos y micobacterias) y permite contar colonias y determinar si la infección se debe a una vía o procede de otro sitio.

SOSPECHA DE INFECCIÓN DE UN CATÉTER

- * Debe extraerse una muestra de cada vía y una de sangre periférica. (permite comparar si la infección está_ o no en el catéter). Si el paciente tiene un catéter de varias luces, se extrae_ una muestra de cada luz, indicando en el etiquetado si corresponde a vía distal, proximal, vía arterial o venosa y una muestra de sangre periférica.

SOSPECHA DE INFECCION POR HONGOS

Se extraerán tres muestras cada 20 minutos

METODOLOGÍA

- * Tras desinfectar la piel del paciente de forma habitual, se limpiará el tapón del tubo con Betadine 1 minuto y alcohol durante 1 minuto.
- * Durante la extracción no permitir que el contenido del tubo entre en contacto con el tapón.
- * Una vez la sangre en el tubo, invertirlo 4 ó 5 veces para mezclar la sangre con el medio.
- * Se etiquetará la muestra, indicando su procedencia.
- * Se remitirán inmediatamente a bacteriología para su procesamiento (los días laborables y sábados hasta las 20 h). No se procesarán los domingos ni fuera de este horario.

CATÉTERES:

- * Retirar el catéter en las máximas condiciones de asepsia.
- * Introducir en frasco estéril y remitir al laboratorio

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO:

- * Desinfectar zona de punción.
- * Recoger muestras para Gram y tinción en tinta china
- * Cultivo (aerobios, anaerobios, Hongos) y micobacterias
- * La rentabilidad aumenta si se recoge en frasco de hemocultivos.
- * Serologías: Ag criptocócico, Toxoplasma, Brucella, sífilis, Herpes I y II, VVZ, CMV.
- * No exponer a temperaturas extremas. **NO INTRODUCIRLO EN NEVERA**

LA MUESTRA RECOGIDA EN FRASCO DE HEMOCULTIVO DEBE GUARDARSE EN ESTUFA.

BILIS, DRENAJES, LÍQUIDO PERITONEAL Y PLEURAL

Se remitirán muestras para cultivo de aerobios y anaerobios. Pueden recogerse directamente en frasco de hemocultivos. También de la forma habitual:

- * Aerobios: Recoger en recipiente estéril y conservar en nevera.
- * Anaerobios: Recoger los líquidos en jeringa, extraer el aire y tapar la aguja con un tapón de goma. Enviar la muestra inmediatamente al laboratorio. En las urgencias a partir de las 20 horas y los domingos recoger en hisopo para recogida de anaerobios y mantener en nevera.

ORINA

- * Lavado de genitales y recogida de orina correspondiente al chorro medio de la micción, en un recipiente estéril.

- * Si el paciente lleva sonda, extraer la orina limpiando la pared de la sonda con alcohol. Especificar que la orina ha sido recogida por sondaje

- * Introducirla en nevera inmediatamente después de su recogida.

HECES

- * Recoger en recipiente habitual y refrigerar en nevera

HERIDA

- * Se recoge el exudado ,con un mediodo transporte para aeróbios

- * Anaeróbios. Se procesan igual que los líquidos anaeróbicos

ESPUTO

- * Recoger la muestra en recipiente esteril.

- * Es muy importante que la muestra proceda de una expectoración profunda

- * En el caso de que el paciente no exopectore, se le puede ayudar con gimnasia respiratoria y mucolíticos.

- * Las muestras procedentes del tracto respiratorio se eben recoger del mismo modo.

- * Conservar en nevera

FROTIS FARINGEOS, NASALES, OCULARES Y ÓTICOS

- * La toma de muestra se realiza por fricción con el hisopo.

- * En el caso de los frotis faríngeos hay que procurar no tocar la lengua ni la cara interna de las mejillas

Para los frotis nasales y oculares ,existen hisopos muy finos, sin medio de transporte.

PROTOCOLO DE ANATOMIA PATOLOGICA

1. Receptor

Información de las biopsias previas practicadas, con número de registro del Servicio de Anatomía Patológica y fecha de realización.

La pieza de resección deberá ser remitida en fresco al Servicio de Anatomía Patológica, o si esto no fuera posible fijarla en formol salino al 10 % previa fotografía macroscópica. Si es factible es de desear que , además de fijar la pieza por inmersión en formaldehído, se perfunda también a través de los vasos aferentes y eferentes del hígado y a través de la vía biliar con la misma solución fijadora.

2. Donante.

Obtención del material. En principio se seguirá la norma de que es deseable la obtención de la mayor cantidad de material posible (p.e. cuña hepática frente a biopsia por punción)

La biopsia se remitirá a Anatomía Patológica en fresco en una gasa humedecida en solución salina, si la obtención de la misma se hace en un momento en que el Servicio de A.P. puede hacerse cargo de la misma.

En caso contrario la biopsia se fijará en formol salino al 10 % separándose un cubo de aproximadamente 1 X 3 mm para estudio ultraestructural que se fijara en solución de Trump.

En el momento de la obtención del material se separará material para microbiología si procediera. En caso de material escaso se preferirá estudio de toda la pieza para patología.

La biopsia sólo se enviará en fresco y siempre humedecida si el transporte hasta Anatomía patológica puede ser menor de 15 minutos.

Indicaciones de las biopsias.

La indicación de las biopsias se establecerá por convenio entre hepatólogos, cirujanos y anatomopatólogos. Se propone un modelo siguiendo el modelo de la Mayo Clinic (Ludwig):

- Previa a la extracción
- Al final del trasplante.
- A la semana.
- A las tres semanas
- A los tres meses.
- A los seis meses.
- A los 12 meses.
- Anual

Las Biopsias no protocolizadas se realizarán en toda situación de deterioro clínico o bioquímico en el que el estudio histológico pueda contribuir al tratamiento del paciente.

El empleo de punción aspiración deberá discutirse en conjunto con el fin de delimitar su utilidad frente a la biopsia convencional.

Técnicas de estudio anatomopatológico.

Se realizará de rutina mediante hematoxilina eosina, PAS diastasa, tricrómico y Pearl.

Las técnicas inmunohistoquímicas se realizarán de acuerdo a necesidades concretas.

Tiempo de entrega del informe.

En biopsias protocolizadas 24 horas.

En biopsias extemporaneas se reducirá a un máximo dependiendo del momento de la extracción o la posibilidad de localización previa del patólogo.



ESTUDIOS DE LABORATORIO REQUERIDOS PARA EL DESARROLLO DEL TX. HEPÁTICO

El desarrollo del Programa de Trasplante de Hígado del Hospital necesita un gran apoyo por parte de los laboratorios del centro donde se va a llevar a cabo.

Esto implica la creación de un Protocolo de actuación de dichos laboratorios, diferente en cada una de las fases del Trasplante.

A continuación vamos a presentar las necesidades básicas de cada una de las fases del trasplante, debiendo desarrollar el laboratorio su propio Protocolo.

Las fases fundamentales del trasplante se dividen en:

1. Estudio analítico del Donante cadáver de Hígado
2. Estudio preoperatorio del Receptor Potencial de Hígado
3. Estudio preoperatorio inmediato del Receptor.
4. Estudio del Receptor intraoperatorio.
5. Estudio del Receptor en el postoperatorio inmediato en Reanimación
6. Estudio del Receptor en el postoperatorio tardío, en planta de Hospitalización
7. Estudio del Receptor durante el seguimiento ambulatorio.

En cada una de estas fases la urgencia en la recepción de los resultados es lógicamente diferente. A continuación especificaremos las mismas:

1. ESTUDIO ANALÍTICO DEL DONANTE CADAVER DE HIGADO.

1.1. Estudios básicos necesarios:

1. Hemograma
2. Estudio de coagulación (Tº de protrombina)
3. Perfil Hepático:
 - Bilirrubina Total
 - GOT, GPT
 - GamaGT, P.Alcalina.
 - LDH
4. Bioquímica:
 - Creatinina en plasma
 - Glucemia
 - Na, K.
5. Gasometría Arterial

1.2. Grado de urgencia requerida y disponibilidad para la realización de este estudio: Debe existir posibilidad para realizar estos estudios durante las 24 horas del día

Los resultados pueden demorarse durante un máximo de 6 horas, ya que es el intervalo de tiempo existente entre la realización del 1º y 2º Electroencefalograma para el diagnóstico de muerte cerebral.

2. ESTUDIO PREOPERATORIO DEL RECEPTOR POTENCIAL DE HIGADO

2.1. Estudios necesarios

1. Hemograma y diferencial
2. Estudio de coagulación completo y determinación de factores .
3. Bioquímica hepática:
 - GOT, GPT, GammaGT, P. Alcalina, LDH
 - Bilirrubina total, Directa e Indirecta
4. Proteínas totales en sangre y proteinograma.
5. Bioquímica básica en sangre:
 - Creatinina, Urea
 - Glucosa
 - Colesterol, triglicéridos
 - Ionograma: Na, K, Cl.
6. bioquímica especial en sangre:
 - Hierro, Cu, Zn.
 - Ferritina, Transferrina, Prealbumina
 - Vitamina A, Retinol Binding Protein
 - Alfa-1-Antitripsina, Ceruloplasmina
 - Uroporfirina, Coproporfirina
 - Ácidos Biliares
 - T3, T4
7. Bioquímica en orina:
 - Na, K, Cl
 - Creatinina (Aclaramiento de creatinina)
 - Cu
8. Estudio inmunológico:
 - Linfocitos
 - Linfocitos T, CD4, CD8
 - IgG, IgM, IGA
 - C3, C4
 - Linfocitos B
 - ANA, AMA
 - HLA
 - IL2, Anticuerpos citotóxicos preformados

2.2. Grado de urgencia y disponibilidad:

En esta fase la urgencia es relativa, si se da a estos estudios un tratamiento preferente, disminuiría la estancia preoperatoria. No siendo necesaria la disponibilidad de estos estudios durante las 24 horas del día.

3. ESTUDIO PREOPERATORIO INMEDIATO DEL RECEPTOR

3.1. Estudios necesarios:

- Hemograma y diferencial
- Bioquímica hepática:
 - Bilirrubina total
 - GOT, GPT, GGT, PAlcalina, LDH
- Bioquímica básica
 - Creatinina
 - Glucosa
 - Na, K, Ca iónico
 - Proteínas totales
- Bioquímica en orina:
 - Na, K
- Estudio de coagulación
 - Act. de protrombina, APTT
 - Fibrinógeno, PDF, factores de coagulación

3.2. Grado de Urgencia y disponibilidad:

Estos estudios deben estar disponibles durante las 24 horas del día, ya que el trasplante no es programable, y este estudio es importante para tomar la última decisión con el receptor antes de iniciar el proceso del trasplante.

La urgencia de los resultados es relativa, pudiéndose demorar en varias horas, ya que este estudio se inicia una vez recibida la alerta de un posible donante.

4. ESTUDIO DEL RECEPTOR INTRAOPERATORIO

4.1. Estudios necesarios:

- Gasometría
- Hemograma: Htc, hb, leucocitos, plaquetas
- Estudios de coagulación: T. Protombina, PTTA, Fibrinógeno, PDF
- Iones: Na, K, Ca iónico, Cl
- Glucosa, Creatinina, Ac. Lactico, Osmolaridad

4.2. Disponibilidad y urgencia

Estos estudios deben estar disponibles durante las 24 horas del día, y la urgencia en recibir los resultados es máxima, ya que de ello depende en gran medida el éxito del

trasplante. En nuestra opinion seria de gran importancia que estos estudios se pudiesen realizar con un autoanalizador en el area quirurgico (se adjunta un modelo que podria ser util para esto).

Durante las diferentes fases de la intervencion del trasplante se deben hacer con frecuencias diferentes:

- A- Fase preanhepatica (intervalo entre el inicio de la intervencion y cuando se finaliza la hepatectomia): se deben realizar varios estudios:

- Basal
- Cada 60 minutos
- 5 minutos antes del clampaje del pediculo hepatico

- B- Fase anhepatica (tiempo durante el cual el paciente no tiene higado):

- 10 minutos tras el clampaje
- 5 minutos antes del desclampaje

- C. Fase postanhepatica (tiempo desde que se revasculariza el nuevo higado hasta que finaliza la intervencion):

- 5 minutos tras desclampaje
- 30 minutos tras desclampaje
- Cada 60 minutos tras desclampaje

5. ESTUDIOS EN EL RECEPTOR EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO

5.1. Estudios necesarios:

- Hemograma
- Coagulacion: TPTA, TP
- Glucemia, Creatinina
- Ac. Lactico (opcional)
- Iones: Na, K
- Amilasa
- Bioquimica hepatica:
 - Bilirrubina total
 - GOT, GPT, GGT, P.Alcalina, LDH
- Amonio
- Ionograma en orina

5.2. Disponibilidad y frecuencia de los estudios.

Deben estar disponibles durante las 24 horas. La frecuencia de los estudios estara en funcion de la fase postoperatoria:

A. Primeras 36 horas:

- Al ingreso en Reanimacion todas
- Cada 4 horas gasometria arterial

- Cada 8 horas: Hemograma, coagulacion, iones, creatinina, glucemia
 - Cada 12 horas: Bioquimica hepatica, iones
 - Cada 24 horas (09.00 horas):
 - Niveles de Ciclosporina A,
 - Amilasa, Amonio, Factores de Coagulacion
 - Ac. Lactico opcional, en funcion de la evolucion.
- B. Despues de las primeras 36 horas:
- Cada 6 horas: Gasometria
 - Cada 12 horas: Hemograma, coagulacion, iones, creatinina,glucosa
 - Cada 24 horas: Bioquimica hepatica, Ca, Amilasa, iones en orina
 - Niveles de Ciclosporina A
 - Aclaramiento de Creatinina
- C. Despues de la 72 horas:
- Analitica completa cada 24 horas.



6. ESTUDIOS EN EL RECEPTOR EN EL POSTOPERATORIO TARDIO

6.1. Estudios necesarios:

- Hemograma, Coagulacion (TP,TPTA)
- Bioquímica hepática
- Creatinina, glucosa, iones Na y K
- Niveles de Ciclosporina A.

6.2. Disponibilidad y urgencia: Deben estar disponibles durante todos los días del año.

Las muestras de sangre se deberían extraer antes de las 09.00 horas y estar disponibles los resultados a las 15.00 horas, para la toma de decisiones terapéuticas en el día.

7. ESTUDIOS EN EL RECEPTOR EN EL SEGUIMIENTO:

7.1 Estudios básicos necesarios:

- Hemograma, T. de Protrombina
- Bioquímica hepática
- Creatinina, glucosa, iones
- Niveles de Ciclosporina A

7.2. Disponibilidad y urgencia:

Debe ser posible la realización de estos estudios durante todos los días.

Los estudios se deberían poder realizar a las 09.00 horas y disponer de los resultados a las 15.00 horas.

La frecuencia de estos estudios será semanal durante los 3 primeros meses, mensual durante los siguientes 6 meses y después trimestral. Podiéndose alterar estas frecuencias en caso de que surgen dudas sobre la evolución del paciente.

Anexo II. Modelo de Consentimiento informado para la administración de ácido ascórbico

Código de Protocolo:	EUDRACT:	Promotor:
-----------------------------	-----------------	------------------

Versión:	Fecha de la versión:
-----------------	-----------------------------

Nombre del Investigador Principal:	Centro:
Datos de contacto:	Servicio:

Título del ensayo:

1. INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un ensayo clínico en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este ensayo. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ENSAYO:

Se trata de un estudio desarrollado en su totalidad en el Complejo Hospitalario Universitario de la Coruña.

Usted va a ser sometido a un trasplante hepático como tratamiento para su enfermedad hepática terminal, si bien el trasplante constituye el mejor tratamiento en aquellos casos de enfermedad hepática terminal, siguen existiendo complicaciones derivadas del procedimiento que pueden poner en riesgo la supervivencia del injerto hepático, entre ellas se encuentra la llamada “Disfunción primaria del Injerto” situación en la cual el órgano trasplantado no funciona adecuadamente, siendo incapaz de desarrollar todas las funciones de un hígado sano. Una de los mecanismos que se esconden detrás de esta alteración, es la lesión por radicales libres y otros factores inflamatorios que se generan tanto durante el tiempo de isquemia necesario para la preservación del órgano como en su posterior reperfusión.

Con el desarrollo de este estudio, buscamos estudiar el beneficio del aporte de una dosis única intravenosa de un agente antioxidante: el ácido ascórbico (vitamina C) a los receptores de trasplante hepático en el momento de la intervención quirúrgica.

Durante el desarrollo del presente estudio, en el momento en que usted acuda a quirófano para la recepción del injerto hepática se le administrará la dosis ajustada a su peso por parte del personal del servicio de anestesiología que estarán al cargo de mantener sus constantes vitales estables a lo largo de la cirugía del trasplante hepático. Tras ello una vez en la Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgicos se le realizarán una serie de analíticas de sangre para el estudio de la función hepática, con el doble objetivo de monitorizar la función del órgano que acaba de serle trasplantado así como para valorar la repercusión de la administración del ácido ascórbico en las mismas.

El número total de sujetos incluidos en el estudio es de 45 participantes, a todos ellos se les administrará la misma dosis de ácido ascórbico (50 mg/kg).

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

Con la administración de ácido ascórbico, fármaco de conocido efecto antioxidante, buscamos la reducción del daño por isquemia/reperfusión que se produce como consecuencia de la isquemia necesaria a la que se debe someter el órgano durante el tiempo que transcurre desde su extracción del donante hasta su implante en el receptor. La atenuación del fenómeno del daño de isquemia/reperfusión conseguido con la administración de ácido ascórbico busca disminuir la incidencia de la denominada “Disfunción primaria del injerto” consecuencia de la anterior y causa de mal funcionamiento del injerto hepático que en casos extremos puede llevar al fracaso del trasplante, con necesidad de retrasplante.

El ácido ascórbico constituye una medicación segura con muy baja incidencia de efectos adversos, y en especial de efectos adversos graves. La principal complicación son síntomas gastrointestinales (náuseas, cólicos abdominales, vómitos..) que aparecen con la administración oral (que no constituye la forma de administración en el presente estudio, pues se utilizará la vía intravenosa). El efecto adverso más grave, si bien altamente infrecuente en el caso de administración únicas (no repetidas) como en nuestro estudio, es la nefrocalcinosis (aparición de cálculos de oxalato cálcico a nivel renal) por ese motivo e le ha realizado previo ingreso en el estudio, una sedimentación de orina y una valoración analítica de la función renal, para descartar la presencia previa de cálculos a nivel renal, que excluyan su participación en el presente estudio.

4. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

Actualmente no existen otros tratamientos que se puedan administrar para intentar disminuir el daño por isquemia reperfusion en este contexto, más allá que una adecuada selección del injerto, un cuidadoso manejo anestésico y una adecuada técnica quirúrgica.

5. SEGURO:

El promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente (Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos), que le proporcionará la compensación e indemnización

correspondientes en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio. Esta póliza está contratada con la compañía _____, con n° de póliza _____

En caso que se necesiten cuidados médicos, los gastos ocasionados por ello es responsabilidad del Promotor.

Le informamos que es posible que su participación en este ensayo clínico puede modificar las condiciones generales y particulares (cobertura) de sus pólizas de seguros (vida, salud, accidente...). Le recomendamos que se ponga en contacto con su compañía de seguros y le informe de su participación en este ensayo para determinar si esto podría afectar su póliza de seguro actual o alguna póliza nueva que vaya a contratar.

6. N° DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ENSAYO:

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, contactar con el médico del estudio Dr. _____ en el número de teléfono _____

7. CONFIDENCIALIDAD:

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como

nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

El responsable del registro de datos en la Agencia Española de Protección de Datos será

8. COMPENSACIÓN ECONÓMICA:

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto, e incluso, le serán reintegrados los gastos extraordinarios que le suponga la participación en el mismo (comidas, traslados, etc.). Usted no tendrá que pagar por los medicamentos que le suministren en el estudio.

9. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la mediación en estudio o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En

cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el ensayo siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en el Real Decreto.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y el que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación objeto del presente estudio. Por lo tanto, ni el investigador, ni el promotor, adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

Una vez que acepte participar en el estudio, usted cederá el uso de las muestras biológicas extraídas y procesadas, entre ellas las de sangre, al _____, como _____ del estudio con su adecuada custodia. Se conservarán a bajas temperaturas (-80°C) en congeladores o neveras habilitadas para ello, en las dependencias del _____, durante el tiempo de duración _____ (_____ años).

Una vez finalizado el estudio y según lo previsto en el **RD 1716/2011, de 18 de noviembre, sobre requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica**, las citadas muestras serán remitidas al Biobanco del Hospital Universitario La Coruña (o a otro Biobanco constituido al amparo del RD 1716/2011, de 18 de noviembre) o serán destruidas o se guardarán como colecciones por parte del equipo investigador comunicando oportunamente la autorización de la citada colección al Instituto de Salud Carlos III.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del ensayo: _____

Yo, _____ (*nombre y apellidos*).

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____ (*nombre del Investigador*)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Fecha

Fecha

Recibirá una copia de esta hoja de información al paciente y documento de consentimiento informado

CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS

La declaración del testigo imparcial es obligatoria cuando el paciente, el padre o madre, el tutor o el representante legal no sepan leer o escribir.

Título del ensayo: _____

Yo, _____ (*nombre y apellidos*),

He recibido la hoja de información sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado por: _____ (*nombre del investigador*)

Declaro bajo mi responsabilidad que: _____ (*nombre del participante del ensayo*)

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

Firma del Testigo

Firma del Investigador

Fecha

Fecha

Recibirá una copia de esta hoja de información al paciente y documento de consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Título del ensayo: _____

Yo, _____ (*nombre y apellidos del representante*)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____ (*nombre del Investigador*)

Comprendo que la participación en el estudio es voluntaria

Comprendo que es posible retirarse del estudio:

1° Cuando así lo quiera el participante

2° Sin tener que dar explicaciones.

3° Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado a _____ (*nombre del participante*), toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que _____ (*nombre del participante*) participe en el estudio.

Firma del Representante

Firma del Investigador

Fecha

Fecha

Recibirá una copia de esta hoja de información al paciente y documento de consentimiento informado.

Anexo III. Modelo de Hoja de recogida de datos.

Nombre del estudio: Efecto del ácido ascórbico en la prevención del daño por isquemia/reperfusión en el trasplante hepático.

Investigador Principal: Sonia Alvarado de la Torre.

Número de paciente:.....

Fecha del trasplante hepático:.....

Datos demográficos receptor:

EDAD	
SEXO	
TALLA	
PESO	
ENFERMEDAD QUE MOTIVA EL TRASPLANTE	
GRAVEDAD	CHIL-PUGH: MELD:
VALORES ANALÍTICOS PREOPERATORIOS	

Datos demográficos donante:

EDAD	
SEXO	
CAUSA DE MUERTE	
PROCEDENCIA DE ÓRGANO	Intrahospitalario/Extrahospitalario
DONACIÓN EN ASISTOLIA	Sí/NO

Preoperatorio:

- Consentimiento de estudio firmado: Si/No
- Sedimento de orina previo a estudio: Sí/No

Intraoperatorio:

- Dosis de ácido ascórbico administrada:
- Vía usada para la administración:
- Hora inicio de administración:
- Hora Fin de administración:
- Incidencias en la administración (en caso de respuesta afirmativa, indicar cuales)
- Hora de inicio de la cirugía:
- Hora de implante de órgano:
- Tiempo de isquemia del órgano:
- Hora fin de la cirugía:
- Incidencias intraoperatorias relevantes:
- El paciente sale:
 - o Extubado/Intubado.
 - o Sin aminas/con aminas (indicar cual y dosis)
- Se ha realizado biopsia hepática intraoperatoria:
 - o Sí/no
 - o Resultado por Anatomía patológica.

Postoperatorio:

- Fecha de ingreso UCI y hora:
- Resultados analíticos a las 2h del trasplante:
 - o Función hepática: Bilirrubina total.....(Directa.....Indirecta.....), Fosfatasa alcalina (FA).....Lactato deshidrogenasa (LDH)..... Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT).....,Alanina transaminasa (ALT)....., Aspartato transaminasa.....
 - o Hemograma: Hemoglobina.....Plaquetas.....Leucocitos.....
 - o Coagulación: Tiempo de protrombina (TP).....INR.....
 - o Lactato:.....
 - o Bioquímica renal: Creatinina:..... Urea:Na:..... K:
 - o Bicarbonato:.....

- Resultados analíticos a las 6h del trasplante:
 - Función hepática: Bilirrubina total.....(Directa.....Indirecta.....), Fosfatasa alcalina (FA).....Lactato deshidrogenasa (LDH)..... Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT).....,Alanina transaminasa (ALT)....., Aspartato transaminasa.....
 - Hemograma: Hemoglobina.....Plaquetas.....Leucocitos.....
 - Coagulación: Tiempo de protrombina (TP).....INR.....
 - Lactato:.....
 - Bioquímica renal: Creatinina:..... Urea:Na:.... K:
 - Bicarbonato:.....

- Resultados analíticos a las 12h del trasplante:
 - Función hepática: Bilirrubina total.....(Directa.....Indirecta.....), Fosfatasa alcalina (FA).....Lactato deshidrogenasa (LDH)..... Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT).....,Alanina transaminasa (ALT)....., Aspartato transaminasa.....
 - Hemograma: Hemoglobina.....Plaquetas.....Leucocitos.....
 - Coagulación: Tiempo de protrombina (TP).....INR.....
 - Lactato:.....
 - Bioquímica renal: Creatinina:..... Urea:Na:.... K:
 - Bicarbonato:.....

- Resultados analíticos a las 24h del trasplante:
 - Función hepática: Bilirrubina total.....(Directa.....Indirecta.....), Fosfatasa alcalina (FA).....Lactato deshidrogenasa (LDH)..... Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT).....,Alanina transaminasa (ALT)....., Aspartato transaminasa.....
 - Hemograma: Hemoglobina.....Plaquetas.....Leucocitos.....
 - Coagulación: Tiempo de protrombina (TP).....INR.....
 - Lactato:.....
 - Bioquímica renal: Creatinina:..... Urea:Na:.... K:
 - Bicarbonato:.....

- Resultados analíticos a las 36h del trasplante:
 - Función hepática: Bilirrubina total.....(Directa.....Indirecta.....), Fosfatasa alcalina (FA).....Lactato deshidrogenasa (LDH)..... Gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT).....,Alanina transaminasa (ALT)....., Aspartato transaminasa.....
 - Hemograma: Hemoglobina.....Plaquetas.....Leucocitos.....
 - Coagulación: Tiempo de protrombina (TP).....INR.....
 - Lactato:.....
 - Bioquímica renal: Creatinina:..... Urea:Na:.... K:
 - Bicarbonato:.....

- Resultados analíticos a las 48h del trasplante:
 - Función hepática: Bilirrubina total.....(Directa.....Indirecta.....), Fosfatasa alcalina (FA).....Lactato deshidrogenasa (LDH)..... Gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT).....,Alanina transaminasa (ALT)....., Aspartato transaminasa.....
 - Hemograma: Hemoglobina.....Plaquetas.....Leucocitos.....
 - Coagulación: Tiempo de protrombina (TP).....INR.....
 - Lactato:.....
 - Bioquímica renal: Creatinina:..... Urea:Na:.... K:
 - Bicarbonato:.....

- Resultados analíticos a las 72h del trasplante:
 - Función hepática: Bilirrubina total.....(Directa.....Indirecta.....), Fosfatasa alcalina (FA).....Lactato deshidrogenasa (LDH)..... Gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT).....,Alanina transaminasa (ALT)....., Aspartato transaminasa.....
 - Hemograma: Hemoglobina.....Plaquetas.....Leucocitos.....
 - Coagulación: Tiempo de protrombina (TP).....INR.....
 - Lactato:.....
 - Bioquímica renal: Creatinina:..... Urea:Na:.... K:
 - Bicarbonato:.....

- Datos clínicas:
 - Presencia de ascitis en postoperatorio: Si/No
 - Cuantía de ascitis
 - Producción de bilis c/24h:
 - 24h:
 - 48h:
 - 72h:

- Incidencias relevantes durante ingreso:

- 1.

- 2.

- 3.

- 4.

- 5.

- 6.

- Otras:

- Fecha de ALTA:

- Estado al ALTA:

- A PLANTA de HOSPITALIZACIÓN

- ÉXITUS:

- Indicar causa:

