



TESIS DOCTORAL

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y SUS
ESPECIALIDADES**

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

**“MODULACIÓN CON N-ACETILCISTEINA DEL
PROCESO DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN EL
TRASPLANTE ORTOTÓPICO HEPATICO”**

FRANCISCO MANUEL SANTIAGO MARTÍN

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES. GRANADA

Granada 20 Septiembre 2007

Trabajo presentado por D. Francisco Manuel Santiago Martín,
Licenciado en Medicina y Cirugía, para la obtención del Grado de Doctor por
la Universidad de Granada.

La Tesis Doctoral que se presenta para la obtención del Grado de Doctor ha sido realizado en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Servicio de Anestesiología, Reanimación Terapéutica del Dolor, Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo y Unidad de Investigación en Cirugía Experimental), a través del Departamento de Cirugía y sus Especialidades de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

DEDICATORIA

**A Juani; mi mujer, compañera y amiga.
A mis hijas Alicia y Maribel.
Todo mi agradecimiento por su comprensión y
ayuda en la andadura de este largo camino.
A mi madre y mi padre.
Gracias.**

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo nunca hubiese visto la luz sin la dirección, estímulo, consejos y desinteresada colaboración de las personas a las que deseo dejar constancia de mi más profundo agradecimiento.

Al Doctor José Antonio Ferrón Orihuela, Jefe del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por su disponibilidad continua y ejemplo de trabajo para todos los que con él tenemos la suerte de compartir su tiempo.

Al Doctor Antonio Ramírez Sánchez, Facultativo Especialista de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, , pilar fundamental del Servicio de Anestesiología y un ejemplo a seguir en nuestra especialidad.

Al Doctor Pablo Bueno Laraño, Investigador de la Unidad de Investigación y Cirugía Experimental de este Hospital, por su ayuda inestimable en el análisis de laboratorio, procesamiento de muestras y dirección del proyecto continua para que viera la luz este trabajo.

A todo el Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, por facilitarme siempre los pasos necesarios para el desarrollo y culminación de esta Tesis Doctoral, así como su inestimable ayuda para mi formación como especialista desde mi primer día de trabajo en dicho Servicio.

A mi compañero de guardia el Dr. Don Mario Bordonado Tur, trabajador incansable, dispuesto siempre a ayudar y facilitándome cualquier iniciativa. Su compañerismo es encomiable.

A mis compañeros de trabajo y amigos del Servicio de Anestesia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, por todo lo que me han enseñado durante mi formación y lo que continúo aprendiendo día a día a su lado, a todos sin excepción y con especial afectividad por la cercanía profesional y personal a los Dres: Garzón, Blanco, Palop, Franco, Amat, Guisado, Martinez-Tellería y Guzmán. A mi amigo y compañero el Dr. Karim Muffak e igualmente al resto de cirujanos del Servicio.

A todo el Equipo de Trasplante Hepático por la acogida que me dieron, por su colaboración plena, tanto el personal médico como de enfermería, por su disponibilidad absoluta, son un ejemplo de profesionalidad.

Al Profesor Pablo Torné, Director del Departamento de Cirugía y sus Especialidades, por su apoyo incondicional para la elaboración de la Tesis Doctoral.

A las Lcdas. Laila Hassan Montero y Carmen Olmedo Martín y Ana María Comino Pardo, Técnico de la Unidad de Investigación y Cirugía Experimental del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada por su ayuda inestimable y colaboración en el procesado de las muestras biológicas y en la realización de las técnicas de laboratorio, incluidas en estas Tesis Doctoral.

A la Lcda. Sabina Pérez Vicente y al personal de la Unidad de Investigación y Asesoramiento Metodológico del HUVN, por su ayuda en la elaboración del análisis estadístico de los datos incluidos en la presente Tesis Doctoral.

CERTIFICACIONES

D. PABLO BUENO LARAÑO, Doctor en Farmacia e investigador de la Unidad de Investigación y Cirugía Experimental del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

CERTIFICA:

Que D. Francisco Manuel Santiago Martín, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección su Trabajo de Investigación para la confección de la Memoria de **TESIS DOCTORAL** sobre el tema: **“MODULACIÓN CON N-ACETILCISTEÍNA DEL PROCESO DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN EL TRASPLANTE ORTOTÓPICO HEPÁTICO”**; y que reúne las cualidades necesarias para su presentación y defensa.

Dr. P. Bueno Laraño

En Granada, 20 Septiembre 2007

D. JOSE ANTONIO FERRON ORIHUELA, Doctor en Medicina y Profesor Asociado de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada y Jefe de Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

CERTIFICA:

Que D. Francisco Manuel Santiago Martín, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección su Trabajo de Investigación para la confección de la Memoria de **TESIS DOCTORAL** sobre el tema: **“MODULACIÓN CON N-ACETILCISTEÍNA DEL PROCESO DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN EL TRASPLANTE ORTOTÓPICO HEPÁTICO”**; y que reúne las cualidades necesarias para su presentación y defensa.

Prof. Dr. J.A. Ferrón Orihuela

En Granada, 20 Septiembre 2007

D. ANTONIO RAMIREZ SANCHEZ, Doctor en Medicina y Cirugía y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

CERTIFICA:

Que D. Francisco Manuel Santiago Martín, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección su Trabajo de Investigación para la confección de la Memoria de **TESIS DOCTORAL** sobre el tema: “**MODULACIÓN CON N-ACETILCISTEÍNA DEL PROCESO DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN EL TRASPLANTE ORTOTÓPICO HEPÁTICO**”; y que reúne las cualidades necesarias para su presentación y defensa.

Dr. A. Ramírez Sánchez

En Granada, 20 Septiembre 2007

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

1. ADN.....Acido desoxirribonucleico
2. ADP..... Adenosin difostato
3. ALT (GPT).....Glutamato Piruvato Transaminasa
4. AP..... Actividad de protrombina
5. AST(GOT).....Glutamato Oxalacetato Transaminasa
6. ARN.....Ácido ribonucleico
7. ATP.....Adenosin trifosfato
8. Ca²⁺ Ión Calcio
9. CaO₂ Contenido arterial de oxigeno
10. CAT.....Catalasa
11. CBA....."Cytometric beads array"
12. cDNA.....ADN complementario
13. Cl⁻Ión Cloro
14. Compl..... Distensibilidad
15. CPKCreatin Fosfokinasa
16. Cu.....Ión Cobre
17. Cu,Zn-SOD.....Cuprocinc superóxido dismutasa
18. DB/ED.....Déficit/Exceso de Bases
19. DE.....Desviación estándar
20. DO₂ Transporte de oxígeno tisular
21. DPD.....Diazorreactivo
22. DVV.....Derivación veno-venosa
23. ECGElectrocardiograma
24. EC-SOD.....Superóxido dismutasa extracelular
25. ET.....Endotelina
26. ETE.....Ecocardiografía transesofágica
27. FA..... Fosfatasa alcalina
28. FC..... Frecuencia cardíaca
29. Fe..... Ión Hierro
30. IFCC.....Federación Internacional de Química Clínica
31. FiO₂ Fracción inspirada de oxígeno

32. FR	Frecuencia respiratoria
33. Fr	French
34. GC	Gasto Cardíaco
35. GGT.....	Gamma-glutamyl-transferasa
36. GMCSF.....	Factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos
37. GPX.....	Glutation peroxidasa
38. GR.....	Glutation reductasa
39. GSH.....	Glutation reducido
40. GSSG.....	Glutation oxidado
41. H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogeno
42. HUVN.....	Hospital Universitario Virgen de las Nieves
43. IC	Índice cardíaco
44. ICo.....	Intervalo de confianza
45. ICAM-1.....	Molécula de adhesión intercelular 1
46. IECAs....	Inhibidores de la enzima de conversión de Angiotensina I en Angiotensina II
47. IFN- γ	Interferón gamma
48. Ig-E.....	Inmunoglobulina E
49. IL-1	Interleuquina 1
50. IL-1 α	Interleuquina 1- α
51. IL-1 β	Interleuquina 1- β
52. IL-1-RAcP.....	Proteína accesoria de interleuquina 1
53. IL-2	Interleuquina 2
54. IL-4	Interleuquina 4
55. IL-5	Interleuquina 5
56. IL-6	Interleuquina 6
57. IL-8	Interleuquina 8
58. IL-10.....	Interleuquina-10
59. IL-11.....	Interleuquina 11
60. IL-12.....	Interleuquina 12
61. IL-13.....	Interleuquina 13
62. IL-18.....	Interleuquina 18
63. IL-1ra.....	Antagonista del receptor de interleuquina 1

64. IL-1RI.....	Receptor soluble de interleuquina 1
65. IL-1RII soluble.....	Receptor soluble de IL-1
66. IL-1RII.....	Receptor supresor de inteleuquina 1
67. I/R(I-R).....	Proceso de Isquemia-Reperfusión
68. IRVP.....	Índice de resistencias vasculares pulmonares
69. IRVS.....	Índice de resistencias vasculares sistémicas
70. K ⁺	Ión Potasio
71. KDa.....	Kilodalton
72. LOOH.....	Hidroperóxidos lipídicos
73. LDH	Láctico Deshidrogenasa
74. MAC-1.....	Molécula de adhesión celular 1
75. MDA.....	Malondialdehido
76. Mn-SOD.....	Manganeso superóxido dismutasa
77. mRNA.....	Ácido ribonucleico mensajero
78. Na ⁺	Ión Sodio
79. NAC.....	N-acetilcisteína
80. NAD ⁺	Nicotinamin adenin dinucleótido
81. NADP.....	Nicotinamín adenin dinucleótido fosfato
82. NADPH-oxidasa.....	Nicotinamín adenin dinucleótido fosfato oxidasa
83. NaHCO ₃	Bicarbonato sódico
84. NF-κβ.....	Factor nuclear transcripcional “cappa-β”
85. NK.....	Natural Killer
86. °C.....	Grados centígrados
87. O ₂ ^{·-}	Radical superóxido
88. OH·.....	Radical hidroxilo
89. ON(NO).....	Oxido nítrico
90. ONT.....	Organización Nacional de Trasplantes
91. OR.....	“Odd-ratio”
92. PAd	Presión arterial diastólica
93. PAm.....	Presión arterial media
94. PAPm.....	Presión arteria pulmonar media
95. PAs	Presión arterial sistólica

96. pCO ₂	Presión parcial arterial de anhídrido carbónico
97. PDF	Productos de degradación del fibrinógeno
98. PEEP	Presión positiva al final de la espiración
99. PFC	Plasma fresco congelado
100. PMNs.....	Leucocitos polimorfonucleares neutrófilos
101. pO ₂	Presión parcial arterial de oxígeno
102. pO ₂ /FiO ₂	Cociente respiratorio (lesión aguda pulmonar)
103. POAP.....	Presión oclusión arteria pulmonar
104. PP	Presión pico
105. Pplat	Presión meseta
106. PVC.....	Presión venosa central
107. R _E O ₂	“Ratio” extracción tisular de oxígeno
108. RLO.....	Radicales libres de oxígeno
109. ROS	Especies Reactivas de Oxígeno
110. ROOH.....	Hidroperóxidos
111. RVP	Resistencia vascular pulmonar
112. RVS	Resistencia vascular sistémica
113. SaO ₂	Saturación arterial de oxígeno
114. Sat _{vm} O ₂	Saturación venosa mixta de oxígeno
115. sCR1	Inhibidores solubles del complemento
116. -SH.....	Grupo sulfhidriilo
117. SIRS.....	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
118. SOD.....	Superóxido dismutasa
119. SPR.....	Síndrome postreperfusión
120. sTNFR.....	Receptor soluble de TNF- α
121. TCE.....	Traumatismo craneoencefálico
122. TeCO ₂	Anhídrido carbónico al final de la espiración
123. TNF-α.....	Factor de Necrosis Tumoral α
124. TNFR-1.....	Receptor 1 de Factor de Necrosis Tumoral alfa
125. TNFR-2.....	Receptor 2 de Factor de Necrosis Tumoral alfa
126. TOH.....	Trasplante Ortotópico Hepático
127. TP	Tiempo de protrombina
128. TPTA	Tiempo parcial de tromboplastina activada

129.USA.....	Estados Unidos de América
130.VD.....	Ventrículo derecho
131.VHB.....	Virus de la hepatitis B
132.VHC.....	Virus de la hepatitis C
133.VI.....	Ventrículo izquierdo
134.VIH.....	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
135.VO ₂	Consumo de oxígeno tisular
136.VT	Volumen corriente
137.XDH.....	Xantina deshidrogenasa
138.XOD.....	Xantina oxidasa
139.Zn.....	Ión Zinc

ÍNDICE

I. INTRODUCCION.....	1
I.A. PROCESO DE ISQUEMIA -REPERFUSIÓN HEPATICA.....	5
I.A.1. FUNDAMENTOS PATOGÉNICOS DE LAS LESIONES POR ISQUEMIA- REPERFUSIÓN.....	8
I.A.1.1. Participación del calcio.....	13
I.A.1.2. Participación del endotelio vascular.....	14
I.A.1.3. Participación de neutrófilos.....	15
I.A.1.4. Participación de enzimas antioxidantes.....	16
I.A.1.4.1. Catalasa.....	18
I.A.1.4.2. Glutación peroxidasa.....	19
I.A.1.4.3. Superóxido dismutasa.....	20
I.A.1.5. Participación de citoquinas.....	22
I.A.1.5.1. Clasificación.....	22
I.A.1.5.2. Características de las citoquinas.....	23
I.A.1.5.2.a. IL-1.....	23
I.A.1.5.2.b. IL-2.....	24
I.A.1.5.2.c. IL-4.....	25
I.A.1.5.2.d. IL-6.....	25
I.A.1.5.2.e. IL-10.....	26
I.A.1.5.2.f. IFN- γ	26
I.A.1.5.2.g. TNF- α	27
I.A.1.6. Participación de la activación del complemento.....	30
I.A.1.7. Participación de los metales pesados.....	32
I.A.1.8. Participación de los radicales libres de oxígeno.....	37
I.A.1.8.1. El complejo enzimático xantina oxidasa.....	38
I.A.1.8.2. Peroxidación lipídica (Lipoperoxidación).....	41
I.A.1.9. Participación del óxido nítrico.....	43

I.A.2. AGENTES ANTIOXIDANTES en el proceso de Isquemia-Reperusión en el TOH.....	46
I.A.2.1. Superóxido dismutasa.....	48
I.A.2.2. Alopurinol.....	49
I.A.2.3. Vitamina E.....	50
I.A.2.4. Captopril.....	51
I.A.2.5. Propranolol.....	52
I.A.2.6. N-acetilcisteína.....	52
I.B. SINDROME POST-REPERFUSIÓN (SPR).....	55
I.B.1. Definición.....	55
I.B.2. Génesis.....	55
I.B.2.1. Factor cardíaco.....	56
I.B.2.2. Factor circulatorio.....	57
I.B.2.3. Factor metabólico.....	57
I.B.2.4. Factor reflejo.....	58
I.B.2.5. Factor quirúrgico.....	59
I.B.3. Predicción del SPR.....	60
I.B.4. Prevención del SPR.....	61
I.B.5. Tratamiento del SPR.....	63
I.B.6. Repercusiones del SPR en el pronóstico de los pacientes.....	63
I.C. N-ACETILCISTEINA Y TRASPLANTE HEPATICO.....	65
III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	73

IV. MATERIALES Y METODOS	77
IV.A.MATERIALES	77
IV.A.1. GRUPOS DE ESTUDIO	78
IV.A.1.a. Criterios de inclusión.....	82
IV.A.1.b. Valoración preanestésica.....	83
IV.A.1.c. Criterios de exclusión.....	85
IV.A.2. MANEJO Y RECOLECCIÓN DE MUESTRAS	86
IV.A.2.a. Protocolo de recogida de datos.....	86
IV.A.2.b. Proceso de extracción, identificación y almacenamiento de muestras.....	86
IV.A.2.c. Monitorización clínica.....	88
IV.A.2.d. Monitorización bioquímica.....	88
IV.A.2.e. Monitorización histológica.....	89
IV.A.3. VARIABLES DE ESTUDIO	89
IV.A.3.1. Parámetros recogidos.....	89
IV.A.3.1.a. Monitorización hemodinámica.....	89
IV.A.3.1.b. Derivados de la fisiología cardiaca.....	93
IV.A.3.1.c. Determinaciones analíticas sanguíneas.....	89
IV.A.3.1.d. Marcadores enzimáticos antioxidantes.....	92
IV.A.3.1.e. Mediadores de inflamación.....	92
IV.A.3.1.f. Estudio histológico del órgano trasplantado.....	92
IV.B. MÉTODOS	91
IV.B.1. MÉTODO CLÍNICO	91
IV.B.1.a. GRUPOS DE ESTUDIO.....	91
• Grupo placebo.....	91
• Grupo tratamiento con N-acetilcisteína.....	91
IV.B.1.b. TECNICA ANESTESICA.....	91

IV.B.1.b.1. Premedicación.....	91
IV.B.1.b.2. Inducción.....	92
IV.B.1.b.3. Mantenimiento.....	92
• Ventilación mecánica.....	92
• Anestesia general.....	92
• Fluidoterapia.....	92
• Antibioterapia.....	93
• Inmunosupresión intraoperatoria.....	93
• Otros fármacos habituales del TOH.....	93
• Profilaxis del SPR.....	93
• Profilaxis y tratamiento de las alteraciones me- tabólicas y electrolíticas.....	93
• Administración de hemoderivados.....	94
• Monitorización intraoperatoria.....	94
• Canulaciones vasculares.....	97
• Equipamiento técnico.....	97
IV.B.1.c. TECNICA QUIRURGICA.....	100
• Fase preanhepática o de hepatectomía.....	100
• Fase anhepática o de exclusión vascular.....	102
• Fase neohepática.....	104
IV.B.2. MÉTODO ANALÍTICO.....	106
IV.B.2.A.Variable principal de estudio: presentación de síndrome postreperfusión (SPR).....	106
IV.B.2.B. Variables de estudio secundarias.....	106
IV.B.2.B.1. Parámetros clínico-analíticos.....	106
• Monitorización hemodinámica.....	106
• Derivados de la fisiología cardiocirculatoria.....	106

IV.B.2.B.2. Parámetros bioquímico/metabólicos.....	106
IV.B.2.B.2.a. Variables de equilibrio ácido-básico, electrolítico y de intercambio gaseoso.....	106
IV.B.2.B.2.b. Parámetros de función hepática.....	107
IV.B.2.B.2.c. Determinaciones de actividades enzimáticas antioxidantes.....	109
IV.B.2.B.2.c.1. Actividad enzimática Superóxido Dismutasa.....	110
IV.B.2.B.2.c.2. Actividad enzimática Catalasa.....	111
IV.B.2.B.2.c.3. Actividad Glutathion Peroxidasa.....	112
IV.B.2.B.2.c.4. Actividad Glutathion Reductasa.....	113
IV.B.2.B.2.d. Determinaciones de niveles plasmáticos de citoquinas.....	114
IV.B.2.B.2.e. Estudio anatomopatológico.....	120
IV.B.3. MÉTODO ESTADÍSTICO.....	121
V. RESULTADOS.....	125
V.A. Características generales de los pacientes objeto de estudio de esta Tesis Doctoral.....	125
V.A.1. Edad y datos antropométricos.....	126
V.A.2. Género.....	126
V.A.3. Grupo sanguíneo.....	126
V.A.4. Serología viral.....	127
V.A.5. Clasificación de Child-Pugh.....	127
V.A.6. Clasificación MELD.....	128
V.B. Exposición de resultados en función de los parámetros determinados.....	129
V.B.1. Variables hemodinámicas intraoperatorias.....	129

V.B.1.1. Frecuencia cardiaca.....	129
V.B.1.2. Presión venosa central.....	131
V.B.1.3. Presión arterial media.....	132
V.B.1.4. Presión media arteria pulmonar.....	134
V.B.1.5. Presión de oclusión de arteria pulmonar.....	135
V.B.1.6 Índice cardiaco.....	136
V.B.1.7. Saturación venosa mixta de oxígeno.....	138
V.B.1.8. Índice de resistencias vasculares sistémicas.....	139
V.B.1.9. Índice de resistencias vasculares pulmonares.....	141
V.B.1.10. Contenido arterial de oxígeno.....	142
V.B.1.11. Transporte de oxígeno.....	144
V.B.1.12. Consumo de oxígeno.....	145
V.B.1.13. "Ratio" extracción de oxígeno tisular.....	146
V.B.2. Variables bioquímico/metabólicas intraoperatorias.....	148
V.B.2.1. Valores de pH.....	148
V.B.2.2. Concentración de bicarbonato.....	150
V.B.2.3. Déficit de bases.....	151
V.B.2.4. Presión parcial de anhídrido carbónico arterial.....	153
V.B.2.5. Presión parcial de oxígeno arterial.....	156
V.B.2.6. Valores de potasio.....	156
V.B.2.7. Valores de sodio.....	157
V.B.2.8. Acido láctico.....	159
V.B.2.9. Calcio iónico.....	160
V.B.2.10. Glucosa.....	162
V.B.2.11. Glutamato oxalacetato transaminasa.....	163
V.B.2.12. Glutamato piruvato transaminasa.....	165
V.B.2.13. Fosfatasa alcalina.....	166
V.B.2.14. Gamma glutamil transferasa.....	168
V.B.2.15. Bilirrubina total.....	169
V.B.2.16. Bilirrubina directa.....	171

V.B.3. Parámetros de defensa antioxidante.....	173
V.B.3.1. Catalasa.....	173
V.B.3.2. Glutacion peroxidasa.....	174
V.B.3.3. Glutacion reductasa.....	176
V.B.3.4. Superóxido dismutasa.....	177
V.B.3.5. Actividad enzimática Cu,Zn-SOD.....	179
V.B.4. Parámetros de inflamación: Citoquinas.....	181
V.B.4.1. Interleuquina-2.....	181
V.B.4.2. Interleuquina-4.....	183
V.B.4.3. Interleuquina-6.....	184
V.B.4.4. Interleuquina-10.....	186
V.B.4.5. Factor de necrosis tumoral alfa.....	187
V.B.4.6. Interferón gamma.....	189
V.B.5. Clasificación histopatológica de la biopsia hepática postreperfu- sión.....	191
V.B.6. Incidencia de síndrome postreperfusión en los receptores de tras- plante hepático, grupos placebo y NAC.....	192
VI. DISCUSIÓN.....	195
VII. CONCLUSIONES.....	231
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	235
IX. ANEXOS.....	267

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

El primer trasplante ortotópico hepático (TOH) en humanos fue realizado en el año 1963 en Denver (U.S.A) por el Prof. Starzl; el paciente era un niño que padecía atresia biliar, el cual sólo sobrevivió 5 horas, falleciendo en quirófano a causa de una coagulopatía incontrolada. En el mismo año, 2 meses más tarde, el propio Thomas Starzl practicó su segundo TOH, esta vez en un adulto, considerándose este, el primer TOH con éxito en la historia. El paciente sobrevivió 22 días, ya que falleció en el postoperatorio a causa de una embolia pulmonar.

Desde entonces esta intervención ha experimentado enormes cambios con avances en todos los campos de la Medicina implicados en su manejo; no en vano es el resultado del trabajo coordinado de cirujanos, anestesiólogos, intensivistas, hepatólogos, radiólogos, así como médicos de otras especialidades que pueden ser requeridos para evaluar complicaciones específicas postoperatorias de estos pacientes. Todo ello ha llevado a un aumento de las indicaciones del trasplante hepático^{1,2} y a una sensible disminución de la morbimortalidad postoperatoria, con una supervivencia a un año superior al 80%^{2,3}. En España, el primer trasplante hepático data del año 1984, efectuándose un total de 960 en el año 2000, lo cual supone una tasa de 22,4 trasplantes por millón de habitantes, la mayor en el mundo⁴. Según datos de la Organización Nacional de Trasplantes, en los siguientes gráficos (figuras 1 y 2) se puede observar la tendencia creciente y los cambios en las características del donante en los últimos años en España. En la figura 1 se presenta la evolución a lo largo del tiempo desde el año 1984, en que se realizaron 14 trasplantes hepáticos, hasta el año 2005, en que se llevaron a cabo 1070. El incremento, pues, ha sido continuo durante este tiempo en nuestro país. En la figura 2 se observa el cambio del donante-tipo, así, mientras que en el año 1984 un 40% de las donaciones correspondían a traumatismos craneoencefálicos (TCE) por

accidente de tráfico y otro 40% a hemorragia cerebral, desde entonces se han ido invirtiendo las causas de forma progresiva hasta el año 2005 en que las donaciones por TCE tras accidente de tráfico han disminuido hasta un 17,5%, mientras que los donantes por muerte cerebral secundaria a hemorragia intracraneal se han ido incrementando hasta constituir un 64,1% en el 2005.

Figura 1: Evolución del número de trasplantes hepáticos/año realizados en España según datos de la ONT.

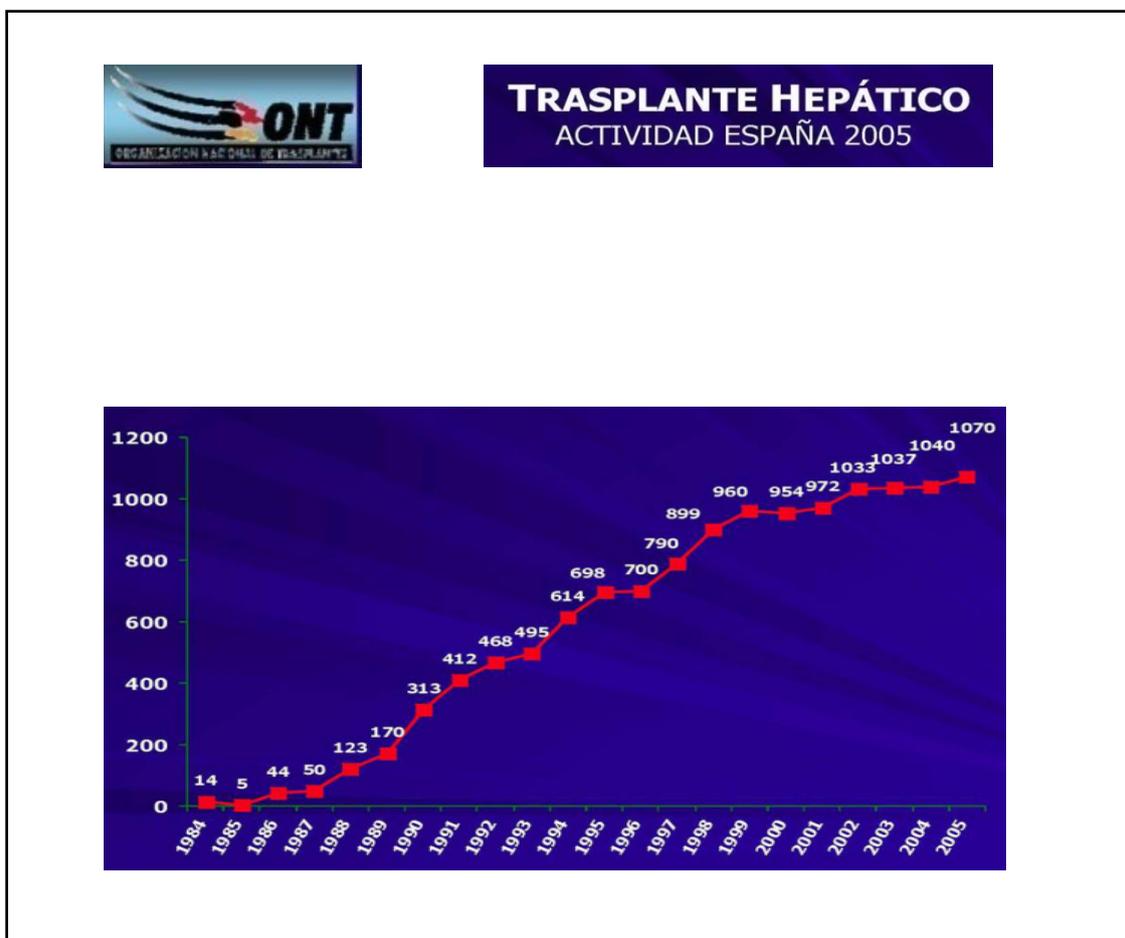
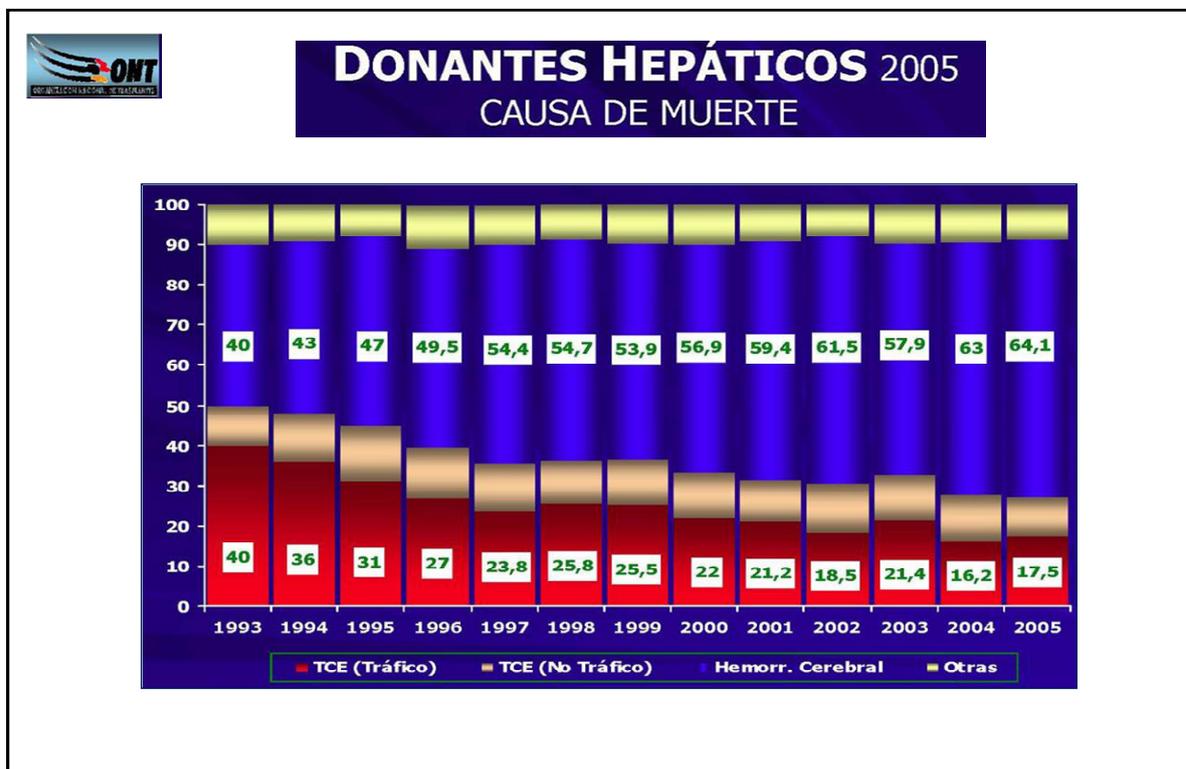


Figura 2: Evolución de las características del donante en España.



El TOH en adultos es una cirugía compleja llevada a cabo, por lo general, en pacientes clínicamente deteriorados; todo ello contribuye a incrementar el riesgo de complicaciones tanto médicas como quirúrgicas en el período postoperatorio precoz, es decir, en los treinta primeros días tras la cirugía^{4,5,6}.

El perfil actual del donante de órganos es distinto al de hace tan sólo 10 años, sobre todo porque gracias a las campañas de seguridad vial, el número de donantes jóvenes cuya causa de muerte es el traumatismo craneoencefálico se ha reducido de manera notable. De hecho, la edad media de los donantes actuales se

sitúa en torno a los 50 años y la causa de muerte suele ser un accidente vascular cerebral según datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Por otra parte, debido al éxito de los trasplantes, sus indicaciones se han ido ampliando, con el consiguiente aumento de la demanda de órganos. Así pues, la necesidad de ampliar los criterios de aceptación de donantes a la que se ven sometidos los distintos equipos de trasplante debe analizarse en este doble contexto: cambio de donante-tipo y aumento de la demanda; siendo su finalidad disminuir las listas de espera y, lo que es todavía más dramático, la mortalidad en dichas listas. Pero, ¿cuáles son los límites entre donante subóptimo o de riesgo y aquel cuyos órganos deben desestimarse para trasplante?, ¿qué estrategias se pueden seguir para mejorar los resultados que se obtienen con estos donantes considerados "no óptimos"? El análisis debe individualizarse para cada órgano. Por ejemplo, parece obvio que un cadáver de 80 años no puede considerarse para trasplante cardíaco y, sin embargo, después de un cuidadoso examen histológico sus riñones podrían ser utilizados para trasplante renal gracias a estrategias como el doble trasplante. La segunda conclusión, en la cual todos los autores están de acuerdo, estriba en la importancia de reducir los tiempos de isquemia fría en estos trasplantes⁴, y la tercera, reside en que las características de los receptores de estos órganos deben reconsiderarse en base a experiencias previas. Finalmente, cabe destacar que en la situación actual, debemos huir de "apriorismos" y, comprobar *in situ* las características macroscópicas (y quizás microscópicas) de los órganos para poder decidir si un injerto es válido o no para trasplante.

Así, pues, desde el punto de vista de la técnica, anestésica y quirúrgica, cualquier avance o descubrimiento científico que contribuya a la mejora de éstas redundará en una reducción de la morbilidad perioperatoria y en un aumento de la supervivencia del paciente receptor de un trasplante hepático. En este contexto se sitúa la presente Tesis Doctoral.

I.A. PROCESO DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN HEPÁTICA

Existen numerosas situaciones fisiopatológicas en la actividad clínica en las cuales la valoración de la función hepática es de gran importancia, y la corrección de sus alteraciones son fundamentales para la supervivencia del paciente. Esto sucede tanto en patología hepática, en relación con la cirugía (hepatectomías parciales, trasplante hepático, donantes en asistolia, etc.) como en enfermedades sistémicas con repercusión hepática secundaria (estados de shock, situaciones de parada cardiorrespiratoria reversibles, conectivopatías con hipoperfusión de diferentes órganos, etc.)^{7,8}

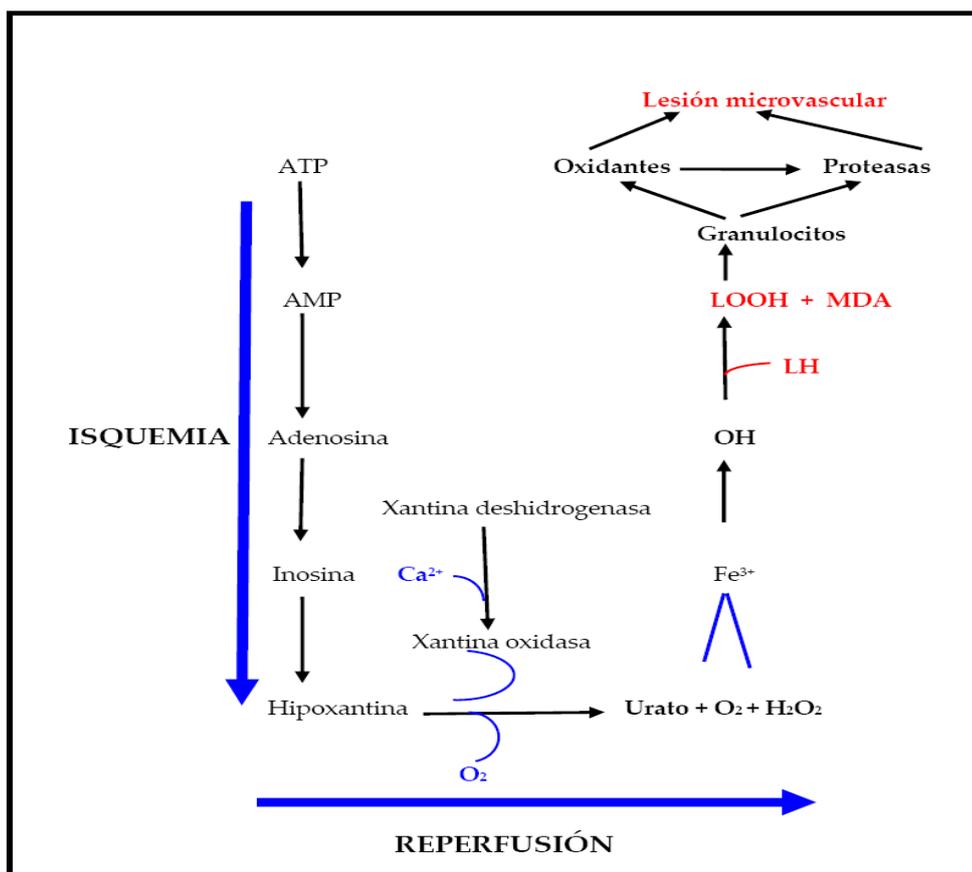
Por otra parte, cuando el hígado es sometido a una situación de isquemia transitoria, total o parcial, es conocido que desarrolla una lesión por isquemia-reperfusión (I/R), que no se ha podido prevenir totalmente. Por tanto, es importante investigar los mecanismos que están implicados en la producción de este daño, así como el efecto potencialmente beneficioso frente a esta lesión que puedan tener diferentes fármacos que interfieren sobre los mecanismos de producción, evitando la aparición posterior de la lesión por isquemia-reperfusión (I-R), parcial o totalmente^{9,10}.

En la isquemia-reperfusión se desarrollan una serie de fenómenos fisiopatológicos complejos en los que se encuentran implicados todos los componentes celulares del parénquima hepático, así como del endotelio vascular^{8,9}. Durante la isquemia, la hipoxia y otras situaciones de déficit energético, provocan el que algunas proteasas citosólicas se activen por aumento del calcio intracelular y catalicen la conversión de la enzima xantina deshidrogenasa (XDH) a xantina oxidasa (XO). La xantina oxidasa, utilizando hipoxantina, por un lado, y por otro, oxígeno molecular, aportado en la reperfusión, cataliza la formación de radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$)¹¹. Los radicales libres de oxígeno formados (RLO), durante el período de reperfusión, actúan sobre los enlaces insaturados de los

ácidos grasos libres en la bicapa fosfolipídica de la membrana celular. Esta reacción, denominada lipoperoxidación, se propaga en cadena y provoca la fragmentación de la membrana celular y, con ello, severas alteraciones estructurales y funcionales de ésta, finalizando en un daño celular irreversible. En esta reacción se generan aldehídos, que se utilizan como indicadores del grado de lipoperoxidación^{12,13}.

La figura 3 representa de forma esquemática los mecanismos fisiopatológicos que participan en el proceso de isquemia-reperfusión.

Figura 3: Mecanismos patofisiológicos durante la isquemia y posterior reperfusion del órgano.



LH: Moléculas lipídicas, LOOH: Hidroperóxidos lipídicos, MDA: Malondialdehído

El empleo de moléculas antioxidantes y barredores (*scavengers*) de radicales libres de oxígeno tales como superóxido dismutasa (SOD), alopurinol, vitamina E, captopril, propanolol, etc. podría disminuir la reacción de lipoperoxidación y, con ello, la cadena patogénica de la isquemia-reperfusión, con un posible efecto beneficioso sobre la función hepática del injerto¹⁴.

Por otra parte existe información contradictoria sobre la acción del óxido nítrico en el hígado en las situaciones de estrés oxidativo. Se ha descrito su papel antioxidante, pero también se conoce su capacidad generadora de potentes intermediarios oxidativos^{15,16}. El flujo sanguíneo de los pequeños vasos (microcirculación), durante la perfusión tiene un papel central en el daño que aparece durante este proceso de perfusión. La flujometría mediante láser-doppler se ha demostrado como un método útil para medir el flujo tisular hepático, demostrándose una relación entre la mayor duración de la isquemia y un menor flujo y oxigenación tisular, durante la primera hora tras la perfusión^{17,18}.

Así pues, la isquemia-reperfusión va a generar una reacción de lipoperoxidación más o menos intensa, dependiendo del tiempo de isquemia, asociada a una disminución del flujo sanguíneo y oxigenación tisular. Como consecuencia de estos fenómenos, aparecerá una alteración en la función hepática^{12,19,20}. En este sentido, por tanto, sería de gran importancia disponer de datos clínicos y/o parámetros analíticos sensibles y específicos de función hepática, rápidos y sencillos que traduzcan lo que ocurre durante la perfusión. Existen numerosos test de función hepática (transaminasas, tiempo de Quick, etc.), incluso algunos difícilmente aplicables en el ámbito clínico, y realmente poco prácticos en la clínica diaria^{21,22}.

I.A.1. Fundamentos patogénicos de las lesiones por isquemia-reperfusión

El conocimiento de los fenómenos de isquemia-reperfusión es de gran interés en los trasplantes de órganos, ya que están implicados en los acontecimientos fisiopatológicos de la revascularización del órgano tras la isquemia fría²³. También existen otras situaciones clínicas frecuentes, como los traumatismos importantes de extremidades, para las que en su tratamiento quirúrgico se precisa mantener la extremidad sin flujo sanguíneo, desencadenándose los fenómenos de isquemia-reperfusión²⁴.

Cada órgano o tejido del organismo tiene una sensibilidad y resistencia distinta para la pérdida total o parcial de su flujo sanguíneo, que varía desde pocos minutos en el caso del cerebro, a horas en el caso de las extremidades. Por otro lado, en las situaciones patológicas donde se disminuye de forma aguda o crónica la perfusión sanguínea de los órganos, aparecen lesiones no sólo en el órgano diana, sino también sistémicas. Por ejemplo, en el caso del shock hemorrágico, se puede terminar desarrollando, si la volemia no se restablece adecuadamente, un fallo multiorgánico. Lo mismo puede suceder ante disminuciones del flujo sanguíneo total de un órgano, como es el caso de la embolia mesentérica.

Se han descrito diferentes tipos de isquemia: la isquemia caliente, que sucede con la interrupción del flujo sanguíneo, y en la cual la temperatura del órgano se mantiene al mismo nivel que tiene habitualmente en el organismo, y la isquemia fría, que se desarrolla con el órgano fuera del organismo, a una temperatura de 4 °C, con la finalidad de enlentecer el metabolismo del órgano al máximo antes de ser implantado.

Finalmente, con el desarrollo de los donantes a corazón parado se han desarrollado una serie de técnicas de preservación *in situ* de los órganos para

mantenerlos hasta que se pueda hacer la extracción multiorgánica de los mismos, donde el órgano se mantiene a unos 12-14 °C (isquemia tibia) durante el menor tiempo posible²⁵

Durante el proceso de abolición del flujo sanguíneo de un órgano, y su posterior restauración, se desarrollan cronológicamente una serie de lesiones, que en función de su reversibilidad o no van a hacer que un órgano o tejido tenga o no posterior viabilidad funcional.

La primera fase se caracteriza por la lesión isquémica, en la que se interrumpe el aporte de oxígeno al órgano y el metabolismo celular del mismo se transforma de aerobio en anaerobio. A partir de esta situación, si el flujo sanguíneo no se restablece se produce una secuencia de hechos bioquímicos que llevan a la disfunción celular, al edema intersticial y finalmente a la muerte celular. El metabolismo anaerobio existente, junto con el aumento del ácido láctico local, provocan una acidosis metabólica, con disminución del nivel energético, el cual se asocia con alteraciones en el gradiente transmembrana celular que impide el mantenimiento de la homeostasis celular. Con la disminución del nivel energético y degradación de los metabolitos de elevada energía (ATP) aparece una disfunción del sistema de transporte transmembrana que genera un incremento del Ca^{2+} citosólico. El aumento del Ca^{2+} intracelular actúa como segundo mensajero activando diferentes sistemas enzimáticos, tales como fosfolipasas y proteasas, implicadas en la respuesta inflamatoria que posteriormente se desarrollará²⁶. Por otra parte, se cambia el flujo de algunos sistemas enzimáticos mediante la activación de la enzima xantina oxidasa y secundariamente la producción de peróxido de hidrógeno¹¹ (ver figura 3).

La disminución del flujo sanguíneo durante un período de tiempo predeterminado puede realizarse de forma ininterrumpida o de forma intermitente, es decir, intercalando los períodos de tiempo sin flujo sanguíneo con

otros de recuperación del flujo tisular del órgano, lo que se ha denominado preconditionamiento isquémico; recientes estudios han tratado este tema y sus mecanismos fisiopatológicos, y su posible efecto beneficioso en hepatectomías o trasplante hepático atenuando el proceso de isquemia-reperusión²⁷. Es decir, provoca la misma alteración en el hígado la interrupción continua durante 30 min del flujo sanguíneo que la interrupción del flujo durante 30 min pero en períodos de 10 min, es un procedimiento que aún presenta controversia^{28,29}. Se ha demostrado que períodos de tiempo de isquemia mayores de 60 min son capaces de provocar alteraciones irreversibles en la estructura hepática, y estas lesiones irreversibles empeoran cuando a la isquemia se le asocia un período de reperusión²⁷. Así mismo se ha observado que durante la restauración de nuevo del flujo sanguíneo se producen la mayoría de las lesiones o, al menos, se ponen de manifiesto aquéllas que se habían iniciado durante la isquemia, denominándose por ello lesión por reperusión³⁰.

Durante la reperusión, proceso imprescindible para la viabilidad del órgano, se produce el restablecimiento del flujo sanguíneo y se recupera el nivel energético que había disminuido durante la isquemia. También se ponen de manifiesto los efectos de los metabolitos tóxicos, que se habían formado durante la fase previa, que pueden tener repercusión sistémica y local^{27,30}. En estos fenómenos inflamatorios están implicados múltiples mediadores de la inflamación, plaquetas, leucocitos y el endotelio vascular, los cuales, al interactuar, derivan en la lesión por reperusión. Entre los mediadores inflamatorios destacan los radicales libres de oxígeno, interferones, factor de necrosis tumoral, interleuquinas etc.

A nivel sistémico, aparece una acidosis metabólica y una hipercaliemia que, si no se compensan, pueden conducir a la muerte del sujeto, por la gravedad del síndrome post-reperusión (SPR). Aparecen, además, mioglobinemia y mioglobinuria, y en el pulmón se describe un aumento de la permeabilidad

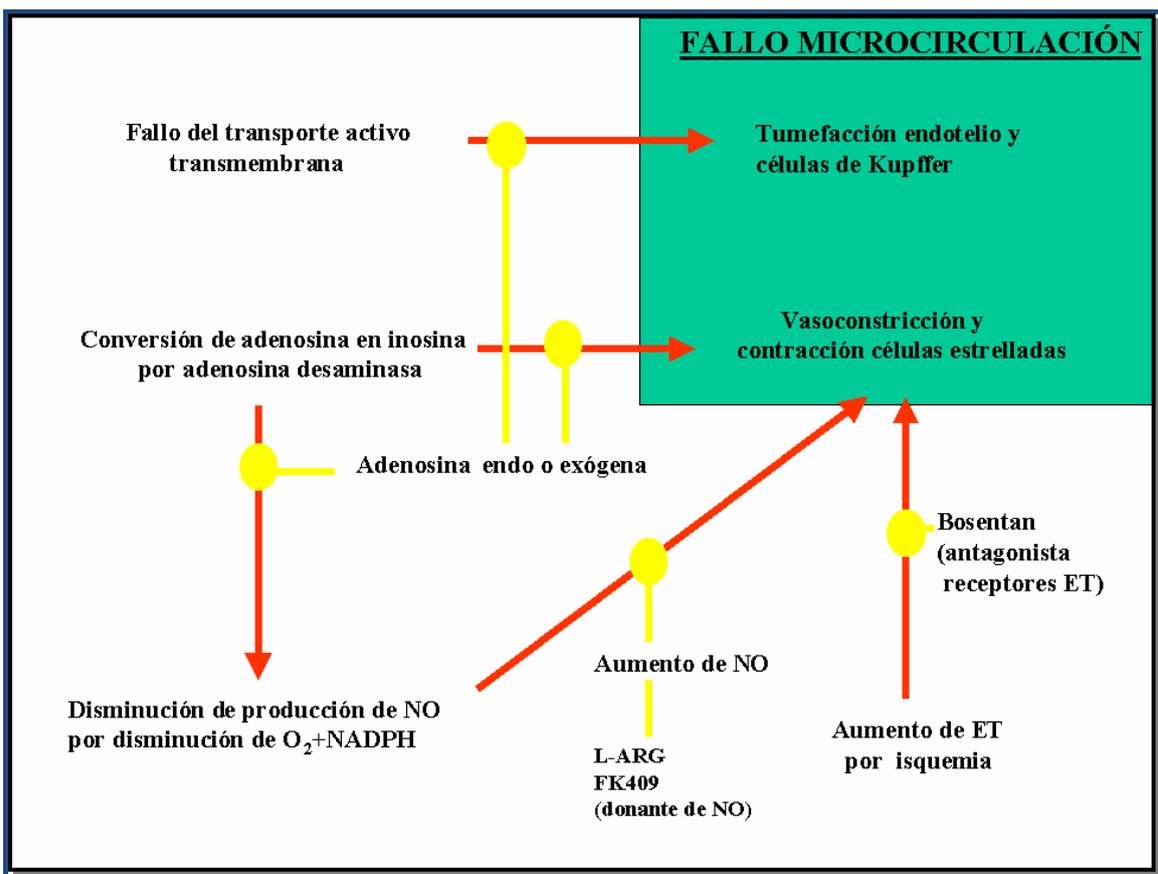
microvascular y una acumulación de neutrófilos, pudiéndose desarrollar el denominado edema pulmonar no cardiogénico (pulmón de distrés).

A nivel local, en el hígado, durante la reperfusión, aparece el fenómeno de "no reflujo", caracterizado por la imposibilidad de la reperfusión del órgano debido a la obstrucción progresiva en la microcirculación¹⁷. Aunque no se conoce de forma precisa su mecanismo de producción, se ha observado que se puede prevenir su aparición con la administración de agentes fibrinolíticos o vasodilatadores durante el inicio de la reperfusión que, como se verá más adelante, tienen un papel fundamental la adhesión de los leucocitos al endotelio y la activación de éste^{31,32}.

La lesión hepática que se produce después de comenzar la reperfusión es el resultado de la interrelación entre diferentes mecanismos complejos. En estadios iniciales de la reperfusión, se produce tumefacción de las células endoteliales, vasoconstricción, atrapamiento de leucocitos, y agregación plaquetaria en el interior del sinusoides, dando como resultado el fallo en la microcirculación del injerto hepático^{33,34,35} (figura 4). La inflamación de las células endoteliales de Kupffer es el resultado del edema intracelular que sigue al déficit energético inducido por la isquemia que conduce a la alteración del transporte activo transmembrana. La vasoconstricción es el resultado del deterioro del estrecho balance entre el óxido nítrico y la endotelina, dando como resultado el estrechamiento del sinusoides hepático y el enlentecimiento de la velocidad de paso, originando mayor tiempo de contacto entre células endoteliales y leucocitos^{35,36}.

Estos cambios van seguidos de la activación de las células de Kupffer y de los neutrófilos que producen citoquinas inflamatorias y radicales libres de oxígeno, los cuales contribuyen además a agravar la lesión hepática³⁷.

Figura 4. Causas del deterioro de la microcirculación durante el inicio de la reperfusión (flechas) y métodos para mejorar el flujo (puntos). Tomado de Serracino-Inglott y cols., 2001³⁹.



ET: Endotelina

Finalmente, también se ha descrito la lesión de preservación, que aparece tras la isquemia fría. Es importante reseñar que los procesos que ocurren durante este período tendrán trascendencia en la viabilidad del injerto una vez trasplantado⁴⁰.

Así, se han implicado numerosos metabolitos y células en la lesión por isquemia-reperfusión, con una importancia diferente según el momento en que intervienen en la misma. A continuación se analizarán los más importantes.

I.A.1.1. Participación del calcio

Es una de las primeras moléculas implicadas en la patogenia de la lesión por isquemia-reperfusión⁴¹. Durante la isquemia aparece inmediatamente un aumento citosólico del calcio, activándose diferentes sistemas enzimáticos que, con la reoxigenación del órgano, producirán a su vez una activación de los mediadores de la inflamación¹⁰.

Se han utilizado distintos bloqueadores de los canales del Ca^{2+} en modelos experimentales de isquemia caliente en ratas. Así se han utilizado el verapamilo, el nicardipino y el nimodipino⁴², si bien sólo protegen de la lesión por isquemia-reperfusión cuando se administran antes de la realización de la misma. Estudios experimentales en conejos explican su mecanismo de acción protector al evitar activación de proteasas que convierten la enzima xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa^{44,45}. Así mismo, en modelos experimentales en ratas también mejoran la microcirculación durante la reperfusión, aumentando el flujo tisular hepático durante este período⁴⁶.

La utilización de estos antagonistas del calcio en estudios de preservación hepática también ha demostrado la mejor funcionalidad hepática del órgano^{44,45}, aunque otros autores no han encontrado diferencias con respecto al grupo no tratado⁴⁷.

El papel del Ca^{2+} , por tanto, está todavía en discusión, y se necesitarán nuevos estudios para definir completamente el papel de este ión en la isquemia-reperfusión hepática.

I.A.1.2. Participación del endotelio vascular

El endotelio vascular desempeña un papel muy importante en la lesión por isquemia-reperfusión. Así, se produce una activación de su superficie endotelial que conlleva la secreción de mediadores de la inflamación que facilitarán posteriormente la penetración de los neutrófilos en el parénquima hepático⁸. En su superficie se observan receptores para interleuquinas, complemento, etc., y mediadores que participan en el desarrollo de la lesión por isquemia-reperfusión. Muchas de estas respuestas del endotelio vascular a la lesión no son exclusivas de la lesión por isquemia-reperfusión, sino que también aparecen en la inflamación^{8,47}.

Entre los mediadores que se han implicado en la lesión por isquemia-reperfusión cabe destacar algunas citoquinas. La interleuquina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que activan la célula endotelial para que exprese las moléculas de adhesión, a la vez que activan a los neutrófilos a través de la interleuquina-8 (IL-8)^{48,49}. Así mismo, también están implicadas en la producción y modulación de los radicales libres, ya que éstos disminuyen cuando se administran anticuerpos contra la interleuquina-1 (IL-1)⁵⁰.

La endotelina -1 es un potente vasoconstrictor local, derivado de las células endoteliales, que regula fisiológicamente la microcirculación de los tejidos. Se ha comprobado que está implicada en los mecanismos de isquemia-reperfusión. La administración de suero antiendotelina-1 disminuye las lesiones por isquemia-reperfusión al mejorar el flujo sanguíneo local⁵¹.

En estudios de isquemia caliente realizados en ratas, con diferentes tiempos de isquemia, se ha observado que los valores portales de endotelina son mayores que los sistémicos, y este aumento es más acusado cuanto mayor es el tiempo de isquemia practicado⁵¹.

I.A.1.3. Participación de los neutrófilos

Están implicados en la lesión por isquemia-reperfusión hepática. Su papel ha quedado demostrado, no sólo por su presencia en las muestras anatomopatológicas tomadas tras este fenómeno, sino también en diferentes tipos de estudios funcionales. Cuando se realiza una neutropenia periférica sanguínea, se observa una disminución del número de neutrófilos en el tejido hepático asociado a una disminución de la lesión por isquemia-reperfusión. En los procesos inflamatorios, la adhesión de los leucocitos a la célula endotelial es un requisito necesario e imprescindible para que migren dentro del tejido lesionado^{52,53,54}. La migración la realizan a través de las moléculas de adhesión (E-selectina, P-selectina, L-selectina)^{55,56}, integrinas $\beta 1$, integrinas $\beta 2$, molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y molécula de adhesión a células vasculares-1 (VCAM-1)⁵⁷ que se hallan habitualmente en el endotelio vascular del huésped y que son reguladas por el mismo mecanismo de quimiotaxis⁵⁸.

La mayoría de las lesiones por reperfusión están mediadas por los neutrófilos que se fijan al endotelio a través de una glucoproteína adhesiva, denominada CD 18, que parece ser la señal que necesita el neutrófilo para producir H_2O_2 y proteasas en el espacio extracelular. Esta adhesión está influida por factores plasmáticos, nucleótidos cíclicos, productos de las lipoxigenasas y factores plaquetarios⁵⁹. Los neutrófilos se adhieren bien a nivel precapilar o en las vénulas postcapilares, provocando un aumento de la viscosidad sanguínea que podría explicar en parte el fenómeno de "no reflujo" que a veces sucede en la reperfusión¹⁷.

Una vez que los neutrófilos han pasado al tejido hepático, se constituyen en una fuente de mediadores citotóxicos, de fosfolipasas, peroxidasas, proteasas y radicales libres de oxígeno. Los neutrófilos migran desde el endotelio hacia los hepatocitos, a través de los sinusoides venosos, por un mecanismo que parece

dependiente de las integrinas-1. En el caso de una situación de estrés oxidativo están involucradas, además, las integrinas-2, la molécula de adhesión celular 1 (MAC-1) en el neutrófilo, y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) en la célula endotelial^{57,58}. Los neutrófilos provocan la lesión celular a través de dos mediadores citotóxicos mayores: las especies reactivas de oxígeno y las proteasas, sobre todo catepsina y elastasa, que son las responsables de la necrosis parenquimatosa. Durante la preservación fría del hígado se ha demostrado un aumento de la adherencia leucocitaria al endotelio, que es más elevada cuanto mayor es el tiempo de isquemia fría, lo cual podría estar relacionado con el fallo primario del injerto. La importancia de los mecanismos de adhesión leucocitaria varía según el hígado sea sometido a períodos cortos o prolongados de preservación. En el caso de períodos cortos de preservación en la patogenia de la lesión generada, tienen más importancia los radicales libres de oxígeno y las células de Kupffer, mientras que en el caso de períodos prolongados, son las proteínas de la superficie celular las que desempeñan un papel más importante^{56,58,60}.

I.A.1.4. Participación de enzimas antioxidantes

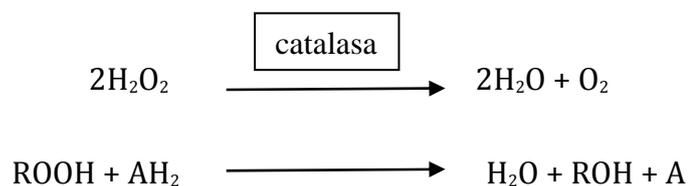
Durante el metabolismo aerobio se generan constantemente pequeñas cantidades de especies reactivas de oxígeno (ROS), incluyendo radicales hidroxilo ($\cdot\text{OH}$), radicales superóxido ($\text{O}_2\cdot^-$), y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), como respuesta a estímulos externos e internos. Estas mínimas concentraciones de ROS pueden ser indispensables en muchos procesos, como el sistema de señales intracelulares (que está relacionado con otros procesos como la proliferación celular y la apoptosis), la inmunidad, y la defensa contra microorganismos⁶¹. Sin embargo, altas dosis o una eliminación inadecuada de ROS dan lugar a estrés oxidativo, que puede causar graves disfunciones metabólicas y daño a macromoléculas biológicas^{62,63,64}.

Va a existir, por tanto, una relación entre los niveles de las enzimas antioxidantes y los tres tipos de moléculas mensajeras (factores de crecimiento, prostaglandinas y óxido nítrico) implicadas en la homeostasis celular, es decir, un equilibrio entre el mantenimiento de las condiciones estáticas o constantes en el medio interno celular y el nivel de ROS. Una de las consecuencias del estrés oxidativo es la peroxidación lipídica, cuya prevención es esencial en todos los organismos aerobios, ya que los productos derivados de este proceso pueden interactuar con el ADN y son potencialmente mutagénicos⁶⁵. Los epóxidos formados pueden reaccionar espontáneamente con centros nucleofílicos en la célula o unirse a los ácidos nucleicos (ADN y ARN). Esta reacción puede dar lugar a citotoxicidad, alergia, mutagénesis o carcinogénesis, dependiendo de las propiedades del epóxido en cuestión. En los organismos aerobios existen una gran variedad de sistemas de defensa antioxidante tanto enzimáticos como no enzimáticos, que se coordinan cooperativamente y protegen al organismo de los riesgos que conlleva el estrés oxidativo. Entre ellos destacan las actividades enzimáticas superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPX) y catalasa (CAT); además del ácido ascórbico (vitamina C), alfa-tocoferol (vitamina E), glutatión (GSH), beta-caroteno, vitamina A, flavonoides y ácidos fenólicos. Por otro lado, también existe una relación entre los niveles de ROS celulares y el incremento o descenso de las actividades de las enzimas antioxidantes. La adición de H₂O₂ causa un incremento, dosis dependiente, de ARN mensajero (mRNA) de catalasa en células que se encuentran en crecimiento exponencial. Además, también se detecta un incremento de los niveles estacionarios del mRNA de GPX y SOD. Se han realizado experiencias en las que se ha observado que una sobreexpresión de alguna de las enzimas antioxidantes da lugar a un menor daño oxidativo. Cuando el ADN resulta dañado por radicales hidroxilo se produce la especie 8-oxo-2'-desoxiguanosina^{66,67}. La sobreexpresión de Cu,Zn-SOD y CAT causa un retardo en la acumulación de esta especie durante el crecimiento. Por otra parte, y como ejemplos del efecto protector de estas enzimas se expresó la catalasa peroxidasa

de *Cyanobacterium synechococcus* en células animales, y las células transfectadas resultaron ser más resistentes a H_2O_2 que las células parentales. También, en otras cepas deficientes en SOD y CAT se observó un aumento de los niveles de $O_2^{\cdot-}$. El descontrol de todas estas especies reactivas de oxígeno puede, por tanto, afectar a diferentes procesos esenciales del organismo, siendo una de las piedras angulares en la génesis de distintas patologías^{68,69}.

I.A.1.4.1. Catalasa

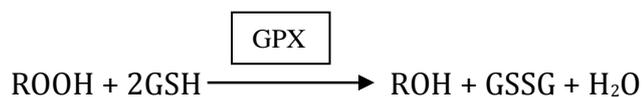
Es una enzima tetramérica, con cuatro subunidades idénticas de 60 kDa dispuestas tetraédricamente y contiene cuatro grupos de ferro-protoporfirina por molécula. Es una de las enzimas conocidas más eficientes, tanto que no puede ser saturada por H_2O_2 a ninguna concentración, catalizando su conversión en H_2O y O_2 , para proteger a las células del H_2O_2 que se genera en su interior. Con dadores de (H) tales como metanol, etanol, ácido fórmico, fenoles..., esta enzima presenta actividad peroxidasa⁷⁰.



Por lo tanto, el H_2O_2 es catabolizado enzimáticamente en organismos aerobios por la catalasa y otras peroxidases. En animales, el peróxido de hidrógeno se detoxifica mediante las actividades de catalasa y glutatión peroxidasa⁷⁰. Aunque la catalasa no es esencial para algunos tipos de células en condiciones normales, tiene un importante papel en la adquisición de tolerancia al estrés oxidativo en la respuesta adaptativa de las células. La catalasa captura el H_2O_2 antes de que pueda escapar de la célula y lo convierte en oxígeno molecular⁶¹.

I.A.1.4.2. Glutation peroxidasa

Es una enzima formada por cuatro subunidades idénticas, y cada una de ellas contiene un residuo de selenocisteína, que es esencial para su actividad enzimática. La GPX comparte su sustrato con la catalasa, pero además puede reaccionar de manera efectiva con lípidos y otros hidroperóxidos orgánicos, catalizando la reducción de diferentes hidroperóxidos (ROOH y H₂O₂) usando glutatión reducido (GSH), de tal forma que contribuye a la protección de las células de mamíferos contra el daño oxidativo⁷¹.



Se han encontrado al menos cinco isoenzimas de GPX en mamíferos. Aunque su expresión es ubicua, el nivel de cada isoforma varía dependiendo del tipo de tejido. La GPX citosólica ó mitocondrial (GPX1) reduce los hidroperóxidos de ácidos grasos y el H₂O₂ a expensas del glutatión. La GPX1 y la GPX4 (PHGPX o fosfolípido hidroperóxido GPX) se encuentran localizadas en más tejidos. La GPX4 se localiza tanto en la fracción citosólica como en la membrana. PHGPX puede reducir directamente los hidroperóxidos de los fosfolípidos, peróxidos de ácidos grasos e hidroperóxidos de colesterol, que se producen en las membranas peroxidadas y en las lipoproteínas oxidadas. La GPX1 se encuentra predominantemente en eritrocitos, riñón e hígado, y la GPX4 se expresa mayoritariamente en células del epitelio renal y en los testículos. La GPX2 citosólica (o GPX-G1) y la GPX3 extracelular (o GPX-P) se detectan escasamente en la mayoría de los tejidos, excepto en el tracto intestinal y el riñón, respectivamente. Recientemente se ha encontrado un nuevo miembro, la GPX5, que es independiente de selenio y se expresa específicamente en el epidídimo de ratón. El ciclo rédox del glutatión es la mayor fuente de protección contra bajos niveles de

estrés oxidativo, pero la catalasa es más importante a la hora de proteger contra el estrés oxidativo severo⁷¹. En células animales, y especialmente en eritrocitos humanos, la principal enzima antioxidante para la detoxificación de H₂O₂ es GPX, ya que la catalasa presenta mucha menos afinidad por el H₂O₂⁷².

I.A.1.4.3. Superóxido dismutasa

Esta enzima cataliza la reacción de dismutación de los radicales superóxido mediante su transformación en peróxido de hidrógeno, el cual puede ser destruido a su vez por las actividades catalasa o glutatión peroxidasa^{61,73,74}.



Se han identificado cuatro isoformas de SOD: una de ellas presenta en su centro activo dos átomos metálicos, uno de Cu y otro Zn. Las demás isoformas presentan en su centro activo bien un átomo de Fe o bien Mn denominadas FeSOD o MnSOD, respectivamente. FeSODs y MnSODs presentan homologías en cuanto a sus secuencias y estructura tridimensional. Además poseen residuos quelantes idénticos en el sitio activo. En humanos existen tres tipos de SOD: la Mn-SOD mitocondrial, la Cu,Zn-SOD citosólica y la SOD extracelular (EC-SOD).

Mn-SOD es un homotetrámero de 96 kDa que contiene un átomo de Mn en cada subunidad. El átomo metálico cambia su estado de oxidación desde Mn(III) a Mn(II), volviendo de nuevo a Mn(III), durante los dos pasos que constituyen la reacción de dismutación del O₂^{·-}. La importancia biológica de la Mn-SOD se ha demostrado entre otros hechos por los siguientes:

1. La inactivación de los genes de Mn-SOD en *E. coli* aumenta la frecuencia de mutaciones cuando las bacterias crecen bajo condiciones aerobias⁷⁵.

2. La eliminación del gen en *Saccharomyces cerevisiae* aumenta su sensibilidad al oxígeno⁷⁶.
3. La falta de expresión de la enzima en ratones transgénicos da lugar a miocardiopatías y elevada mortalidad neonatal.
4. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) induce selectivamente el mRNA de Mn-SOD, pero no el de Cu,Zn-SOD, CAT o GPX en tejidos de ratón y en células cultivadas.
5. La transfección de cDNA de Mn-SOD en células cultivadas les confiere resistencia a la citotoxicidad inducida por "Paraquat" (herbicida que induce la generación intracelular de O₂^{·-}), TNF-alfa y adriamicina⁷⁷.
6. La expresión de genes humanos de Mn-SOD en ratones transgénicos los protege de lesiones pulmonares inducidas por oxígeno y toxicidad cardiaca inducida por adriamicina.

Así pues, aunque el contenido de Mn-SOD en tejidos humanos es aproximadamente la mitad del contenido de Cu,Zn-SOD, la expresión de Mn-SOD es esencial para la supervivencia de la vida aerobia y el desarrollo de resistencia celular a la toxicidad inducida por las especies reactivas de oxígeno.

Cu,Zn-SOD (SOD-1) posee dos subunidades idénticas de unos 32 kDa, aunque a elevadas concentraciones de proteína en *E. coli* se encontró una estructura monomérica. Cada subunidad contiene un cluster metálico, el sitio activo, constituido por un átomo de Cu y otro de Zn. Mientras que Mn-SOD está presentes en todos los tumores, y la relación de actividades Cu,Zn-SOD/Mn-SOD no difiere de la encontrada en tejidos normales, los tumores poseen menos Cu,Zn-SOD que los tejidos metabólicamente más activos. Por otra parte, la supervivencia de ratones expuestos al 100% de oxígeno aumentó cuando se les inyectaron intravenosamente liposomas conteniendo SOD y CAT antes y durante la exposición.

EC-SOD es una glucoproteína tetramérica, que contiene Cu y Zn en su centro activo. Se ha encontrado en los espacios intersticiales de tejidos y también en fluidos extracelulares. La EC-SOD no es inducida por su sustrato u otros oxidantes, y su regulación en tejidos de mamíferos ocurre en primer lugar de un modo coordinado por citoquinas, en vez de como respuesta de las células individuales a los oxidantes^{61,78}.

I.A.1.5 Participación de citoquinas

Las citoquinas son proteínas producidas por diversos tipos de células que actúan como mediadores intercelulares y que ejercen sus efectos a través de la interacción con receptores de membrana específicos⁷⁹. Desempeñan funciones muy diversas en el organismo tanto a nivel local como sistémico y tienen acciones pleiotrópicas, es decir, que ejercen múltiples efectos en diferentes células diana. Entre sus funciones destaca el desarrollo de los procesos inflamatorios y su resolución, así como un papel fundamental en la proliferación y apoptosis celular. A nivel sistémico actúan sobre el eje hipotalámico-adrenal y producen la activación del sistema nervioso simpático estimulando la gluconeogénesis hepática, lipólisis periférica y degradación de proteínas. De este modo, el organismo dispone de aminoácidos para la demanda metabólica que genera el proceso inflamatorio⁸⁰.

I.A.1.5.1. Clasificación

A través de experimentos *in vitro* con clones de linfocitos T de ratón, las citoquinas más importantes implicadas en la inflamación se han clasificado clásicamente como Th1 y Th2 en función del tipo celular que las produce de forma predominante⁸¹. Entre las Th1 se encuentran la interleuquina-2 (IL-2) e interferón gamma (IFN- γ), que inducen la respuesta inmune humoral e inmunidad mediada por células. Las células Th2 producen interleuquina-4 (IL-4), interleuquina-5 (IL-5) y probablemente interleuquina-6 (IL-6) e interleuquina-10 (IL-10), ayudando a la

respuesta inmune humoral. Además el factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) son sintetizadas por ambos tipos de clones aunque en mayor cantidad (5 veces más) por las Th1^{81,82}.

Las citoquinas también se pueden clasificar en proinflamatorias y anti-inflamatorias: Entre las proinflamatorias destacan IL-1, IL-6 y TNF- α y en menor medida IL-2, IL-8, IL-12, interleuquina-18 (IL-18) e IFN- γ . Las principales citoquinas anti-inflamatorias son IL-4, IL-10, interleuquina-11 (IL-11), interleuquina-13 (IL-13) y destaca además el papel anti-inflamatorio del receptor soluble de la IL-1 (IL-1RII soluble)⁸³.

I.A.1.5.2. Características de las citoquinas

I.A.1.5.2.a. Interleuquina-1 (IL-1)

Esta interleuquina activa PMNs, regula la expresión de moléculas de adhesión y promueve la quimiotaxis. Es producida principalmente por monocitos y macrófagos, pero también por células NK, células endoteliales, PMNs y células T, y estimula a otras células para que produzcan más citoquinas (efecto endocrino, paracrino y autocrino)^{48,49}.

Posee propiedades fisiológicas similares a las de TNF- α pero menos capacidad para producir shock. Al igual que TNF- α , es importante en la reparación de las lesiones y su adecuada actividad es esencial para mantener una correcta inmunidad a largo plazo. Se distinguen dos tipos de IL-1: alfa y beta. La interleuquina-1- α (IL-1 α) se encuentra predominantemente asociada a membrana y ejerce sus efectos por contacto celular. La interleuquina-1- β (IL-1 β) es más fácil de detectar en la circulación donde produce efectos o alteraciones similares al TNF- α , siendo sus efectos sinérgicos. La vida media de IL-1 es aún más corta que la del TNF (6-10 min.), lo cual hace difícil su detección en los procesos agudos en los

cuales se libera. La IL-1 produce el clásico efecto de respuesta febril, por la estimulación local de la actividad de las prostaglandinas en el hipotálamo anterior⁸⁴.

La actividad de IL-1 se encuentra mediada por receptores, destacando IL-1RI que necesita de una proteína accesoria (IL-1 RAcP) para interactuar con él, de forma que la señal produce la activación de la transcripción mediada por NF- κ B⁸⁵. Al igual que TNF- α , la IL-1 tiene receptores solubles, destacando la forma soluble de IL-1RI que aumenta la actividad de IL-1 al retirar al antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra). El receptor IL-1RII, por el contrario, suprime, tanto en su forma de membrana como soluble, la actividad de IL-1, al tratarse de un receptor “señuelo”⁸⁶.

I.A.1.5.2.b. Interleuquina-2 (IL-2)

Es una citoquina de origen linfoide que pertenece al grupo de los mediadores proinflamatorios⁸⁷. Es el principal promotor de la proliferación y diferenciación de linfocitos T, producción de inmunoglobulinas y mantenimiento de la integridad inmunológica del sistema digestivo o “barrera intestinal”. También estimula la producción de una cascada de interleuquinas, interferones, y TNF- α . Es difícil de detectar, en agresiones agudas, debido a su corta vida media. La disminución en la expresión de actividad IL-2 se encuentra asociada a una disminución de la competencia inmunológica, y existen evidencias que sugieren que la apoptosis de linfocitos contribuye a dicha inmuno-competencia⁸⁷.

I.A.1.5.2.c. Interleuquina-4 (IL-4)

Es una citoquina producida principalmente por linfocitos T, mastocitos y basófilos. Sus efectos más destacados incluyen la proliferación de linfocitos B e inmunidad mediada por inmunoglobulina E (Ig-E). Se ha demostrado su efecto inhibitorio sobre la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de los

macrófagos, incluyendo IL-1, TNF- α e IL-6, y además promueve la producción de IL-1ra⁸⁸.

Incrementa de forma sinérgica la expresión de antígenos de las células endoteliales inducida por TNF- α e IL-1, pero inhibe el incremento que éstos y el IFN- γ producen en la expresión de moléculas de adhesión⁸⁹.

I.A.1.5.2.d. Interleuquina-6 (IL-6)

Interleuquina-6 es una familia de al menos seis fosfoglicoproteínas. Es producida por monocitos/macrófagos, células endoteliales y también por los linfocitos T y B, fibroblastos, queratinocitos y otros tipos celulares. La fuente de IL-6 tras las agresiones no se conoce bien, pero el intestino y las heridas parecen producirla en respuesta a las lesiones⁹⁰. Se ha sugerido el intestino como una fuente de IL-6 tras la cirugía y traumatismos, lo cual se ha confirmado en modelos experimentales animales⁹¹. Por otra parte, IL-6 parece ser producida en lugares alejados de forma posterior a la agresión, incluyendo el pulmón⁹². Ejerce sus acciones al unirse a un receptor de membrana compuesto por una subunidad de unión de 80 KDa y una glicoproteína encargada de la transducción de la señal, de 130 KDa .

TNF- α e IL-1 son potentes inductores de la producción de IL-6 en diversos tipos de tejidos, incluido el tubo digestivo. Los niveles de IL-6 permanecen elevados durante más tiempo que las citoquinas antes mencionadas, siendo sus niveles proporcionales a la extensión del tejido dañado durante la intervención más que a la duración del propio proceso quirúrgico⁸⁸.

IL-6 es también un importante mediador en la producción de proteínas de la fase aguda de origen hepático, durante la agresión y la convalecencia, esenciales para la respuesta inmune, la coagulación y la respuesta metabólica. Además, causa fiebre y activa el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal⁹³.

I.A.1.5.2.e. Interleuquina-10 (IL-10)

Fue descubierta en 1989 como un producto de las células Th2, que suprimía la producción de IFN- γ producido por las Th1. Es liberada por macrófagos y células T en respuesta a diversos estímulos incluyendo las endotoxinas, si bien su producción se encuentra retrasada respecto a la de citoquinas proinflamatorias como IL-1 y TNF- α , siendo la expresión de IL-10 inducida por éstas e inhibida por sí misma de modo autocrino^{94,95}.

Se trata de una citoquina anti-inflamatoria, efecto que ejerce frente a varios tipos celulares entre los que se encuentran macrófagos y células endoteliales. Concretamente la IL-10 media, en parte, en la expresión génica de la síntesis de citoquinas produciendo una inhibición en la producción de IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8 por parte de monocitos y PMNs.

IL-10 es, por tanto, un componente normal del proceso inflamatorio y actúa disminuyendo su duración y magnitud; la modulación de su actividad puede tener efectos beneficiosos.

I.A.1.5.2.f. Interferón-gamma (IFN- γ)

El IFN- γ es una citoquina producida principalmente por linfocitos T y macrófagos. Puede actuar sinérgicamente con TNF- α para producir actividad citotóxica y citostática; de forma sinérgica incrementa la liberación de TNF- α promovida por IL-2 y facilita la producción de anticuerpos por las células B. IFN- γ aumenta la adhesión de linfocitos a las células endoteliales, induce cambios morfológicos en éstas y estimula la activación y acumulación de PMNs⁹⁶.

IFN- γ produce además, un aumento de la proliferación de linfocitos e incrementa la producción de IL-1, IL-6 y TNF- α y la expresión de moléculas de adhesión y receptores celulares del TNF- α ⁹⁶.

I.A.1.5.2.g. Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF- α)

Las principales fuentes de producción de TNF- α son monocitos/macrófagos y también linfocitos T, abundantes en la zona peritoneal y esplénica⁴⁷. La vida media del TNF- α circulante es de 14-18 minutos, y es degradado en diversos órganos incluyendo hígado, piel, tracto gastrointestinal y riñón⁴⁸.

TNF- α se encuentra involucrado en el reclutamiento y maduración de monocitos, macrófagos y PMNs, produciendo un efecto paracrina que permite la recuperación de las lesiones. Entre estos efectos paracrinos se encuentra la hemostasis, el incremento de la permeabilidad y proliferación vascular y la síntesis de colágeno⁹⁵.

Por otra parte, promueve procesos metabólicos que contribuyen a mejorar la producción de nutrientes y proteínas de la fase aguda.

Entre los efectos negativos de TNF- α se encuentran el colapso circulatorio y el daño de órganos sólidos. Estos efectos dependen de múltiples factores; el efecto procoagulante del TNF- α favorece los fenómenos trombóticos de la microcirculación, que puede llevar a la necrosis celular y a un aumento de la permeabilidad. Además, el TNF- α contribuye a producir una depresión miocárdica y al acúmulo de macrófagos y PMNs activados en los lugares de inflamación o lesión²⁹.

TNF- α ejerce sus efectos a través de los receptores específicos de membrana TNFR-1 y TNFR-2. En condiciones fisiológicas a través de TNFR-1 se producen los principales efectos biológicos del TNF- α , incluyendo las respuestas inflamatorias, activación de NF- κ B y apoptosis. También se apunta a este receptor como responsable de la actividad tóxica de TNF- α ⁹⁷.

Los receptores solubles del TNF- α (sTNFR) se encuentran también elevados

en las inflamaciones agudas, compitiendo así con la unión del TNF- α a sus receptores de membrana. Esto supone una regulación endógena a una posible respuesta inflamatoria exagerada, pero además de este efecto antagonista, los sTNFRs pueden servir como transportadores o reservorios de TNF- α en la circulación.

En el proceso de isquemia-reperfusión en el TOH, las citoquinas inician y perpetúan la respuesta inflamatoria, dando como resultado la lesión celular durante la perfusión. Esto es posible por su capacidad y su facilidad para actuar de forma autocrina, paracrina y humoral, induciendo la producción de numerosos mediadores inflamatorios, incluidas otras citoquinas, quimioquinas y eicosanoides⁹⁸. El TNF- α y la interleuquina-1 son dos citoquinas habitualmente involucradas en la respuesta ante la agresión quirúrgica en general y de modo particular en la I-R hepática^{99,100}.

El TNF- α y la interleuquina-1 tienen una potente acción proinflamatoria. Ambas citoquinas inducen la síntesis de interleuquina-8 (IL-8)¹⁰¹ e intervienen en la regulación y expresión de moléculas de adhesión (como selectinas y β -integrinas), dando lugar al incremento de la interacción entre los leucocitos y las células endoteliales¹⁰², que a su vez da como resultado la producción de otras citoquinas. El TNF- α induce de forma local la generación de quimioquinas epiteliales activando la proteína-78 de los neutrófilos, que juegan un papel importante en la quimiotaxis de los neutrófilos y en la activación e inducción de las células de Kupffer para generar radicales libres de oxígeno.

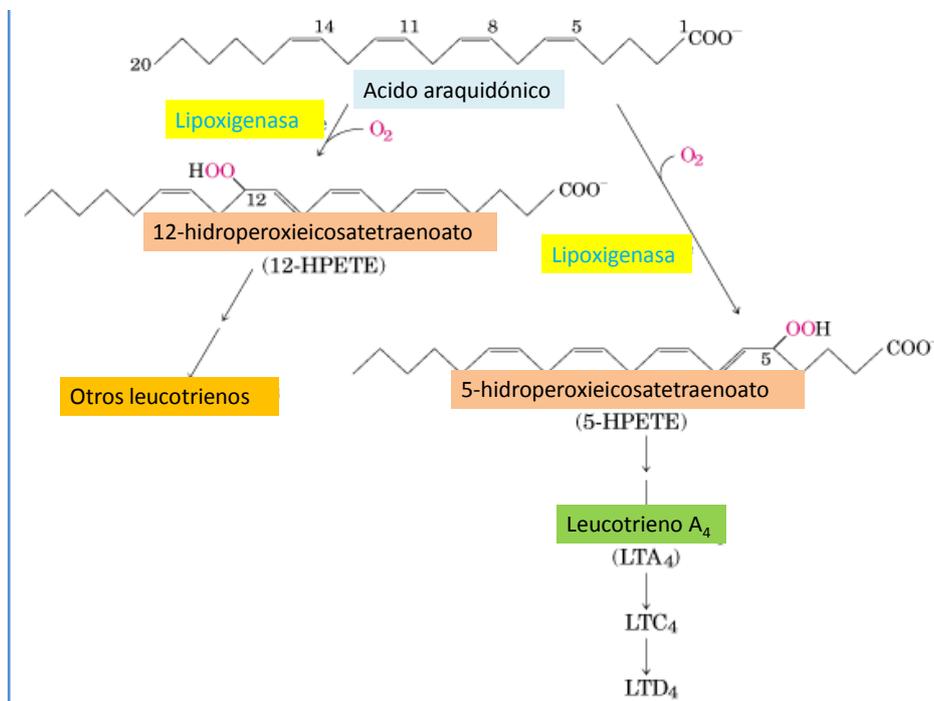
La IL-1 induce en las células de Kupffer la producción de TNF- α , y también una regulación al alza en la producción de RLO por los neutrófilos¹⁰³. Incrementos de los niveles de TNF- α y de IL-1 en plasma se han detectado de forma precoz, a

los 5 minutos de la reperfusión¹⁰⁴. Un aumento de la expresión de TNF- α mRNA, ha sido demostrado en modelo experimental de I-R hepática en ratas¹⁰⁵ y, usando técnicas inmunohistoquímicas se ha detectado un aumento de IL-1 a las dos horas de la reperfusión en trasplantes hepáticos en humanos¹⁰⁶. El papel de ambas citoquinas en la I-R hepática, además de ser confirmado experimentalmente siendo neutralizadas por inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales y antagonistas de sus receptores, descendiendo la severidad de la lesión por I-R, ha sido evidenciada por un descenso del infiltrado neutrofílico del parénquima hepático dañado³⁸.

La interleuquina-10 (IL-10), en cambio posee una actividad antiinflamatoria contrarrestando la respuesta inflamatoria al tratar de inhibir el factor nuclear transcripcional (NF)- $\kappa\beta$. En modelo experimental con ratas se ha observado como la IL-10 recombinante suprime el ARNm encargado de la expresión de TNF- α , las quimioquinas y moléculas de adhesión intercelular; por lo tanto, atenuando la lesión por I-R hepática en ratas¹⁰⁷. Otras interleuquinas que han demostrado la participación en el proceso de I-R como reguladoras del proceso inflamatorio desarrollado son la interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 13 (IL-13) y la citada (IL-10)¹⁰⁸.

El factor activador plaquetario (PAF), también interviene, sus niveles se elevan 12 horas después de la reperfusión alcanzando un pico máximo a las 24 horas¹⁰⁹. De hecho, la inyección de antagonista de PAF, en un modelo experimental en ratas, mejora el flujo sanguíneo hepático y su función⁵⁹. La producción de PAF es probablemente el resultado de la interacción entre las células de Kupffer y los RLO.

Finalmente, debemos reseñar que los leucocitos activados pueden inducir, por la vía del ácido araquidónico, un incremento de leucotrienos (figura 5), que también están implicados en la lesión por isquemia-reperfusión^{110,111}.

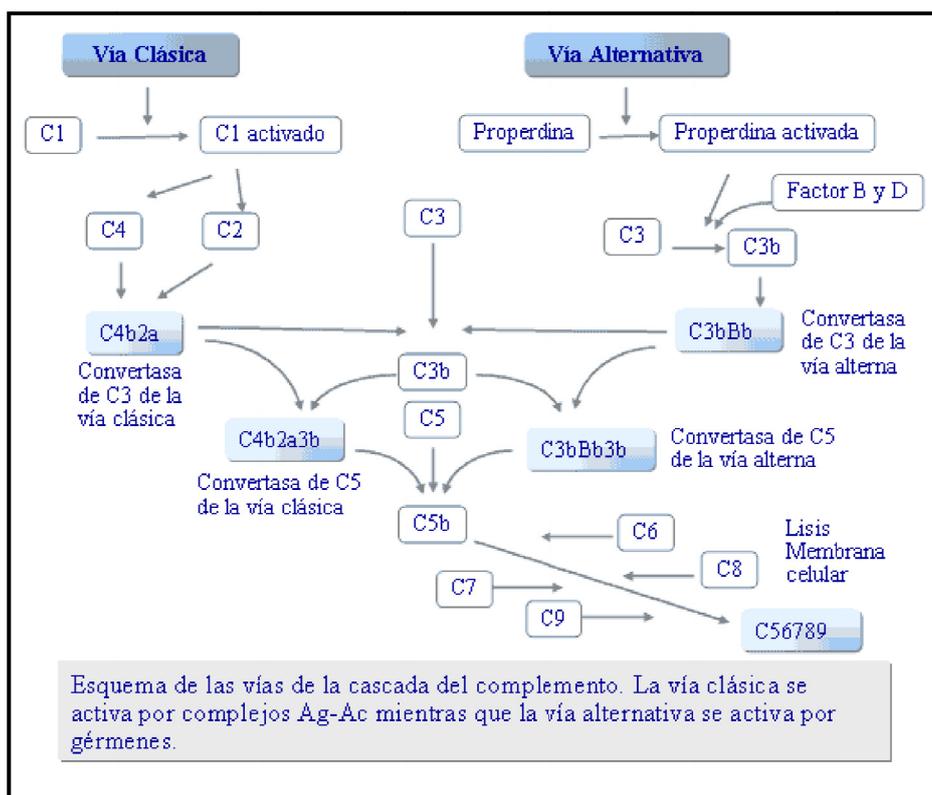
Figura 5: Síntesis de leucotrienos. Vía de la lipoxigenasa

I.A.1.6. Participación de la activación del complemento

Durante el proceso de isquemia-reperfusión (I-R) asistimos a la activación del complemento en la superficie endotelial, preferentemente a través de la vía alternativa de activación del complemento¹¹² (figura 6). Esta vía, se diferencia de la clásica, en que la vía alternativa no necesita anticuerpos para activarse, por lo que es un mecanismo de defensa importante en los estadios iniciales de la infección y/o inflamación cuando todavía no se han sintetizado cantidades importantes de anticuerpos. Funciona de forma continua a un bajo nivel y sólo en presencia de determinados factores se amplifica el *complejo C3bBb3b* (*C3bBb3b* es la convertasa de C5 de la vía alternativa) además de que puede actuar sobre C5 e iniciar la vía lítica que lleva a la lisis de los gérmenes. C3b puede unirse a

receptores en la membrana de los fagocitos lo que favorece la fagocitosis. Por otra parte el fragmento C3a, por su actividad de anafilotoxina, activa mastocitos y basófilos, induciendo la liberación de mediadores químicos por parte de estas células, lo que potencia la inflamación¹¹².

Figura 6: Activación del complemento¹¹²

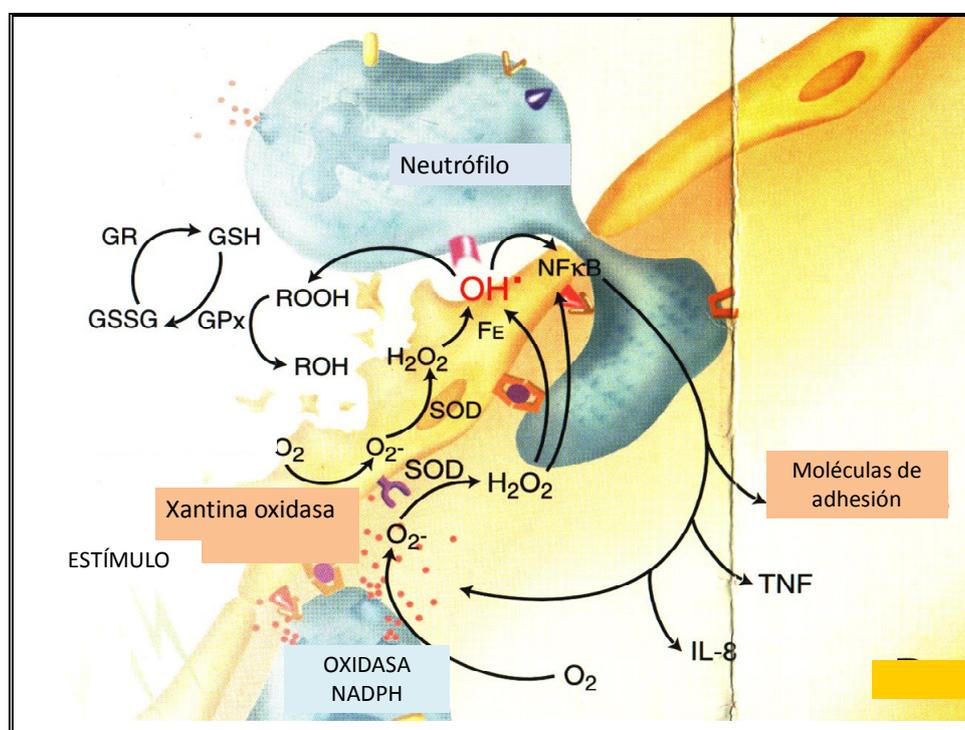


Ag-Ac = Antígeno-Anticuerpo

La actividad del complemento es la resultante de la interacción de las proteínas que lo forman, que se encuentran en las membranas celulares y un gran número de proteínas plasmáticas, provocando la opsonización de células fagocíticas y activación de los mecanismos de inflamación¹¹². Cuando se activa localmente, puede inducir la adherencia leucocitaria al endotelio vascular, y

provocar el paso o diapedesis de los neutrófilos hacia el espacio intersticial migrando hasta los focos inflamatorios (figura 7) con su posterior descarga de productos citotóxicos y bactericidas¹¹³. Con la depleción del complemento se ha conseguido disminuir el infiltrado leucocitario en la zona de isquemia-reperfusión. Estudios experimentales, en ratas, con inhibidores solubles del complemento (sCR1) y frente a otros elementos del complemento, han demostrado una disminución de las lesiones por isquemia-reperfusión^{114,115,116}.

Figura 7: Diapedesis de un neutrófilo



I.A.1.7. Participación de los metales pesados

Metales pesados como el hierro (Reacción de Fenton, figura 8) y el cobre, mediante reacciones radicalarias y fisión homolítica (figura 9, A y B), dan lugar a la formación de radicales libres de oxígeno (RLO), tal como se muestra en la figuras

8 y 9, respectivamente. Sin embargo, otros metales pesados, como el selenio, que es un constituyente de la enzima glutatión peroxidasa, resultan imprescindibles para la reducción de los hidroperóxidos lipídicos a su forma análoga. También el zinc evita la oxidación de la xantina deshidrogenasa a xantina oxidasa e interactúa con el hierro y el cobre previniendo sus efectos pro-oxidantes. Además, el zinc, junto con el cobre, forman parte del centro activo de la enzima Cu,Zn-superóxido dismutasa (Cu,Zn-SOD) ^{117,118}.

El hierro puede catalizar la degradación de los lipoperóxidos dentro de compuestos carbonilos citosólicos, como aldehídos e hidroxiálcalis, algunos de los cuales, como el malondialdehído, pueden provocar la rotura de la membrana celular e inactivar los sistemas enzimáticos y de transporte. Durante la isquemia se produce una acumulación intracelular de hierro, el cual puede ser utilizado posteriormente para la formación de radicales libres de oxígeno. Durante la reperfusión, la administración de desferroxiamina (quelante del hierro) ejerce un efecto protector sobre la lesión por isquemia-reperfusión en muchos tejidos del organismo, no sólo en el hígado ¹¹⁹.

Secuestrando el hierro, en forma de ferritina, se puede disminuir la producción de radicales libres, ya que la formación de radical hidroxilo (OH[·]) necesita la presencia de metales como hierro y cobre para su producción, como se ha visto en un modelo experimental en ratas; que dietas con sobrecarga de hierro provocan una depleción en los antioxidantes endógenos y, por tanto, un aumento de la tendencia oxidante, ocasionando lesiones moderadas ¹²⁰.

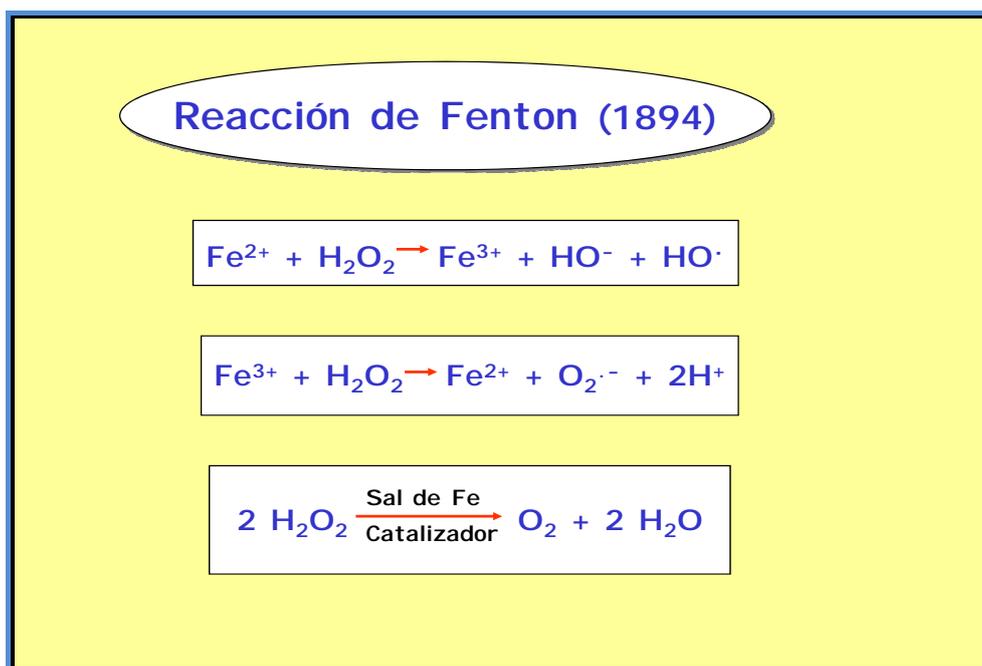
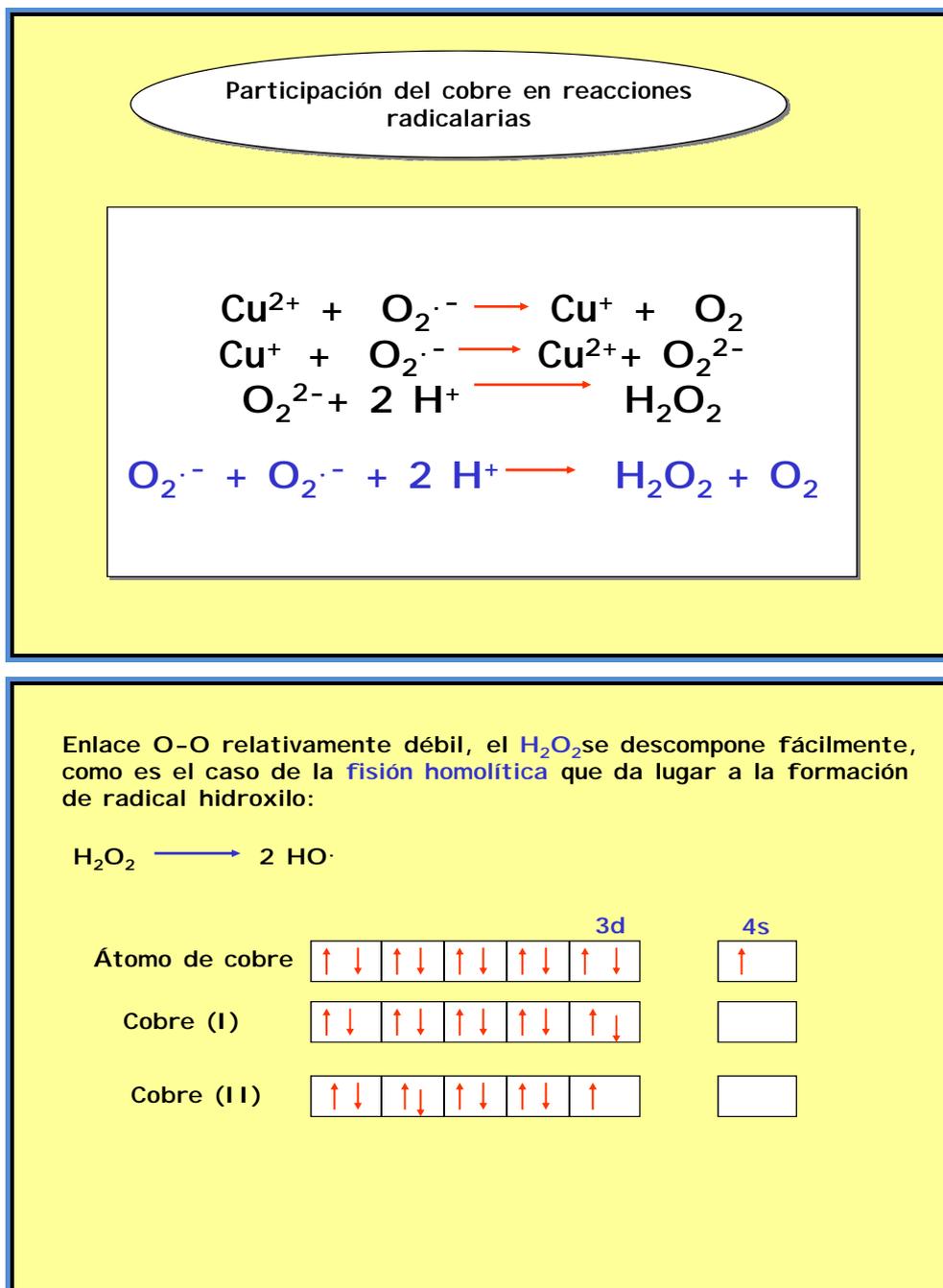
Figura 8: Reacción de Fenton

Figura 9 A y B: Reacciones radicalarias y fisión homolítica.

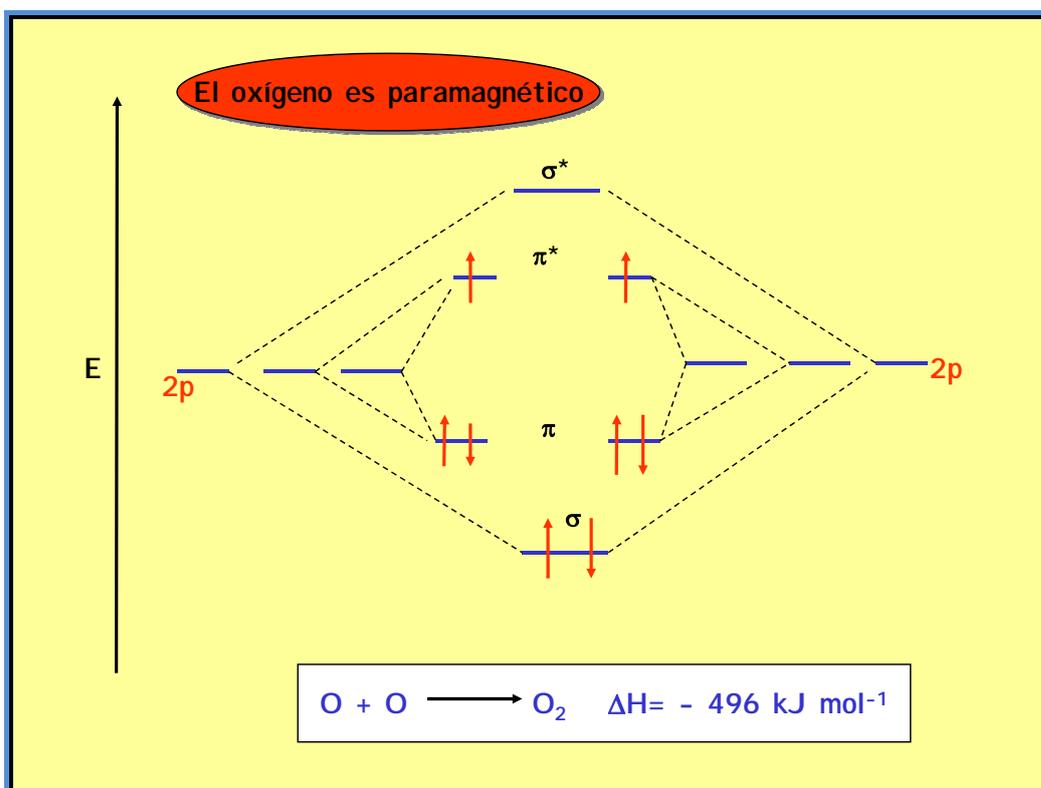


I.A.1.8. Participación de los radicales libres de oxígeno

Excepto para aquellos organismos que están especialmente adaptados a vivir en condiciones anaerobias, todos los animales, plantas y microorganismos necesitan oxígeno para una producción eficaz de energía. El oxígeno es de siete a ocho veces más soluble en disolventes orgánicos que en agua, punto este a tener en cuenta en el daño oxidativo ocasionado en el interior hidrofóbico de las membranas biológicas^{121,122}.

El oxígeno es paramagnético. El momento magnético es el correspondiente a dos electrones desapareados de acuerdo con lo previsto por la teoría de orbitales moleculares. En la figura 10 se representa la configuración electrónica del oxígeno.

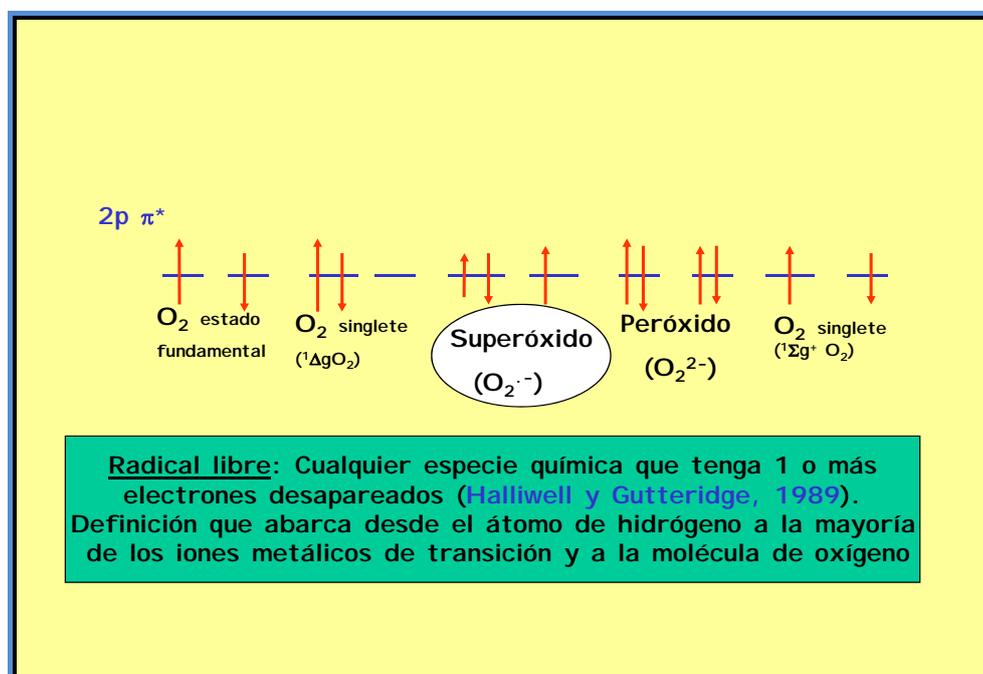
Figura 10: Configuración electrónica del oxígeno.



En el estado fundamental, los dos electrones con espín paralelo de los orbitales π^* representan un efecto antienlazante; y, teniendo en cuenta los tres efectos enlazantes (uno σ y dos π), el balance equivale a un doble enlace entre los átomos de oxígeno ($O=O$). El elevado valor de la entalpía de formación de la molécula a partir de los átomos explica la gran estabilidad de la molécula de oxígeno $\Delta H = -496 \text{ kJ mol}^{-1}$, la disociación térmica de la molécula requiere, por tanto, temperaturas muy elevadas, cerca de $4.000 \text{ }^\circ\text{C}$ para que la disociación rebase el 50%¹²³.

La molécula de oxígeno puede tomar un electrón, que se sitúa en uno de los orbitales antienlazantes π^* , dando origen al ión, no radical, superóxido. Para que la molécula de oxígeno incorpore dos electrones, se requiere previamente una inversión de espín de uno de los dos electrones situados en los orbitales π^* , lo cual determina que la incorporación de electrones se realice de uno en uno, tal y como se recoge en la figura 11.

Figura 11: Incorporación de electrones en la molécula de oxígeno.



Los radicales libres de oxígeno son moléculas que tienen uno o varios electrones desapareados en su estructura y han sido ampliamente implicados en la patogenia de la lesión por isquemia-reperfusión¹²⁴. Por ser moléculas inestables, tienden a producir reacciones en cadena hasta generar compuestos más estables.

Los radicales libres de oxígeno (RLO) se producen de forma fisiológica en el organismo humano en diferentes localizaciones: como componentes del sistema de transporte electrónico mitocondrial, en el retículo endoplásmico, durante la síntesis de prostaglandinas y sistemas de las lipoxigenasas. De ello se deduce la gran cantidad de relaciones que los RLO pueden tener con numerosas situaciones de homeostasis intra y extracelular¹²⁵.

En situaciones patológicas de reperfusión, tras una disminución o abolición del flujo sanguíneo, las fuentes de RLO más importantes son los siguientes sistemas enzimáticos: xantina oxidasa, NADPH-oxidasa de los neutrófilos y la oxidasa de las catecolaminas, así como la lipoperoxidación, y la síntesis de las prostaglandinas.

1A.1.8.1 El complejo enzimático xantina oxidasa

En el hígado ha sido identificado como una deshidrogenasa tipo D (xantina deshidrogenasa tipo D), dependiente de NAD⁺ y una oxidasa dependiente de O₂ (xantina oxidasa tipo O). La oxidación de la deshidrogenasa tipo D es estimulada por NAD⁺ con formación de NADP, mientras que la de la deshidrogenasa tipo O no modifica su actividad en presencia del NAD⁺¹²⁶. La xantina oxidasa es un complejo de molibdoflavoproteína asumiendo que es una enzima encargada del catabolismo de las purinas en muchos tejidos, y que provoca la oxidación de hipoxantina a xantina y ácido úrico, con la generación del radical superóxido (O₂^{·-})¹¹.

En condiciones normales, sin mediar un proceso de isquemia-reperfusión, cerca del 98% de la reducción del oxígeno es catalizado por el complejo citocromo C oxidasa en la mitocondria, produciendo H_2O_2 , sin la detección de formas intermedias de oxígeno reducidas. Según el número de electrones que se reduzcan en el oxígeno molecular, uno, dos o tres, se producen radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) peróxido de hidrógeno (H_2O_2), o radical hidroxilo (OH^{\cdot}), respectivamente. El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es citotóxico debido a su capacidad oxidativa, siendo utilizado habitualmente como antiséptico. El radical hidroxilo (OH^{\cdot}) es extremadamente reactivo e inestable, y un potente oxidante de proteínas, lípidos y ADN. Desde un punto de vista fisiopatológico provoca un gran daño oxidativo no específico, además de iniciar reacciones de formación de radicales libres. En cuanto al radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), es una molécula químicamente buena reductora y moderadamente oxidativa, que también puede iniciar reacción de radical libre. Puede ser citotóxico en gran número de circunstancias, como, daño por radiaciones, inflamación mediada por células fagocíticas y lesión por isquemia¹¹⁷. Así mismo, también se ha estudiado qué células dentro de los tejidos son las que lo producen, observándose que los neutrófilos y las células de Kupffer pueden generarlo, no sólo en situaciones de isquemia caliente, sino también durante la preservación fría¹²⁷.

En el proceso de isquemia-reperfusión, durante el período de revascularización, la enzima xantina oxidasa es la mayor fuente de radicales superóxido, los cuales se forman a partir de hipoxantina, acumulada por la degradación de las moléculas energéticas durante el período de isquemia¹²⁸. La xantina deshidrogenasa, que es como se encuentra la enzima en los tejidos no lesionados, pasa a xantina oxidasa por intervención de una proteasas dependiente de Ca^{2+} , durante el período de isquemia, la cual, a su vez, en presencia de oxígeno durante la perfusión, transforma la hipoxantina en peróxido de hidrógeno y ácido úrico¹¹.

Se han descrito dos formas de transformar xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa: una forma irreversible, que sucede en la mayoría de los tejidos, por acción proteolítica existente durante la isquemia, y otra forma de conversión reversible, que se halla precedida por la disminución de glutatión durante la isquemia. Secuencialmente primero sucede la conversión reversible y con posterioridad la irreversible¹¹.

La administración de anticuerpos frente a xantina oxidasa ha facilitado que se pudiese crear un mapa de su localización, detectándose su presencia en las células endoteliales de muchos tejidos, entre ellos hígado, corazón, pulmón y riñón, si bien no se ha detectado en las células epiteliales de estos órganos, así como tampoco en los leucocitos, linfocitos, macrófagos ni eritrocitos^{129,130}.

Actualmente se discute si la transformación de xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa se produce durante el período de isquemia hepática o en los primeros momentos de la reperfusión. Se ha observado que los valores de hipoxantina y xantina aumentan progresivamente con el mayor tiempo de isquemia, mientras que la cantidad de enzima xantina deshidrogenasa más xantina oxidasa permanece constante durante 90 y 120 min de isquemia y en la reperfusión. Otros estudios con inhibidores de la xantina oxidasa, como el alopurinol, han demostrado que el estado oxidante durante la reperfusión no es debido únicamente a los radicales superóxido¹³¹. Por otro lado, diversos estudios con técnicas de quimioluminiscencia han demostrado la producción de radicales libres de oxígeno durante la isquemia-reperfusión en cultivos celulares de hepatocitos y de células endoteliales¹³².

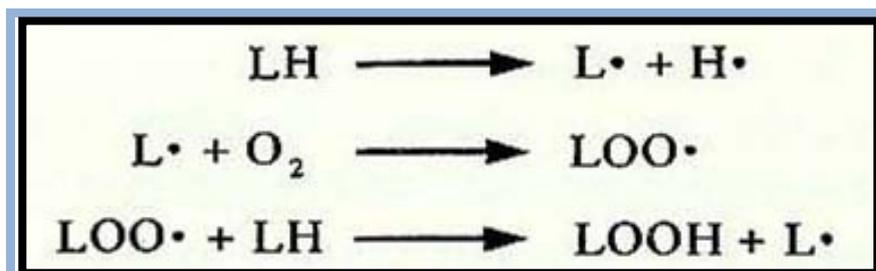
La influencia de los radicales libres de oxígeno (RLO) en la lesión por isquemia-reperfusión (I-R) hepática ha quedado patente en diferentes estudios¹³¹. La administración de barredores (*scavengers*) de los radicales libres de oxígeno (RLO) en diferentes estudios experimentales en perros¹³², y en modelos de

isquemia caliente hepática en ratas¹³³, han demostrado su efecto protector. En un modelo de isquemia intestinal en gatos se observó una disminución de la lesión hepática y un aumento de la permeabilidad vascular con la administración de inhibidores de la xantina oxidasa, comprobándose además que esta enzima es la mayor fuente de radicales libres en el intestino delgado¹³⁴.

Un marcador de la lesión en la célula endotelial por radicales libres de oxígeno (RLO) es la concentración de la enzima fosforilasa y de los nucleótidos purínicos, que se encuentran habitualmente en el citoplasma de la célula endotelial y de la célula de Kupffer. Se ha demostrado que su concentración aumenta con la isquemia y disminuye durante la reperfusión¹³⁵.

1.A.1.8.2 Lipoperoxidación

Otro papel importante de los radicales libres de oxígeno generados durante la reperfusión es el de iniciar el proceso de la peroxidación lipídica (figura 12) de las membranas celulares, con la consiguiente liberación de sustancias que atraen, activan y promueven la adherencia de neutrófilos polimorfonucleares al endotelio microvascular, aumentando posteriormente la lesión. Los neutrófilos activados pueden producir a su vez radicales libres de oxígeno, aumentando en sangre los parámetros de lipoperoxidación como el malondialdehído^{136,137,138}.

Figura 12: Esquema peroxidación lipídica**INICIACIÓN LIPOPEROXIDACIÓN**

En estudios experimentales de isquemia fría se ha observado que, en ausencia de las células de Kupffer, se produce una disminución en la producción del radical superóxido y liberación del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), con una disminución en la acumulación de leucocitos polimorfonucleares y menor grado de lesión celular¹²⁵.

Los eliminadores (*scavengers*) de los radicales libres de oxígeno (RLO) no sólo disminuyen la producción de hidrolipoperóxidos, sino también la producción de tromboxano A₂, no modificándose la producción de prostaciclina. Por tanto, posibilitan un posible papel de las prostaglandinas en la lesión por isquemia-reperfusión⁴³. También se ha demostrado que la administración de prostaglandina E1 (PGE₁), en el líquido de preservación o en el inmediato postoperatorio, disminuye la producción del radical superóxido y mejora la preservación del injerto y la funcionalidad hepática¹³⁹. Por otro lado, la administración de sustancias que aumentan la producción de las prostaglandinas puede disminuir la lesión por isquemia-reperfusión, ya que aumentan los nucleótidos de alta energía, como el ATP o ADP¹⁴⁰.

Los radicales libres de oxígeno (RLO) generan la peroxidación de metabolitos, con lo que el estudio de estos metabolitos y de sus derivados se considera una forma indirecta de valorar la función de los RLO. El estado antioxidante del organismo se modifica por multitud de causas, entre ellas la lesión por isquemia-reperfusión⁷. Estos productos de la lipoperoxidación desempeñan un papel importante en la lesión oxidativa por generar ella misma reacciones radicalarias. Algunos de sus productos de degradación son tóxicos por sí mismos (aldehídos) y generan un aumento de la reducción del sistema de desintoxicación glutatión-dependiente y, por tanto, disminuyen las defensas celulares para detoxificar otras sustancias. Se ha demostrado que la lipoperoxidación de la membrana celular generada por los radicales libres de oxígeno se produce en mayor grado en las células no parenquimatosas que en los hepatocitos²⁰.

A.I.1.9. Participación del óxido nítrico (NO)

Un mediador que se ha considerado de suma importancia en la patogenia de la lesión por isquemia-reperfusión es el óxido nítrico (NO) o factor de relajación endotelial. Esta molécula se forma a partir de L-arginina mediante la acción de la enzima óxido nítrico sintetasa, la cual es dependiente de NADPH, calcio y calmodulina, inhibiéndose por análogos de arginina. El NO difunde al espacio muscular liso vascular adyacente, donde se une a la enzima guanilato-ciclasa provocando la relajación del músculo liso (figura 13 y 14). Tiene una vida media muy corta, de segundos, lo que dificulta tanto su estudio, como su determinación analítica^{14,141}. En el organismo humano se produce en arterias y venas, contribuyendo a la modulación del flujo sanguíneo local. En el espacio intravascular inhibe la adhesión y agregación plaquetaria, lo que le confiere propiedades útiles para su aplicación clínica¹⁴².

De la enzima óxido nítrico sintetasa se han determinado tres formas diferentes: una de ellas inducible y calcio dependiente, que se expresa en

condiciones patológicas, y dos isoformas de la enzima constituyente, que son las encargadas de provocar sus efectos en condiciones fisiológicas. Su inhibición provoca un importante descenso de la microcirculación hepática, mientras que su estímulo induce un aumento del flujo microvascular¹⁴³. Su síntesis se regula por la concentración de glutatión, importante cofactor para gran número de sistemas enzimáticos, entre los que se encuentra la óxido nítrico sintetasa inducible¹⁴⁴.

La acción relajante del óxido nítrico se prolonga por la administración de la enzima superóxido dismutasa, lo que demuestra que su acción se encuentra modulada por los radicales libres de oxígeno; siendo su acción inhibida por radicales superóxido ($O_2^{\cdot -}$), e hidroxilo (OH^{\cdot})^{145,146,147,148}.

Figura 13: Esquema de la síntesis de óxido nítrico

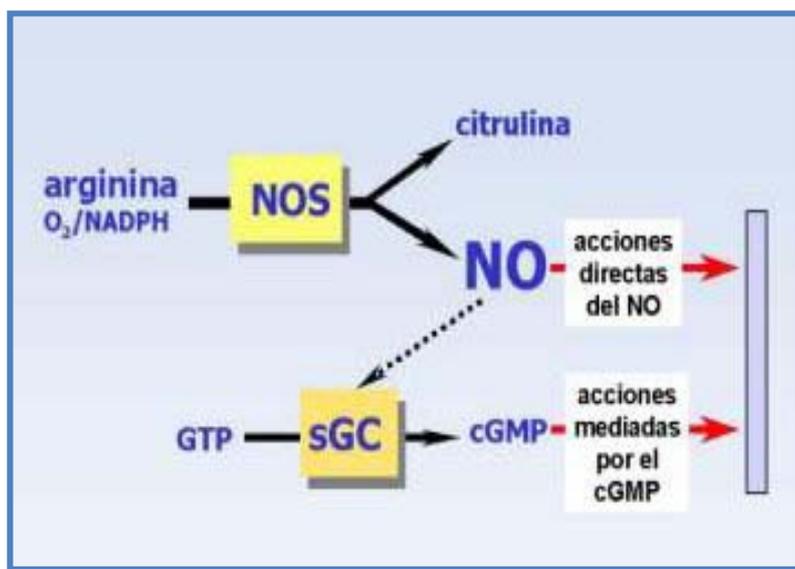
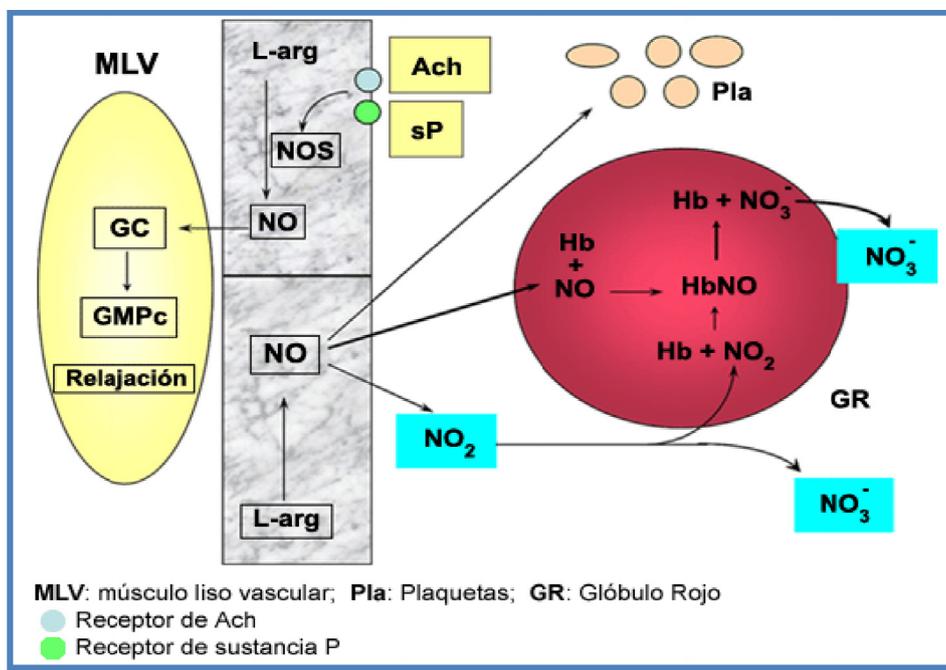


Figura 14: Fusión del óxido nítrico (NO) generado y su metabolización.



En el hígado se ha observado que el NO puede ejercer tanto acciones pro-oxidantes como antioxidantes, siendo considerado por algunos autores como un parámetro de seguimiento de algunas enfermedades hepáticas¹⁴⁵. En estudios *in vitro* actúa como antioxidante, evitando el efecto oxidativo mediado por el hierro. En la lesión por reperusión se ha observado que posee un efecto favorable sobre la microcirculación disminuyendo la extensión de la necrosis hepática. Si se administra antes de la realización de la isquemia hepática, disminuye la lesión por isquemia-reperusión^{15, 146-148}.

I.A.2. AGENTES ANTIOXIDANTES EN EL PROCESO DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN EL TRASPLANTE ORTOTÓPICO HEPÁTICO

Los antioxidantes son agentes endógenos o exógenos que pueden prevenir la acción de los radicales libres de oxígeno^{146,149,150} y, por tanto, disminuir la lesión mediada por ellos. Los antioxidantes pueden actuar bien eliminando directamente los radicales libres de oxígeno, en cuyo caso se les denomina barredores o *scavengers*, o bien bloqueando la generación de éstos o sus efectos deletéreos¹⁵¹⁻¹⁵⁹.

Existen diferentes clasificaciones de los antioxidantes en la bibliografía. En la presente Tesis Doctoral se ha utilizado como criterio de clasificación el modo de acción de las moléculas antioxidantes. Así pues, los fármacos con capacidad antioxidante se pueden dividir en cinco grupos fundamentales, tal y como se recogen en la tabla 1¹⁵¹:

1. Eliminadores o *scavengers* de los radicales libres de oxígeno (RLO).
2. Inhibidores de la producción de radicales libres de oxígeno.
3. Inhibidores de los neutrófilos
4. Inhibidores de la peroxidación.
5. Condicionantes de la situación oxidativa y energética preisquémica.

En la literatura científica se han descrito numerosas sustancias con efectos antioxidantes y que son eficaces para la prevención de la lesión por isquemia-reperfusión. Gran parte de las mismas han demostrado su efecto protector en diferentes estudios experimentales de isquemia-reperfusión hepática^{135,155-157}. A continuación, se exponen en profundidad los mecanismos de acción de los diferentes fármacos que han sido reconocidos como antioxidantes bioquímicos y protectores sobre la función hepática¹⁴⁶.

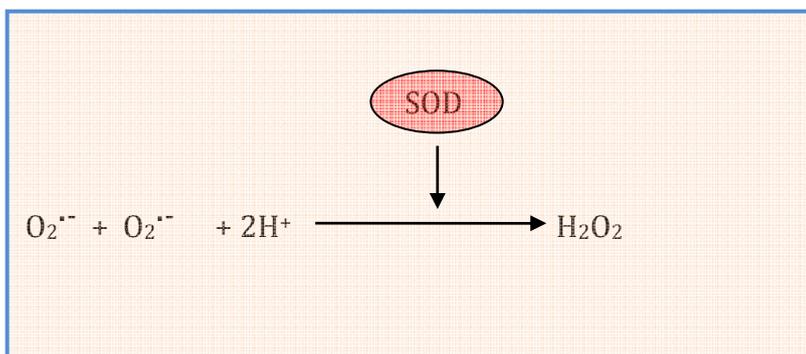
Tabla 1: Clasificación de fármacos con capacidad antioxidante.

Modo de acción	Agente	Nivel de acción
Scavengers de los radicales libres	Superoxido dismutasa , Catalasa, Manitol, Albumina, Nafazatron, Histidina, Melatonina.	Eliminan los distintos radicales libres oxigeno-derivados
Inhibidores de la producción de radicales libres	Alopurinol , Oxipurinol, Acido fólico, Desferroxiamina, Ceruloplamina.	Inhiben los distintos sistemas enzimáticos productores de radicales libres
Inhibidores de los neutrófilos	Anticuerpos monoclonales contra CD11/CD18 Antagonistas del PAP Antiproteasas	Modulan la producción del radical superóxido y disminuyen la adhesión de las moléculas a su superficie
Inhibidores de la lipoperoxidación	Vitamina E, Propanolol, Captopril, Bloqueantes de los canales de calcio, Nafazatron.	Disminuyen la lipoperoxidación de las membranas celulares
Condiciones antes de la preisquemia	N-acetilcisteina, Betsein, Oltipraz, Glutation, Adenosina	Aumentan la actividad antioxidante endógena

I.A.2.1 Superóxido dismutasa (SOD)

Es la enzima o *scavenger* de los radicales superóxido más conocido. En el metabolismo hepático, de forma fisiológica, su acción es la de formar peróxido de hidrogeno (H_2O_2) a partir del radical superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), en una reacción conocida como de dismutación, (figura 15).

Figura 15: Reacción de dismutación del radical superóxido catalizada por la enzima superóxido dismutasa (SOD).



Su administración de forma exógena tiene la limitación de su corta vida media, aunque se dispone de formas comercializadas que alcanzan una vida media de hasta 4-6 horas¹⁴.

La administración de SOD mejora la lesión por isquemia-reperfusión en diferentes modelos experimentales¹⁵⁷. Así como se conoce un aumento de la producción de bilis y disminución de transaminasas¹⁵⁸. Esta mejoría es mayor cuando se administra de forma previa a la isquemia, ya que disminuye el grado de necrosis anatomopatológica¹⁴.

Durante la isquemia hepática disminuyen las concentraciones de SOD junto al incremento de las concentraciones de hipoxantina y xantina, mientras que en la post-isquemia predomina el descenso de las concentraciones de ATP. Esta situación explica que la administración exógena de SOD antes de la isquemia mejore la funcionalidad hepática¹⁶⁰. Se ha demostrado que la administración de SOD también disminuye la formación de radicales libres de oxígeno (RLO) durante la reperfusión y, por tanto, mejora la lesión por reperfusión. Por otro lado, en modelos de hepatectomía parcial en ratas, su administración disminuye la lipoperoxidación y favorece la regeneración hepática¹⁷.

I.A.2.2 Alopurinol

Se trata de un inhibidor de la enzima xantina oxidasa, ampliamente usado en la clínica para el tratamiento de la hiperuricemia. Ejerce una acción inhibidora de la producción de radicales libres al impedir el paso de hipoxantina a xantina y radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$)^{161,162}.

En el hígado se ha observado que, durante la isquemia-reperfusión, el alopurinol, además de su acción inhibidora sobre los radicales libres de oxígeno (RLO), produce un aumento en la síntesis de proteínas sin alterar la concentración de los nucleótidos energéticos (ATP,ADP)¹⁶³⁻¹⁶⁶. Tampoco interfiere con los valores hepáticos de glutatión durante la reperfusión.

Se ha comprobado en un modelo de isquemia hepática en ratas^{167,168} que el alopurinol disminuye en mayor grado los efectos de la isquemia caliente hepática cuando se administra antes de la isquemia, independientemente de la dosis o vía de administración utilizada, necesitándose al menos dos dosis en un período de 24 horas para que pueda ejercer su acción inhibitoria sobre la enzima xantina oxidasa¹⁶⁹.

Los estudios en modelos de isquemia caliente hepática demuestran que mejora la producción de ATP y de bilis, por medio de un efecto *scavenger* directo, o bien por una resíntesis del ATP, a partir de la hipoxantina acumulada durante la isquemia¹⁶⁷.

El efecto beneficioso del alopurinol en la isquemia-reperfusión hepática, mediado por los radicales libres de oxígeno (RLO), también ha quedado demostrado por técnicas de quimioluminiscencia¹⁶⁹.

I.A.2.3 Vitamina E

La vitamina E o α -tocoferol forma parte del grupo de las vitaminas liposolubles y se la considera la vitamina más antioxidante de las membranas celulares¹⁷⁰⁻¹⁷³.

De las diferentes formas bioquímicas de los tocoferoles, el que presenta mayor número de grupos metilados en su estructura, es el α -tocoferol, el más activo y del que existen siete isómeros. El α -tocoferol es el que presenta un 100% de actividad y es transportado en el plasma por lipoproteínas de bajo peso molecular, alcanzando una concentración en tejido hepático humano de 13 $\mu\text{g/g}$ de peso fresco.

Debido a la gran lipofilia de la vitamina E y, por tanto, a la imposibilidad de su administración intravenosa, se han desarrollado análogos de la misma, como el Trolox[®], más hidrosoluble, que pueden administrarse por vía intramuscular o intravenosa¹⁷⁴⁻¹⁷⁶.

La vitamina E es uno de los primeros compuestos que se utilizó experimentalmente para prevenir la lesión en la isquemia-reperfusión hepática.

En estudios de isquemia caliente hepática se ha demostrado que produce síntesis “de novo” de ATP, una disminución en la producción de los lipoperóxidos y un aumento del glutatión reducido durante la reperfusión, aminorando de esta forma la lesión por isquemia-reperfusión (I-R) ¹⁷⁴.

I.A.2.4 Captopril

Los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina I, en angiotensina II a nivel pulmonar (IECAs) son fármacos ampliamente estudiados, y utilizados en la práctica clínica diaria, como antihipertensivos. El captopril es un IECA dotado de un grupo sulfhidrilo (-SH) en su estructura, habiéndose demostrado que aumenta la producción de óxido nítrico por parte de la célula endotelial en situación de estrés¹⁷⁷⁻¹⁸¹. Además, aumenta las defensas antioxidantes en diferentes tejidos y órganos, como el corazón, la médula renal e hígado¹⁸²⁻¹⁸⁴.

El captopril es, de todos los IECAs, el que presenta una mayor actividad antioxidante, siendo dosis-dependiente¹⁸⁵. Además, posee un efecto eliminador o *scavenger* de los radicales libres derivados de oxígeno, por la presencia en su estructura de un grupo sulfhidrilo (-SH) ^{186,187}.

Los estudios experimentales sobre isquemia-reperfusión hepática han demostrado que el captopril aumenta las actividades enzimáticas superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPX) hepática. Este aumento de la actividad enzimática podría deberse a un efecto directo sobre la síntesis de estas enzimas, o bien tratarse de un efecto secundario de la acción metabólica de los IECAs. Por otra parte, la actividad superóxido dismutasa (SOD) humana está regulada por péptidos de bajo peso molecular, considerándose al captopril un análogo de éstos¹⁸⁸.

Durante la isquemia-reperfusión hepática, se produce un aumento de los derivados del ácido araquidónico, la prostaglandina E y la endotelina-1, compuestos como los leucotrienos (figura 5). Actualmente se conoce que los leucotrienos están implicados en la patogenia de la lesión por isquemia-reperfusión hepática. Por tanto, se aprecia además del efecto sobre los radicales libres de oxígeno (RLO) que también tiene implicaciones en otros mecanismos patogénicos de la lesión por isquemia-reperfusión¹⁸⁸

I.A.2.5 Propranolol

El propranolol es un fármaco β -bloqueante no selectivo, ampliamente utilizado en la práctica clínica diaria: en cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, temblor esencial, ansiedad generalizada, hipertiroidismo etc., que actúa estabilizando la membrana celular^{189,190}.

El posible efecto antioxidante de los β -bloqueantes ha sido considerado desde hace años, aunque son limitados los estudios sobre el mismo^{191,192}.

No existen trabajos sobre el posible efecto del propranolol en la isquemia-reperfusión hepática, pero se ha descrito la mejoría en la función cardiaca¹⁸⁹.

I.A.2.6 N-acetilcisteína (NAC)

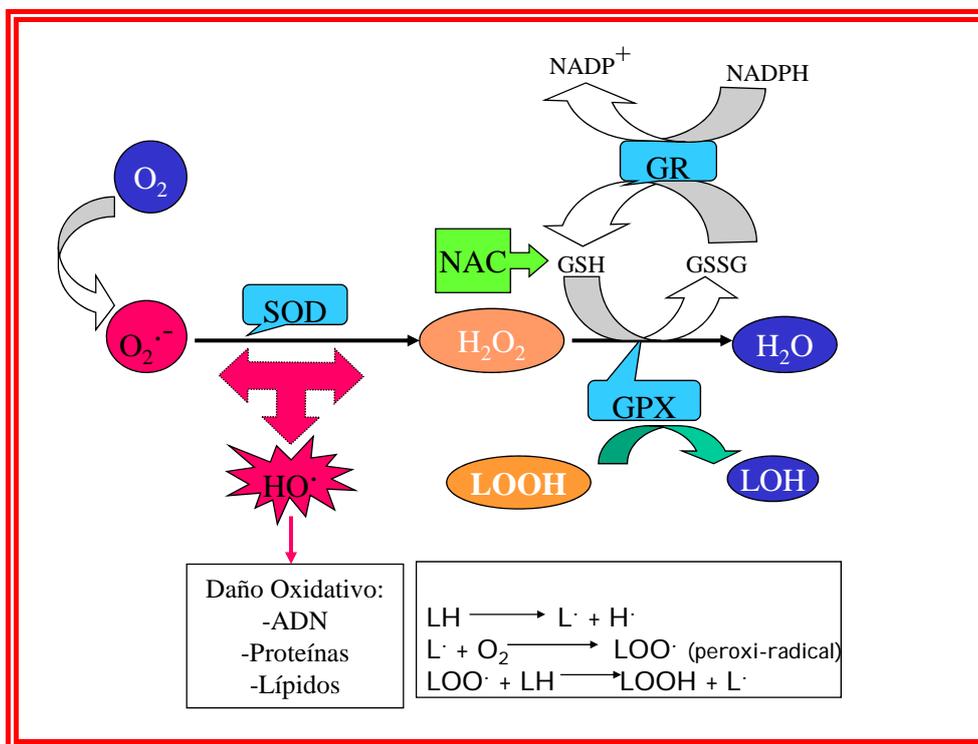
La N-acetilcisteína es un derivado tiólico, fundamental para la síntesis de glutatión en numerosos tejidos. Se ha demostrado que en concentraciones elevadas protege a las células del daño oxidativo mediante dos mecanismos: *a)* por su efecto antioxidante directo neutralizando el H_2O_2 , y *b)* aumentando las reservas citoplasmáticas de glutatión. También se ha sugerido que puede proteger al óxido nítrico (NO) de los procesos de oxidación. Se conoce el efecto protector de la NAC en situaciones de fallo hepático fulminante¹⁹², y se ha sugerido su efecto protector

hepático en el modelo de isquemia-reperfusión. En patología renal se han realizado algunos trabajos¹⁹³ y también, se ha postulado su posible uso clínico en cirugía hepática y durante el trasplante hepático, si bien los resultados beneficiosos todavía no han podido ser demostrados de forma concluyente¹⁹⁴.

El efecto fisiológico potencialmente beneficioso que pueden tener estos barredores de RLO sobre el hígado, sometido a una isquemia-reperfusión controlada, ha sido evidenciado en estudios experimentales^{131,132}. El efecto protector bioquímico está demostrado desde hace tiempo¹⁹⁴⁻⁹⁸, Si bien queda por demostrar, de cara a la aplicabilidad clínica, la mejoría en la función, ya que no siempre existe una correlación entre el efecto bioquímico y la mejoría funcional. Los resultados muestran que, a pesar de que todos estos barredores o *scavengers* tienen efectos bioquímicos, sólo parte de ellos mejoran la microcirculación hepática lo suficiente para encontrar un claro efecto beneficioso fisiológico¹⁹¹. De estos barredores sólo muestra un claro efecto beneficioso sobre la microcirculación hepática durante la reperfusión, la SOD o el α -tocoferol. La función hepática sólo mejoró significativamente con la SOD. Estos resultados ponen a debate el efecto beneficioso funcional de estos *scavengers* y constituyen un ejemplo claro de la necesidad de continuar con estudios en esta misma línea.

En la figura 16 se presenta un esquema resumido de la bioquímica de participación de las enzimas antioxidantes en la eliminación de radicales libres de oxígeno o hidroperóxidos lipídicos, así como la actuación de moléculas como N-acetilcisteína.

Figura 16: Enzimas antioxidantes. SOD: superóxido dismutasa; GPX: glutathion peroxidasa; GR: glutathion reductasa; GSH: glutathion reducido; GSSG: glutathion oxidado; NAC: N-acetilcisteína; O₂⁻: radical superóxido; OH·: radical hidroxilo. Formación de lipoperóxidos.



I.B. SINDROME POSTREPERFUSIÓN

I.B.1 Definición del Síndrome Post-Reperfusión (SPR)

En 1987, el grupo de Pittsburg (USA), pionero en trasplante hepático, definió el síndrome postreperfusión (SPR) en el trasplante ortotópico de hígado (TOH) como la caída de la presión arterial media (PAm) superior al 30% de la basal, que dura más de un minuto y se produce en los primeros 5 minutos de la reperfusión¹⁹⁹. Con ello, se trataba de cuantificar la profundidad y duración del cuadro hemodinámico más característico del TOH y que se manifiesta fundamentalmente, por la disminución de la frecuencia cardíaca (FC), de la PAm y de las resistencias vasculares sistémicas (RVS). El SPR se presentó en el 30% de los pacientes sometidos a trasplante hepático^{200,201}.

I.B.2 Génesis

El SPR se ha vinculado tradicionalmente, con cinco factores: el factor cardíaco, el factor circulatorio, el factor metabólico, el factor reflejo y el factor quirúrgico^{202,203}.

I.B.2.1 El factor cardíaco en el Síndrome Post-Reperfusión

Consistente en un cuadro de disfunción ventricular transitorio de origen diverso. En el estudio de Aggarwal y cols.¹⁹⁹, los pacientes con SPR no presentaron cambios en el gasto cardíaco (GC) durante la reperfusión, mientras que en los demás pacientes, éste aumentó de manera significativa. Se ha comprobado también que, en los pacientes que experimentan el SPR, hay un descenso más acusado de las resistencias vasculares sistémicas (RVS)²⁰⁴. Al valorar la reperfusión con ecocardiograma transesofágico (ETE), se ha observado la sobredistensión del ventrículo derecho, que puede deberse al exceso de volumen, a la disfunción diastólica ventricular, o bien a la entrada de aire en las cavidades

cardíacas procedente de los vasos hepáticos o del injerto²⁰⁵. Todos estos fenómenos podrían explicar el comportamiento hemodinámico de los pacientes con SPR, si bien, la existencia de aire intrahepático del injerto, determinado por resonancia magnética nuclear no ha mostrado correlación con la clínica de embolismo pulmonar durante la reperfusión²⁰⁶.

El aumento de las presiones de llenado cardíacas ha reforzado la hipótesis de que en la reperfusión, existe disfunción ventricular derecha (VD) o izquierda (VI). El fracaso agudo del ventrículo derecho (VD) estaría provocado por el aumento brusco de la postcarga como consecuencia de embolismos pulmonares, de aire o trombos, e hipertensión pulmonar²⁰⁷. Sin embargo, se ha demostrado que la función del VD es rigurosamente normal durante la reperfusión en pacientes con SPR^{208,209,210}. Simultáneamente, la presencia de aire en cavidades cardíacas asociada al SPR es anecdótica

Estrim y cols. en el año 1989²¹¹ argumentaron la existencia de disfunción del ventrículo izquierdo (VI) basándose en el estudio de la función ventricular mediante el principio de Frank-Starling, en el cual la presión capilar pulmonar expresa la precarga. Si bien este supuesto queda invalidado cuando está alterada la distensibilidad ventricular. Por el contrario, estudios posteriores observaron con ecocardiografía transesofágica (ETE) que, en los pacientes con SPR, la contractilidad ventricular es excelente²¹¹.

I.B.2.2. El factor circulatorio en el Síndrome Post-Reperusión

Consistente en un cuadro de hipotensión como consecuencia de una vasodilatación extrema, de origen diverso. El máximo descenso de la PAm y de las RVS coincide con el despinzamiento de la vena porta^{202,203, 212-214} por lo que cabe la posibilidad de que la reperusión sea el punto de máxima expresión de una hiperemia generalizada del área esplácnica, que persiste después del TOH, manteniendo un patrón hemodinámico típico²¹⁵⁻²¹⁹. Este fenómeno puede verse acentuado por el uso de una presión positiva al final de la espiración superior a 5 mmHg.

Durante la reperusión convergen el aumento de la temperatura del sinusoides hepático, que asciende súbitamente de 4°C a 35°C, la presencia en el endotelio vascular de cantidades anormales de O₂, CO₂, H⁺, lactato, potasio, adenosina, calcio, sodio, magnesio etc., junto con la denervación simpática del territorio hepatoesplácnico; todo ello conduciría a la pérdida aguda del tono vascular, propia de la hiperemia reactiva hepática²⁰².

I.B.2.3. El factor metabólico en el Síndrome Post-Reperusión

Consistente en un súbito aflujo de sangre fría, rica en hidrogeniones, en potasio y en otras sustancias procedentes del área esplácnica, el cual sería capaz de inducir una depresión miocárdica grave, aunque breve, similar a la "cardioplejia". Se han relacionado los cambios del potasio (K⁺) y la temperatura²²⁰ con la frecuencia cardíaca (FC)²²⁰, pero no siempre con la PAm²²¹. La hipocalcemia iónica produce depresión cardiovascular por la acción quelante del citrato, que conserva la sangre transfundida²²²⁻²²⁵. Podemos encontrar, también, hipomagnesemia iónica durante la reperusión, aunque no se la ha podido relacionar con la aparición de disritmias^{226,227}. Otras sustancias investigadas han sido: la prostaciclina y el tromboxano²²⁹, las endotoxinas²³⁰, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)²³¹, el

péptido intestinal vasoactivo²³², el factor natriurético humano²³³, el óxido nítrico²³⁴ y las sustancias antioxidantes^{235,236}. Si bien, aunque muchas de ellas varían su concentración plasmática durante la reperfusión, no ha podido establecerse correlación alguna con el SPR.

Otro bloque de investigaciones se ha dirigido hacia el sistema inmunitario del paciente. Durante la reperfusión, se produce un incremento simultáneo de bradiquinina plasmática, que es un potente vasodilatador, y de kaliceína, probablemente debido a la activación del sistema de contacto de los neutrófilos en el endotelio de los sinusoides dañados durante la preservación²³⁷. También se ha relacionado la anafilotoxina C3a con la hipotensión profunda, si bien, en ese estudio, el porcentaje de pacientes con SPR fue superior al esperado, lo que dificulta su interpretación²³⁸. Por último, cabe considerar que el paciente candidato a trasplante hepático tiene un déficit nutricional que repercute directamente sobre la lipídoperoxidación y es, por tanto, susceptible al estrés producido por los mecanismos oxidativos²³⁹.

I.B.2.4. El factor reflejo en el Síndrome Post-Reperfusión

El factor reflejo defiende la teoría de que el SPR es desencadenado por un reflejo cardiopulmonar (reflejo de Bezold-Jarisch) producido por la llegada al corazón de la primera sangre que baña al injerto hepático al ser reperfundido. El reflejo puede repetirse experimentalmente al inyectar despolarizantes químicos, como el potasio, directamente en la aurícula derecha²¹¹. No obstante, conviene no olvidar el reflejo de Bainbridge, que tiene un efecto exactamente contrario: aumenta la frecuencia cardíaca (FC) cuando lo hace el retorno venoso y contrarrestaría al primer reflejo. Además, cuando se provoca el reflejo de Bezold-Jarisch, la FC y la presión arterial media (PAm) descienden en la misma proporción²⁴⁰, lo que no ocurre durante el SPR. Adicionalmente, al administrar atropina se evita el descenso de la FC pero no de la PAm²⁴¹. Reforzando esta misma

opinión, el SPR se manifiesta en un mayor porcentaje de pacientes cuando, al reperfundir el injerto hepático se mantiene el pinzamiento de la vena cava inferior, en lugar de despinzar la vena cava seguida de la vena porta, como es habitual; ello indica que el incremento súbito de la precarga no justifica, por sí solo, el SPR²⁴².

I.B.2.5. El factor quirúrgico en el Síndrome Post-Reperusión

Se ha considerado que la derivación de la sangre del territorio portal al sistémico, durante la fase anhepática, al mantener la estabilidad hemodinámica podría evitar el SPR. Sin embargo la descripción del SPR¹⁹⁹ se realizó, precisamente, en pacientes a quienes se les había practicado sistemáticamente la derivación veno-venosa externa fémoro-porto-axilar (DVV). En consecuencia, la DVV no protege del SPR²⁴³ e, incluso, parece facilitararlo²⁴⁴. Por otra parte el uso de la derivación portosistémica interna permite mejorar la hemodinámica en fase anhepática, pero no se ha evaluado si protege del SPR^{245,246}. Finalmente, la técnica de preservación de la vena cava inferior tampoco evita el SPR²⁴⁷, y cuando se asocia con la derivación venosa externa del territorio portal puede favorecerlo²⁴⁸.

Existe cierta controversia respecto a la sangre desaturada procedente del territorio portal durante la reperusión. Riaño y cols. en el año 1991²⁴⁹, observaron en pacientes sin DVV, un descenso de la saturación venosa mixta al despinzar la vena porta; por el contrario, Jagan y cols. en el año 1992²⁴³ detectaron un descenso de la saturación venosa mixta en los pacientes que se usó la DVV, mientras que aumentaba en los pacientes en quienes no fue utilizada. Los diversos factores que afectan a la saturación venosa mixta durante la reperusión podrían explicar resultados tan diversos convirtiéndola en un parámetro limitado para valorar el SPR.

I.B.3. Predicción del Síndrome Post-reperusión

Los pacientes con hepatopatía crónica avanzada incluidos en un programa de trasplante hepático representan, en sí mismos, un grupo homogéneo, pues todos padecen una insuficiencia hepática terminal, a veces con etiología común y complicaciones por su cirrosis hepática (hemorragia digestiva, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatopulmonar, hipertensión pulmonar, desnutrición, insuficiencia renal etc.) aunque sujeto a variabilidad interindividual y también en ocasiones patologías concomitantes distintas, que pudieran dificultar la interpretación de los estudios cuando se analizan aspectos del proceso que pueden influir sobre la evolución intra y postoperatoria. En este sentido, la existencia de ascitis refractaria se acompaña de un déficit importante de agua corporal, principalmente intracelular, que repercute en la tolerancia hemodinámica a los cambios que se producen durante la reperusión del injerto^{250,251}. Los pacientes con peor estado clínico pretrasplante, así como aquellos con valores de sodio plasmático por debajo del rango inferior de la normalidad, presentan una incidencia claramente superior de SPR²⁵². Por otra parte, aunque el patrón hemodinámico que predice la tolerancia al pinzamiento de la vena cava está establecido, así como la influencia del líquido de preservación²⁵³ no existe evidencia de ninguno que prediga el SPR.

Las condiciones de preservación del injerto pueden influir en la aparición del SPR. La duración de la isquemia fría, especialmente cuando supera las 12 horas, puede producir la disfunción de injerto ya desde el inicio de la reperusión²⁵⁴⁻²⁵⁶. En efecto, la solución de preservación de Wisconsin, que es la más empleada en la actualidad, proporciona mejor distensibilidad vascular, lo que facilitaría la hiperemia hepática²⁵⁷.

En el de estudio Chui y cols. del año 2000²⁵⁸, estos autores analizaron de forma retrospectiva 321 TOH, hallando un 12,8% de SPR. En los pacientes que desarrollan SPR, estos autores encuentran de forma significativa un tiempo mayor de isquemia fría, niveles séricos de potasio mayores en la reperfusión y mayor grado de esteatosis hepática. Por otro lado observan que en todos los casos de donantes subóptimos y tiempo de isquemia mayor de 6 horas se produjo SPR, viendo que los niveles de potasio sérico y Tª corporal son factores independientes²⁵⁸.

Ayanoglu y cols. (2003)²⁵⁹ estudiaron de forma retrospectiva 145 TOH, analizando 34 variables, estos autores encontraron una relación significativa de solo 4 variables con el SPR: mayores requerimientos de calcio, duración de la fase anhepática, mayor presión venosa central en la fase de disección y mayor diferencia de la frecuencia cardiaca entre la fase anhepática y la reperfusión. Por otro lado el SPR se presentó en un 48% de casos. Sin embargo no hallaron relación con la hipotermia, niveles de potasio, déficit de bases o duración de la isquemia fría²⁵⁹.

I.B.4 Prevención del Síndrome Post-reperfusión

En el trabajo de Webster y cols. del año 1994²⁶⁰, donde estos autores comparan la anestesia total intravenosa con Propofol, frente a la anestesia inhalatoria con Isoflurano, no hallando diferencias en la aparición de hipotensión durante la reperfusión, si bien el índice cardíaco se mantuvo en valores superiores en el grupo de pacientes anestesiados con Isoflurano. No obstante, previamente a la reperfusión y durante la misma, las presiones cardíacas de llenado eran diferentes, debido a una mayor precarga o a una menor distensibilidad ventricular en el grupo que recibió Isoflurano. En síntesis, estos autores concluyeron que no parece que la técnica anestésica practicada influya en la aparición del SPR²⁶⁰. Si

bien este hecho necesitaría confirmarse mediante la valoración del comportamiento cardíaco con ETE.

La evidencia de que los cambios bruscos de temperatura y la concentración plasmática de potasio se asocian con la aparición de bradicardia durante la reperfusión²⁶¹ obliga a tomar medidas preventivas que, si bien no impiden que surja el SPR, lo mitigan. El lavado del injerto con 1.000 ml de solución cristaloide logra perfundir eficazmente todas las áreas hepáticas. Otro procedimiento similar es perfundir con los primeros 500 mL de sangre portal, sin despinzar las venas suprahepáticas, dejándola fluir posteriormente por la anastomosis de la vena cava inferior. Una medida diferente consiste en la administración de bicarbonato sódico (1 meq/Kg), cloruro cálcico (0,5-1 g) e hiperventilación (aumento del volumen corriente en un 50%), 5 min antes de la reperfusión; sobre todo en el caso de fallo hepático fulminante con problemas de hipertensión craneal, con ello se consigue que el SPR sea menos profundo y prolongado, y se facilita la acción del tratamiento farmacológico^{262,263}. La administración de insulina también se ha mostrado efectiva en la reducción de las concentraciones plasmáticas de potasio, a pesar de la nula función hepática, lo cual confirma la captación extrahepática de potasio mediada por esta hormona^{264,265}. Este hecho puede ser aprovechado para controlar la súbita salida de potasio desde el injerto en situaciones en las que se sospeche una mala preservación o lavado del mismo^{266-269,270}. Ante la sospecha de hipomagnesemia, el tratamiento debería efectuarse tras el control de las concentraciones plasmáticas de magnesio iónico, de la misma manera que se efectúa la corrección de los déficits de potasio y calcio iónico. Finalmente, la administración previa de atropina previa a la reperfusión evita la bradicardia, pero no la hipotensión²⁷¹.

I.B.5. Tratamiento del Síndrome Postreperfusión

Una vez controlados preventivamente todos aquellos procesos del TOH que, en mayor o menor medida, facilitan el desarrollo del SPR, la atención debe dirigirse ahora a su tratamiento específico desde el punto de vista etiopatogénico, en aquellos casos en los que se presenta. La mayoría de autores recurre a bolos sucesivos de adrenalina (10-20 µg)²⁰⁰, mientras que otros autores usan fenilefrina²⁷².

I.B.6 Repercusiones del SPR en el pronóstico de los pacientes

El SPR tiene, habitualmente, un curso limitado a los primeros 15 min de la reperfusión. En los casos extremos, con hipoperfusión tisular manifiesta y descenso agudo de la saturación venosa mixta, puede asociarse a disritmias graves y disfunción ventricular. En una serie de 93 pacientes consecutivos, Kang y cols. en 1989 observaron un SPR grave en 9 pacientes; en tres de ellos se acompañó de graves disritmias y en uno de edema pulmonar agudo²⁵². A pesar de que, en la actualidad, ha disminuido espectacularmente la mortalidad intraoperatoria, el grupo de Pittsburg (USA)²⁶⁸ comprobó en el año 1992, en una serie de 690 pacientes adultos, una mortalidad intraoperatoria del 3%; si bien otros grupos la cifran en torno al 1%, dependiendo de la patología asociada⁵.

Durante el TOH, es posible alcanzar un estado hiperosmolar, acentuado con la transfusión masiva²⁷⁰ que, conjuntamente con episodios agudos intraperatorios de hipotensión, como el SPR, produce el 70% de las lesiones permanentes, no infecciosas, del sistema nervioso central en el paciente con trasplante hepático.

La severidad de la lesión hepática por isquemia-reperfusión está relacionada entre otros factores con la duración del procedimiento, episodios de hipotensión intraoperatoria y el grado de isquemia esplácnica.

En el estudio Nanashima y cols., del año 2002²⁷³, estos autores efectuaron un análisis retrospectivo de 93 pacientes receptores de TOH, analizando los factores que influyen en la producción del cuadro de no función primaria del injerto y de pobre función inicial, encontrando una prevalencia de SPR mayor en el grupo que desarrolla un cuadro de pobre función inicial del injerto. Así mismo hallaron que la hipercaliemia y la acidosis metabólica son significativamente mayores después de la reperfusión en este grupo, siendo factores asociados con el SPR. Estos autores concluyen que el SPR puede ser un factor para la producción del cuadro clínico de pobre función inicial del injerto hepático²⁷³.

En el estudio de Galán y cols. del año 2003⁵, pertenecientes al Hospital Universitario La Fe de Valencia, estos autores analizaron de forma retrospectiva 827 TOH, hallando un 10,4% de mortalidad global perioperatoria para el periodo intraoperatorio y postoperatorio inmediato, (un 0,85% y un 9,63% respectivamente). En cuanto a las complicaciones que han evidenciado tener significación estadística, con respecto a la mortalidad, se encuentran el síndrome postreperfusión, la fibrilación auricular, el fracaso renal agudo y la presencia de infección. Por otra parte, estos autores observaron que los pacientes que desarrollan un SPR presentan una tasa aumentada de infección, bajo gasto cardíaco, insuficiencia renal, ascitis, edema agudo de pulmón y disfunción del injerto, todo ello con una estancia hospitalaria media mayor y una tasa de mortalidad más elevada que las medias de la serie. En el grupo que sobrevive encontraron en el postoperatorio inmediato un 13,8% de SPR, mientras que en el grupo que falleció este porcentaje asciende al 33,7%⁶.

El SPR está relacionado de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de procesos infecciosos en el TOH (odd-ratio: OR= 1,82), con un intervalo de confianza del 95% (IC=1,03-3,21). Los cambios hemodinámicos que se observan durante el SPR del TOH son similares a los observados en otros procesos como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis o

fracaso multiorgánico. Estos cambios se caracterizan por bajas resistencias vasculares sistémicas, y aumento del índice cardíaco y se asocian a la liberación de citoquinas y alteración de la respuesta leucocitaria condicionando un mayor riesgo de infección. En general todas las complicaciones intraoperatorias influyen en la presencia de infecciones en el postoperatorio inmediato, sobre todo el SPR y hemorragia quirúrgica intraoperatoria^{5,6}.

Santiago y cols. en un trabajo reciente del año 2006²⁷⁴, evaluaron de forma prospectiva los niveles de citoquinas en distintos tiempos intraoperatorios y observaron un aumento de las citoquinas proinflamatorias, concretamente la interleucina-6 (IL-6) que asciende de forma precoz al inicio de la fase anhepática, continuándose con una elevación del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) a los 20 minutos de la reperusión²⁷⁴. Esta situación guarda relación con las aseveraciones de los estudios comentados anteriormente sobre los cambios hemodinámicos del TOH y su similitud con la respuesta inflamatoria de otros procesos como la sepsis.

I.C. N-ACETILCISTEINA Y TRASPLANTE HEPATICO

En cuanto a la NAC, se ha comentado previamente en el apartado I.A.2.6, sus potenciales efectos beneficiosos en procesos de isquemia-reperusión como es el caso del TOH.

En este contexto, parece pues, necesario eliminar los radicales libres generados en el proceso de isquemia-reperusión, para lo cual una molécula como N-acetilcisteína (NAC) puede ser eficaz al metabolizarse en glutatión, antioxidante de doble acción barredora de radicales libres (directa y enzimática por la vía de la enzima glutatión peroxidasa). En pacientes receptores de trasplante hepático se han realizado algunos trabajos con resultados contradictorios al administrar NAC, y así la administración de una dosis única durante la fase anhepática no mejoró la hemodinámica ni la función inicial del injerto, sin embargo un tratamiento del

recetor hepático con NAC en las primeras 20 horas postreperfusión, protege al injerto, disminuyendo la lesión por isquemia-reperfusión²⁷⁵, además NAC presenta un efecto citoprotector frente a la no-función primaria y el rechazo.

Los antioxidantes endógenos habitualmente limitan el daño producido por los radicales libres de oxígeno, sin embargo estudios en modelos de isquemia-reperfusión hepática han revelado que los niveles de estos antioxidantes endógenos caen durante la reperfusión^{276,277}. Así mismo Goode y cols. en el año 1994²³², analizando los niveles de vitamina A y C, observaron que los niveles de estas vitaminas descendían bruscamente en la reperfusión y se correlacionaba con el descenso de las RVS. Probablemente es el resultado del incremento de la actividad de los radicales libres de oxígeno (RLO), generados como consecuencia del daño celular durante el proceso de I-R. La administración bien de superóxido dismutasa, alopurinol²⁷⁸ NAC^{196,74}, o alfa-tocoferol¹⁷⁴ han mostrado su capacidad para disminuir la lesión por isquemia-reperfusión hepática¹⁹⁶.

Bromley y cols. (1995)²⁷⁹, realizaron un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego comparando NAC frente a placebo en 50 receptores de TOH. Estos autores administraron una dosis única de NAC en la fase anhepática y determinaron parámetros hemodinámicos intraoperatorios, hallando un aumento del transporte de oxígeno a los tejidos, aumento del índice cardiaco con menor PAm y menor índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) de forma estadísticamente significativa, interpretando los autores estos resultados como efectos similares a los producidos por una sustancia inotropa con propiedades vasodilatadoras. Los autores mencionados concluyen que puede ser consecuencia de una ligera vasodilatación en el grupo tratado con NAC, sugiriendo que podría ser útil en situaciones de riesgo de hipoxia tisular aumentando el transporte de oxígeno. Es de reseñar que no mencionan en su artículo la técnica anestésica ni la técnica quirúrgica empleada²⁷⁹.

Koeppel y cols. en 1996¹⁹⁶, llevaron a cabo un estudio experimental en ratas comparando la administración de NAC tanto en donante (antes de hepatectomía) como en receptor frente a placebo y estudiaron la histología del injerto, comprobando que en el grupo NAC hay un menor número de sinusoides hepáticos no perfundidos, reducción de la adherencia leucocitaria al endotelio del sinusoides y aumento del flujo de bilis. Concluyendo que la administración de NAC atenúa las manifestaciones de la mala perfusión microvascular del injerto después de la reperusión¹⁹⁶.

Regueira y cols. en 1997¹⁹⁷, realizaron un estudio retrospectivo en 62 pacientes sometidos a TOH, de los cuales a 25 de ellos se les administró una dosis de 6 g de NAC al donante previo a la hepatectomía. Analizaron la función hepática posterior: glutamato oxalacetato transaminasa (GOT=ALT), glutamato piruvato transaminasa (GPT=ALT) y actividad protrombina (AP), producción de bilis, incidencia de no función primaria del injerto o pobre función inicial, hallando diferencias significativas en aquellos en que se administró NAC al donante. Además de encontrar diferencias también en cuanto a la presencia de rechazo y supervivencia¹⁹⁷.

Posteriormente Steib y cols. en 1998¹⁹³, también estudiaron los cambios hemodinámicos tras dosis única de NAC en fase anhepática en el TOH sin encontrar diferencias significativas (la técnica quirúrgica empleada fue el by-pass porto-femoral-axilar y no hacen referencia a la técnica anestésica realizada)¹⁷⁴.

Thies y cols., también en 1998²⁸⁰ realizaron un ensayo clínico comparando la administración de NAC en fase anhepática, seguida de perfusión frente a placebo y comparando la histología del injerto y la función hepática a través de los niveles de transaminasas y actividad de protrombina, así como la presencia de no función primaria del injerto o pobre función inicial. Encontrando diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, lo que sugiere el beneficio de

administrar NAC en el TOH. Sin embargo estos resultados podrían no alcanzar las expectativas, ya que en este estudio hay un escaso número de pacientes frente a la alta variabilidad de los datos²⁸⁰.

En relación a la eficacia de la N-acetilcisteína, en el estudio que está llevando a cabo nuestro grupo de trabajo²⁸¹, se pudo comprobar en un estudio prospectivo, randomizado, utilizando NAC frente a placebo en 13 pacientes receptores de trasplante hepático de donante marginal. Determinando parámetros relacionados con estrés oxidativo como las actividades enzimáticas antioxidantes (SOD, GPX y GR), los niveles de malondialdehido (MDA) y la función hepática (ALT y AST) en el postoperatorio inmediato, concluyendo que NAC es eficaz en la reducción del estrés oxidativo en el proceso de I-R del TOH, mediante la reducción de peróxidos lipídicos, si bien no parece influir en los niveles plasmáticos de transaminasas²⁸¹.

Es posible que este fármaco pueda constituir una terapia habitual de tratamiento protocolizado en los pacientes sometidos a trasplante hepático próximamente, ya que es económico y prácticamente carente de efectos secundarios importantes²⁸², así como por su contribución en la reducción de la oxidación celular del proceso de I-R del TOH. Debe considerarse que, si bien el TOH es la mejor opción terapéutica para determinadas entidades patológicas, la I-R inherente a todo TOH, es la causa principal tanto del mal funcionamiento inicial como del fallo primario del injerto hepático²⁸³; responsable este último del 81% de los retrasplantes durante la primera semana tras la intervención quirúrgica. Debe tenerse en cuenta que si esto ocurre en hígados sanos, aún son mayores los casos de disfunción primaria cuando el injerto es de un donante con esteatosis, de ahí que la esteatosis sea la causa de mayor número de órganos no aptos para trasplante (54%), acentuando así el problema de disponibilidad de órganos para trasplante. Por tanto minimizar los efectos adversos del síndrome de I-R podría aumentar el número de órganos disponibles para trasplante, así como de pacientes

que se recuperen favorablemente de un trasplante hepático²⁸⁴. El primer paso sería el completo entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la lesión por I-R, y la utilización de distintas medidas terapéuticas que aminoren el daño por I-R, como podría ser el caso de la NAC al disminuir el daño oxidativo celular.

Por otra parte, dada la escasez de donantes, principal determinante de mortalidad de candidatos a trasplante en lista de espera (fijada en un 7,9% en España durante el año 2004), según datos publicados por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), se hace necesario cualquier iniciativa de mejora, desde las que conducen a un aumento de la tasa de donación, así como opciones terapéuticas que incrementen la viabilidad del injerto y disminuyan la morbimortalidad perioperatoria; todas deben ser acogidas positivamente y ser potenciadas.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La presente Tesis Doctoral postula la siguiente **hipótesis de trabajo**:

“La administración intraoperatoria de N-acetilcisteína (NAC) durante la fase anhepática, en los pacientes con insuficiencia hepática terminal, receptores de trasplante ortotópico hepático (TOH) produce una modulación o atenuación del proceso de isquemia-reperfusión (I-R) hepática, a través de una disminución del proceso de oxidación subsecuente, reflejada en un descenso en el número de pacientes que sufre síndrome postreperfusión (SPR), como máxima expresión inmediata del daño por I-R.

Como **objetivos** se han propuesto los siguientes:

1. Determinación de variables hemodinámicas en pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio en los tiempos tomados como referencia, que se detallarán en el apartado Materiales y Métodos, comparando los resultados del grupo placebo y los de aquellos modulados con NAC: frecuencia cardíaca (FC), presión venosa central (PVC), presión arterial media (PAm), presión media arteria pulmonar (PAP), presión oclusión arteria pulmonar (POAP), índice cardíaco (IC), saturación venosa mixta de oxígeno ($Sat_{vm}O_2$), índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS), índice de resistencias vasculares pulmonares (IRVP), contenido arterial de oxígeno (CaO_2), transporte de oxígeno tisular (DO_2), consumo de oxígeno tisular (VO_2), índice de extracción tisular de oxígeno (I_{EO_2}).

2. Determinación de variables de equilibrio hidroelectrolítico e intercambio gaseoso en pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio en los tiempos tomados como referencia, comparando los resultados del grupo placebo y los de aquellos modulados con NAC: valores de pH, bicarbonato plasmático, déficit de bases, presión parcial de anhídrido carbónico, presión parcial de oxígeno arterial, valores de potasio, sodio y ácido láctico, calcio iónico y glucosa sanguíneos.
3. Determinación de parámetros analíticos de funcionalidad hepática en pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio en los tiempos tomados como referencia, comparando los resultados del grupo placebo y los de aquellos modulados con NAC: Transaminasas (GOT y GPT), fosfatasa alcalina (FA), gamma-glutamyl transferasa (GGT), bilirrubina total (BT) y bilirrubina directa (BD).
4. Parámetros de defensa antioxidante en pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio en los tiempos tomados como referencia, comparando los resultados del grupo placebo y los de aquellos modulados con NAC: actividad superóxido dismutasa (SOD), actividad enzimática catalasa (CAT), actividad glutathion peroxidasa (GPX), actividad glutathion reductasa (GR).
5. Niveles plasmáticos de las principales citoquinas relacionadas con la inflamación (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ), en pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio en los tiempos tomados como referencia, comparando los resultados del grupo placebo y los de aquellos modulados con NAC.
6. Determinación del daño histopatológico producido por el proceso de I-R, obteniendo una biopsia del implante tras la reperfusión comparando los resultados del grupo de pacientes que reciben placebo y los de aquellos modulados con NAC.

MATERIALES Y MÉTODOS

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV.A. MATERIALES

Se trata de un estudio prospectivo aleatorizado, controlado, a doble ciego con N-acetilcisteína, sobre una población de estudio de pacientes receptores de trasplante hepático, en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Este estudio ha sido aprobado previamente por el Comité Ético de Investigación Clínica del HUVN. La recogida de muestras y datos ha sido realizada durante el periodo comprendido entre febrero de 2004 y febrero 2006 y cuyas características generales se exponen a continuación.

Imagen 1: *Quirófano del HUVN de Granada donde se realiza un trasplante hepático*



Los pacientes participantes en el estudio se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos de estudio: Grupo N-acetilcisteína (NAC) que, además del tratamiento convencional recibió N-acetilcisteína en las condiciones que se describirán más adelante. Grupo Placebo que, además del tratamiento convencional, recibió un placebo en las mismas condiciones que el grupo tratado con NAC.

IV.A.1. GRUPOS DE ESTUDIO

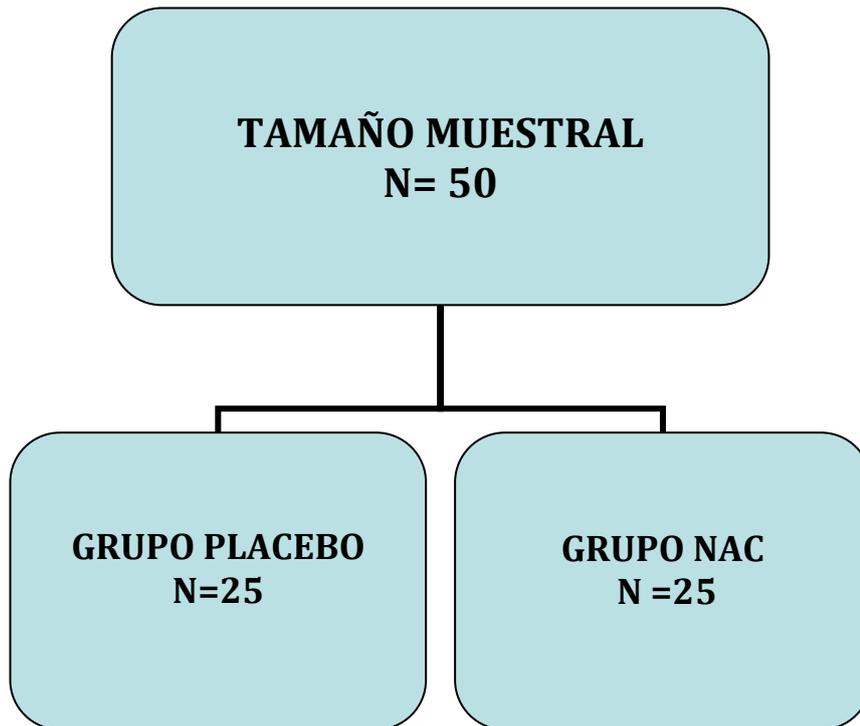
Los sujetos de estudio son pacientes receptores de trasplante hepático que se encuentren en lista de espera activa en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. El tamaño de muestra final fue de 50 pacientes (n= 50) asignados a 2 grupos de tratamiento en función de una tabla de números aleatorios:

1) Receptores que reciben placebo, a los que se administrará el tratamiento convencional y una solución de glucosa al 5% (placebo) con el mismo envase, periodicidad y duración que el grupo tratado con NAC, (n=25).

2) Receptores que reciben N-acetilcisteína, a los que se les administrará el tratamiento convencional y N-acetilcisteína, constituyendo el grupo de estudio, (n=25).

El estudio se ha realizado a doble ciego, ni el grupo que realizaba la intervención, ni el investigador conocían el grupo al cual pertenecía el paciente.

En los receptores que recibían N-acetilcisteína se les administró una dosis de 100 mg/Kg disuelta en 500 mL de glucosa al 5% durante 15 minutos al comienzo de la fase anhepática.

Figura 17: Representación gráfica del diseño experimental

En las tablas 2 y 3 se presentan las características generales de los pacientes incluidos en ambos grupos de estudio.

Tabla 2: Características generales (edad, género y diagnóstico) de los pacientes incluidos en el grupo placebo.

CASO	EDAD	GENERO	DIAGNOSTICO
5	49	V	4
14	54	V	1
15	45	V	1
16	61	V	2
17	52	V	1,2
18	52	V	1,3
19	59	V	6
20	54	V	2
22	53	M	6
23	41	M	7
24	56	M	2
29	50	V	1,2
32	35	M	6
33	48	V	2
35	42	V	1
36	62	V	2,4
38	41	V	1,2,4
30	56	V	3
31	54	M	2,4
39	51	V	1,2
41	40	V	1,2
43	38	M	1
46	47	V	1
48	44	V	1
50	69	V	1

Características generales de los pacientes incluidos en el grupo placebo. En la tabla se presenta el número de orden dentro del grupo, edad, género y diagnóstico. Claves: 1:Cirrosis hepática enólica; 2:Cirrosis hepática por VHC; 3:Cirrosis hepática por VHB; 4:Hepatocarcinoma; 5:Fallo hepático fulminante; 6:Cirrosis hepática criptogénica; 7: Poliquistosis hepatorrenal.

Tabla 3: Características generales (edad, género y diagnóstico) de los pacientes incluidos en el grupo NAC.

CASO	EDAD	GENERO	DIAGNOSTICO
1	48	V	1
2	54	V	1
3	56	M	2
4	46	M	1
6	32	M	5
7	54	V	4
9	60	M	1
10	34	M	6
11	23	M	5
12	57	V	1
13	47	V	2,4
28	57	V	2
8	41	V	2,4
21	55	V	1
25	51	V	1
26	66	M	2
27	66	V	6
34	50	V	1
37	43	V	1,3
40	66	M	2
42	54	V	1,2
44	58	M	2
45	66	M	6
47	56	V	1
49	51	V	6

Características generales de los pacientes incluidos en el grupo tratado con NAC. En la tabla se presenta el número de orden dentro del grupo, edad, género y diagnóstico. Claves: 1:Cirrosis hepática enólica; 2:Cirrosis hepática por VHCs; 3:Cirrosis hepática por VHB; 4:Hepatocarcinoma; 5:Fallo hepático fulminante; 6:Cirrosis hepática criptogénica.

IV.A.1.a. Criterios de inclusión

1. Pacientes receptores de trasplante hepático que, previo conocimiento del correspondiente documento informativo y firma del consentimiento informado por ellos o su representante legal, acepten participar en este estudio, (ver Anexos I A y IB).
2. Estudio preoperatorio completo, según protocolo del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor del HUVN de Granada; consistente en:
 - a. Los candidatos son evaluados por un miembro del Equipo Anestésico de Trasplante Hepático conjuntamente con el resto del equipo multidisciplinario antes de la inclusión en la lista de espera. El estudio preanestésico se completó una vez aceptado por dicho equipo.
 - b. En la historia clínica del paciente se incluye la valoración preanestésica con la premedicación correspondiente, junto al consentimiento informado específico para la técnica de anestesia general (ver Anexo II) firmado por el paciente (tras información del procedimiento técnico y sus posibles complicaciones, además de la información relativa al estudio en cuestión y la firma de su correspondiente consentimiento).
 - c. Se requiere de nuevo reevaluación y revisión del estudio preanestésico cuando surge un donante por si hay cambios clínicos que nos condicionen nuestra técnica o incluso haya contraindicaciones actuales.

IV.A.1.b. Valoración preanestésica

Dentro de la valoración preanestésica se incluye:

Anamnesis, exploración física y pruebas complementarias oportunas de los distintos órganos y sistemas implicados:

- Sistema cardiovascular:
 - Electrocardiografía (ECG)
 - Ecocardiografía
 - Radiografía de tórax posteroanterior y lateral en bipedestación.
 - Test de Allen bilateral.
 - Evaluación de accesos vasculares
- Sistema respiratorio
 - Radiografía de tórax.
 - Pruebas funcionales respiratorias.
 - Gasometría arterial.
- Sistema nervioso
 - Valoración de la presencia de encefalopatía y su grado.
 - Descartar patología orgánica cerebral y/o psicopatológica.
- Evaluación analítica:
 - Controles de hematimetría y hemostasia: hemograma completo y estudio de coagulación: tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA), tiempo de trombina (TT), tiempo de reptilase (TR), fibrinógeno, tiempo de lisis de euglobulinas (Von Kaulla), productos de degradación del fibrinógeno (PDF) Dímero D, tiempo de hemorragia de Ivy y fragilidad capilar si plaquetas < 100.000 /ml.
 - Estudio bioquímico sérico: glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, proteínas, amilasa, lactato deshidrogenasa (LDH), colinesterasa, GOT, GPT, Bilirubina total, directa e indirecta, fosfatasa alcalina (FA) y gamma-glutamyl-transferasa (GGT).
 - Hematológico: tipaje grupo ABO y Rh, detección anticuerpos irregulares.
- Estado inmunológico y virológico.

- Aparato digestivo:
 - Valoración de funcionalidad hepática, y presencia de complicaciones asociadas a la hepatopatía crónica.
 - Etiología fracaso hepático y serología viral (virus B, C, D y HIV)
- Clasificaciones o puntuaciones (*scores*) aplicados:
 - Estadío Child-Pugh, (según tabla 4).
 - MELD (*Modelo para el estadiaje de la enfermedad hepática terminal*), según tabla 5.
 - Clasificación de la ASA (*Sociedad Americana de Anestesiólogos*) del estado físico preoperatorio, cuyas características se exponen en la tabla 6.

Tabla 4: Clasificación Child-Pugh de severidad de enfermedad hepática^{285,286}

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/dL	</= 2	2-3	>3
Albúmina, g/dL	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina * Segundos sobre el control	1-3	4-6	>6
* INR	<1,8	1,8-2,3	>2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Child, CG. The Liver and Portal Hypertension. 1964.

Pugh RN. Br J Surg 1973

Tabla 5: Modelo para el estadiaje y pronóstico de la enfermedad hepática terminal²⁸⁷

Calculo de la escala MELD	
MELD =	$\frac{3,8 \times \log(\text{bilirrubina (mg/dL)}) + 11,2 \times \log(\text{INR})}{+9,6 \times \text{LOG}(\text{creatinina (mg/dL)})}$

INR, índice internacional normalizado

Wiesner RH. Liver Transpl. 2001

Tabla 6: Clasificación del riesgo anestésico según la Sociedad Americana de Anestesiólogos (Riesgo ASA). Committee on Records, American Society for Anesthesiology: New classification of physical status. Anesthesiology 1963
The ASA classification of physical status. A recapitulation. Anesthesiology. 1978²⁸⁸

CATEGORÍA	DESCRIPCION
I	Individuo sano y normal
II	Enfermedad sistémica leve; sin limitación funcional.
III	Enfermedad sistémica grave, con limitación funcional.
IV	Enfermedad sistémica grave incapacitante, que constituye una amenaza para la vida del paciente.
V	Paciente moribundo, sin esperanzas de que sobreviva más de 24 horas con o sin operación.

IV.A.1.c. Criterios de exclusión

1. Edad menor de 18 años.
2. Embarazo.
3. Pacientes sometidos a trasplante hepatorrenal combinado.
4. Enfermos que reciban un implante de órgano de donante vivo.
5. Negativa a participar en el estudio.

IV.A.2. MANEJO Y RECOLECCIÓN DE MUESTRAS

IV.A.2. a. Protocolo de recogida de datos

Todos los datos demográficos del paciente; características de la visita preoperatoria; exploración física, datos analíticos, detalles de interés de la intervención, y los valores de las constantes hemodinámicas determinadas en los momentos de extracción (ver tabla 7) de las muestras quedaron reflejados en una hoja de recogida de datos, específica de cada paciente (ANEXO IIIA y IIIB).

IV.A.2. b. Proceso de extracción, identificación y almacenamiento de muestras

En los pacientes receptores de trasplante ortotópico hepático, asignados a los grupos placebo o de tratamiento con NAC, todas las variables hemodinámicas monitorizadas y extracciones de muestras sanguíneas, se realizaron en los tiempos que se exponen en la tabla 7, por considerarlos como más relevantes de los cambios e incidencias durante la intervención quirúrgica de implante de TOH:

Tabla 7: Tiempos de recogida de variables de estudio

- **i-1:** tras la inducción anestésica y antes de la incisión quirúrgica.
- **i-2:** a los 15 minutos de inicio fase anhepática, previo NAC o placebo
- **i-3:** 5 minutos antes de la reperfusión
- **i-4:** a los 5 minutos de la reperfusión
- **i-5:** a los 20 minutos de la reperfusión
- **i-6:** a los 60 minutos postreperfusión
- **i-7:** al final de la intervención quirúrgica

Las variables hemodinámicas fueron recogidas en cada paciente y tiempo mencionado en la tabla anterior mediante la monitorización invasiva vascular arterial, venosa y catéter de arteria pulmonar (modelo Swan-Ganz). Ver imágenes 2 y 3.

Imagen 2: Anatomía cardíaca con un catéter Swan-Ganz insertado.

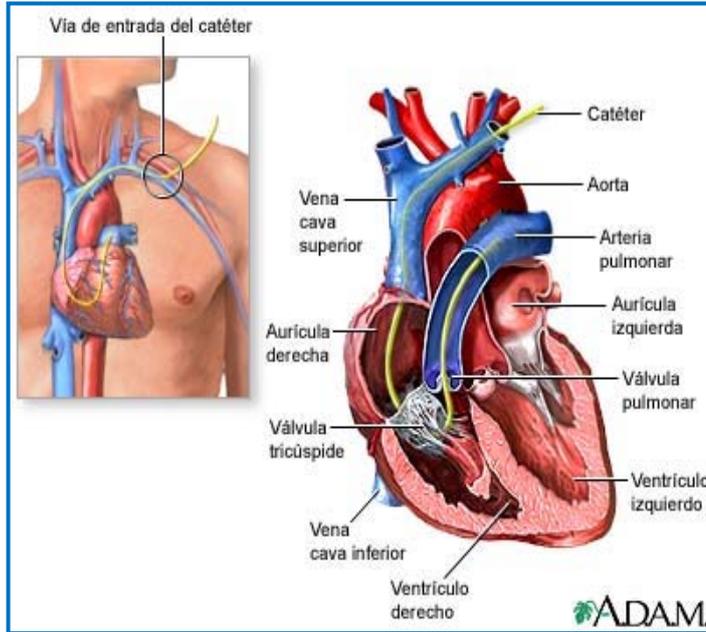
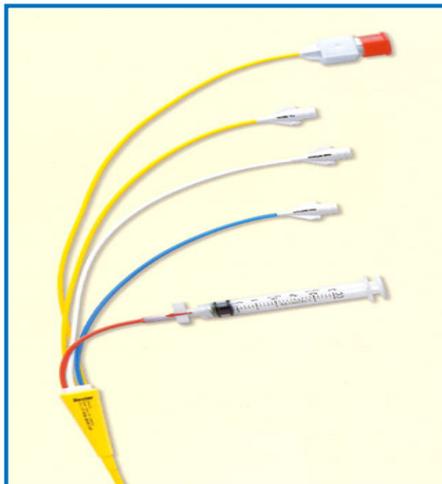


Imagen 3: Extremidad proximal de un catéter de Swan-Ganz.



Las extracciones sanguíneas de cada paciente y toma de muestras fue llevada a cabo siempre a través de la misma cánula de arteria radial, desechando previamente 10 mL para evitar la dilución de la muestra; seguida de una extracción de 9 ml de sangre que se repartió en 3 tubos, (uno de ellos con EDTA como anticoagulante para realización de hemograma y obtención de plasma, otro tipo Vacutainer para las determinaciones bioquímicas y una jeringa tipo BD Preset-tm conteniendo Ca^{2+} 80-IU para gasometría arterial) siendo debidamente etiquetados e identificados por un código individual para cada paciente. Una vez obtenidas las muestras, una se procesó para realizar gasometría arterial y las otras dos para la obtención de plasma y suero respectivamente. Tanto los tubos con EDTA como los de tipo Vacutainer se centrifugaron por separado a 300xg y 180xg respectivamente durante 16 minutos a temperatura ambiente. Obteniéndose un sobrenadante (plasma y suero, respectivamente), en el cual se realizaron las determinaciones analíticas siguientes: citoquinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e IFN- γ analizadas en plasma y las actividades enzimáticas antioxidantes (SOD: Cu,Zn-SOD y Mn-SOD, CAT, GPX, GR) y los parámetros analíticos de funcionalidad hepática, que se determinaron en suero.

La biopsia hepática postreperfusión fue tomada tras la reperfusión completa y remitida al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada para su estudio histopatológico y tipificar el grado de lesión por isquemia-reperfusión.

IV.A.2.c. Monitorización clínica

Fue llevada a cabo mediante la cateterización arterial, venosa central y arteria pulmonar (catéter Swan-Ganz), así como mediante ecuación de Fick para obtener datos del transporte y consumo de oxígeno tisular.

IV.A.2.d. Monitorización bioquímica

Para determinación de las variables especificadas anteriormente (citoquinas, actividades enzimáticas antioxidantes y parámetros de funcionalidad hepática).

IV.A.2.e. Monitorización histológica

Mediante toma de biopsia hepática tras la reperusión y realización de un estudio histológico básico con las técnicas habituales de hematoxilina-eosina, PAS y tricrómico.

IV.A.3. VARIABLES DE ESTUDIO

Se considera como **variable de estudio principal** la **presentación de síndrome postreperusión (SPR)**; definido como un descenso de la presión arterial media de forma brusca de al menos un 30% sobre la basal, que se desarrolle en los 5 minutos siguientes a la reperusión y que dure más de 1 minuto.

Como **variables de estudio secundarias** se consideran:

IV.A.3.1. Parámetros recogidos

IV.A.3.1.a. Monitorización hemodinámica

Frecuencia cardiaca (FC), presión arterial media (PAm), presión venosa central (PVC), presión media de arteria pulmonar (PAP), presión de oclusión arteria pulmonar (POAP), índice cardiaco (IC), saturación venosa mixta ($Sat_{vm}O_2$), índice de resistencia vascular sistémica (IRVS), índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP).

IV.A.3.1.b. Derivados de la fisiología cardiocirculatoria

Contenido arterial de oxígeno (CaO_2), transporte de oxígeno (DO_2), consumo tisular de oxígeno (VO_2) y "ratio" de extracción tisular de oxígeno (R_{EO_2}).

IV.A.3.1.c. Determinaciones analíticas sanguíneas

Valores de pH, bicarbonato, exceso/déficit de bases, presión parcial de oxígeno arterial, presión parcial de anhídrido carbónico arterial, sodio, potasio, ácido láctico, calcio iónico, glucosa, glutamato oxalacetato transaminasa (GOT=AST),

glutamato fosfotransaminasa (GPT=ALT), fosfatasa alcalina (ALP/FA), gamma-glutamil transferasa (GGT), bilirrubina total (BT) y bilirrubina directa (BD).

IV.A.3.1.d. Marcadores enzimáticos antioxidantes

Actividades enzimáticas: Superóxido Dismutasa (SOD), y sus isoenzimas Cu,Zn-SOD y Mn-SOD. Catalasa (CAT), Glutation peroxidasa (GPX) y Glutation reductasa (GR), que se determinaron mediante espectrofotometría a longitudes de onda y condiciones que se detallaran más adelante en esta Tesis. Así mismo, la utilización de inhibidores de la actividad superóxido dismutasa como cianuro potásico y peróxido de hidrógeno permitirán diferenciar entre las isoenzimas Cu,Zn-SOD y Mn-SOD.

IV.A.3.1.e. Mediadores de inflamación

Valores plasmáticos de las siguientes citoquinas: Interleuquina-2 (IL-2), interleuquina-4 (IL-4), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-10 (IL-10), TNF- α e IFN- γ , las cuales se detectaron mediante la técnica de ELISA asociada a citometría de flujo (técnica "cytometric beads arrays": CBA-Becton-Dickinson) utilizando un citómetro de flujo FACScan (Becton Dickinson, USA), que se detallará más adelante.

IV.A.3.1.f. Estudio histológico del órgano trasplantado

Fenómenos congestivos-hemorrágicos, infiltrado inflamatorio agudo (diapédesis y marginación neutrofílica), vacuolización celular, degeneración micro-macro gotular, degeneración balonizante.

IV.B. METODOS

IV.B. 1. METODO CLINICO

IV.B.1.a. GRUPOS DE ESTUDIO

Una vez evaluados los pacientes en consulta según el protocolo establecido, se obtuvo el correspondiente consentimiento informado por parte del paciente o representante legal en su caso; tras lo cual fueron aleatorizados al grupo placebo o bien al de tratamiento con N-acetilcisteína.

- **Grupo placebo**

Constituido por 25 pacientes; de los cuales 19 eran varones y 6 mujeres; con edades comprendidas entre los 35 y los 62 años. Tanto la técnica anestésica como quirúrgica fue la misma y al inicio de la fase anhepática fue administrado el placebo (suero glucosado al 5% 500 ml. en infusión durante 15 minutos)

- **Grupo de tratamiento con N-acetilcisteína**

Constituido igualmente por 25 pacientes receptores de trasplante hepático; de los cuales 15 eran varones y 10 mujeres, con edades comprendidas entre los 23 y los 66 años. La técnica anestésica y la técnica quirúrgica fue la misma en ambos grupos de estudio. Durante la fase anhepática se administraron 100 mg/kg de N-acetilcisteína disuelta en 500 ml de glucosa al 5% al comienzo de la fase mencionada en infusión durante 15 minutos.

IV.B.1.b. TÉCNICA ANESTÉSICA.

La técnica anestésica protocolizada y llevada a cabo en todos los pacientes, en ambos grupos de estudio fue anestesia general total intravenosa (TIVA) con intubación orotraqueal y ventilación mecánica según el siguiente esquema:

IV.B.1.b.1. Premedicación

Metoclopramida 10 mg IV

Omeprazol 20 mg IV

IV.B.1.b.2. Inducción

Se realizó inducción de secuencia rápida en todos los pacientes al ser considerados el TOH como un procedimiento quirúrgico de urgencias, y por tanto sin haber respetado el intervalo de ayuno previo oportuno.

Pauta

1. Preoxigenación durante 5 minutos en $FiO_2 = 1$
2. Fentanilo, 3 $\mu\text{g}/\text{Kg}$
3. Inductores:
 Propofol (Diprivan®) 1,5 mg/Kg
4. Relajación muscular: Succinilcolina 1 mg/Kg.

IV.B.1.b.3. Mantenimiento

- **Ventilación mecánica:**
 - FiO_2/Aire 60% según datos gasométricos.
 - Volumen corriente 8 ml/kg.
 - FR 12
 - PEEP 4 mmHg para evitar atelectasias y disminuir el riesgo de embolismo aéreo en la reperfusión.

Objetivos respiratorios: $PaO_2 > 100$ mmHg y $PaCO_2 < 35$ mmHg., realizando 15 minutos antes de la reperfusión hiperventilación.

- **Anestesia general: TIVA (total intravenosa)**
 - **Hipnosis:** propofol 5 mg/Kg/h
 - **Relajación muscular:** cisatracurio 0,06 mg/Kg/h
 - **Analgesia:** fentanilo 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hora}$, reduciendo la perfusión en un 25% durante la fase anhepática.
- **Fluidoterapia**
 - Objetivos:* PAM 70 mmHg.
 - PVC entre 10-12 cm H₂O
 - PCP 12-16 mmHg
 - Diuresis 0,5-1 ml/Kg/h

Los fluidos empleados fueron cristaloides, coloides y plasmaproteínas líquidas-A. Una diuresis adecuada se mantuvo en todos los pacientes optimizando la volemia. La oliguria o anuria fue tratada con furosemida (dosis de 1 mg/Kg/h si diuresis inferior a 0,5-1 ml/Kg/h).

- **Antibioterapia**

Amoxicilina-clavulanico 2 g + cefotaxima 2 g en la inducción, a las 4 y 8 horas de la dosis inicial.

- **Inmunosupresión intraoperatoria**

- Metilprednisolona 1g previo al descamplaje.

- **Otros fármacos de uso habitual en el TOH**

- Aprotinina (Trasylol ®) 2.000.000 U en una hora al inicio y posteriormente 500.000 U/hora.

- Manitol 0,25 g/Kg/h, y aumentándola durante la fase anhepática a 0,5 g/Kg/h

- Dopamina 2 µg/Kg/min

Estos tres fármacos en perfusión continua durante toda la intervención del TOH.

- **Profilaxis del síndrome postreperusión reperusión (SPR)**

Antes del inicio de la reperusión (en un intento de mitigar dicho síndrome):

- Bicarbonato sódico 1 meq/Kg
- Cloruro cálcico 10 mg/Kg
- Lidocaína 1 mg/Kg
- Hiperventilación respiratoria

Si se presentaba este SPR se trató inicialmente con pequeñas dosis de adrenalina (en incrementos de 10 µg IV)

- **Profilaxis y tratamiento de las alteraciones metabólicas y electrolíticas:**

- La acidosis metabólica que se produce es de carácter agudo. Se decidió su corrección con bicarbonato sódico cuando:

-pH < 7,25 o déficit de bases mayor de - 5,0 mmol/l

-En la fase neohepática se tuvo una mayor tolerancia para la corrección de la acidosis por el riesgo de alcalosis metabólica en las primeras 24 horas post-trasplante: pH < 7,20 o déficit de bases mayor de - 8,0 mmol/l

- Calcemia:
 - Objetivos intraoperatorios: mantener $\text{Ca}^{2+} > 0,8$ mmol/l (3 mg/dl)
 - Tratamiento: Corrección con bolos de cloruro cálcico de 10 mg/Kg si $\text{Ca}^{2+} < 0,9$ mmol/l (3,4 mg/dl).

- Kaliemia:
 - La hipopotasemia severa ($\text{K}^+ < 2,5$ mEq/l) se trató con una pequeña cantidad de potasio suficiente para elevarlo a 3 mEq/l.
 - Valores de potasio sérico $> 4,5$ mEq/l se trató con insulina (10 UI) y glucosa (12,5 g - 250 ml glucosa al 5%). Midiendo glucemia y potasio en 30 minutos ajustando según resultado. Forzando diuresis con furosemida.

Para casos de moderados a severos ($\text{K}^+ > 5,5$ mEq/l), además de todas las medidas anteriores se transfundió siempre en caso necesario hematíes lavados y/o administración de salbutamol.

- **Administración de hemoderivados:**

- *Concentrados de hematíes:*

Se indicó transfusión cuando el hematocrito fuese inferior al 28%. El Banco de Sangre del HUVN intercaló unidades de sangre con un período de conservación inferior a 10 días.

- *Plasma fresco congelado y crioprecipitados:*

Se indicó la administración de 1 bolsa de PFC (4 UI, aprox. 600 mL), cuando el TP era inferior al 50% y/o el TPTA está alargado 15 segundos sobre controles sanos. En caso de insuficiente respuesta se administraron concentrados de factores de coagulación.

- *Plaquetas:*

Se administró 1 UI/10 Kg de peso si estaban por debajo de 50.000/ml, o si la persistencia del sangrado tras la corrección de los test plasmáticos sugerían un trastorno del funcionamiento plaquetario.

- **Monitorización intraoperatoria**

1. Monitorización hemodinámica:

- Electrocardiografía continua de 2 derivaciones: II y V₅.

- Presión arterial invasiva: arteria radial izquierda y femoral derecha.
- Presión venosa central.
- Presiones en arteria pulmonar mediante catéter de Swan-Ganz (presentado en las imágenes 2 y 3)
- Gasto cardíaco continuo.
- Valores calculados: RVS, RVP, DO_2 , VO_2

2. Monitorización respiratoria:

- Saturación periférica de oxígeno por pulsioximetría.
- Capnografía teleespiratoria ($EtCO_2$).
- Saturación de oxígeno venosa mixta (en arteria pulmonar).
- Espirometría

La imagen 4 recoge un modelo de equipamiento utilizado para la monitorización cardiorrespiratoria.

Imagen 4: Monitorización cardiorrespiratoria. (Monitor Datex-Ohmeda, de una estación de Anestesia Aestiva/5000)



Imagen 5: Monitorización de gasto cardiaco continuo, resistencias vasculares y saturación venosa mixta de oxígeno con catéter de arteria pulmonar Swan-Ganz (Monitor Baxter).



3. Monitorización de la temperatura:

3.1. Temperatura de arteria pulmonar mediante el catéter de Swan-Ganz y opcionalmente la temperatura esofágica.

3.2. Se emplearon diversas medidas para evitar y tratar la hipotermia:

- Mantener temperatura de quirófano a 25°C
- Cobertura de extremidades
- Calentadores de fluidos
- Manta térmica
- Humidificador-calentador en circuito de gases inspirados o uso de circuito circular con bajos flujos.
- Sistema de infusión rápida con intercambiador de calor.

4. Monitorización de líquidos administrados y pérdidas durante el periodo intraoperatorio.

Se realizó con una periodicidad de 30 minutos

-Líquidos administrados: aportes por sistema de infusión rápida (SIR), en-

tradas proporcionadas por el recuperador de células, aportes de hemoderivados, coloides y cristaloides.

-Pérdidas: diuresis, sonda nasogastrica, reservorio del recuperador, gases y compresas (pesaje), pérdidas insensibles (habitualmente a 10 ml/Kg/h a 7 ml/Kg/h si aparece hipertensión intracraneal o cardiopatía), ascitis, drenaje pleural o pericárdico en su caso y aspirador de campo quirúrgico.

- **Canulaciones vasculares**

1. Se canalizó a su llegada a quirófano una vía venosa periférica G18 ó 16G en miembros superiores y se realizó la inducción anestésica según el protocolo referido en apartados anteriores.

2. Tras la inducción anestésica se canalizaron:

Vías arteriales: radial izquierda y femoral derecha.

Venosas: yugular interna derecha (introduccion y Swan-Ganz), femoral derecha, venas de grueso calibre a nivel de flexura de codo o superior en miembro superior izquierdo y una en miembro superior derecho con catéteres de 7,5 u 8,5 Fr.

Vías venosas alternativas: se optó en orden de preferencia por yugular externa, yugular interna izquierda, subclavia, femoral.

- **Equipamiento técnico**

1. Respirador Aestiva/5000 con:

- Monitorización respiratoria (SpO₂, EtCO₂, Fi, Fe y CAM halogenados, Paw)

- Monitorización hemodinámica: ECG de 2 derivaciones (5 electrodos), 1 módulo de presión arterial no invasiva, 6 módulos de presiones invasivas.

- Vaporizador de isofluorano y sevofluorano.

2. Aspirador de vacío

3. Desfibrilador-marcapasos externo y endovenoso

4. Computador de Gasto cardiaco continuo (Baxter).

5. Manta térmica con su sistema calentador eléctrico.

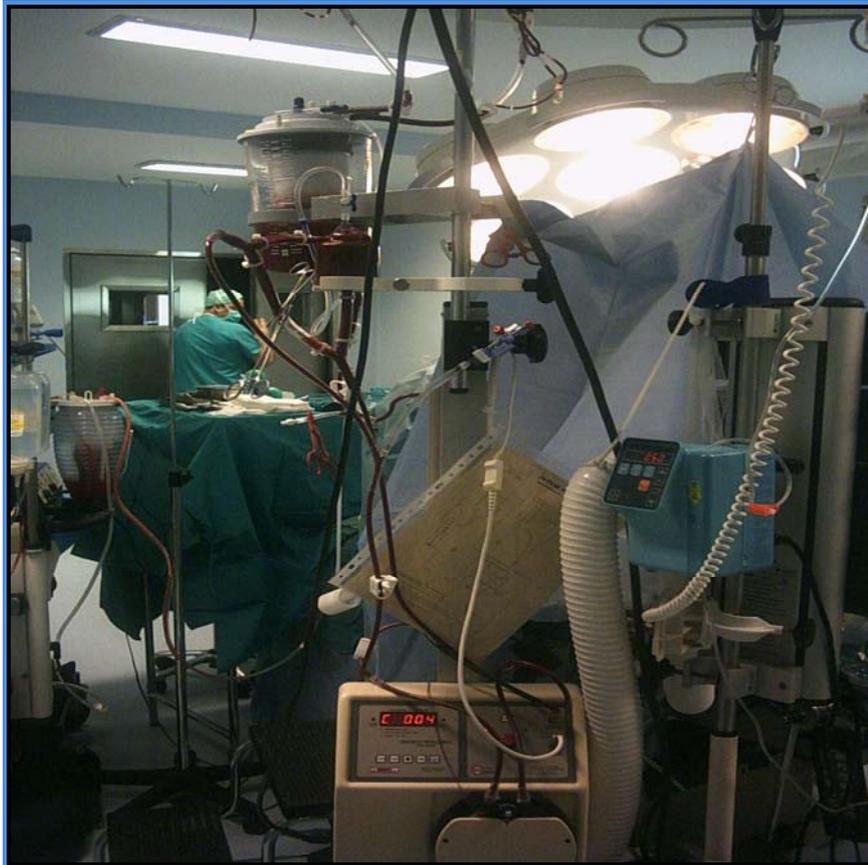
6. Convectores de aire para cubrir miembros inferiores y superiores.

7. Calentadores de sueros
8. Bombas de perfusión de fármacos.
9. Equipamiento:

9.1. Sistema de infusión rápida modelo MMC (Manufacturas Médicas Clínicas)

Sistema basado en una bomba peristáltica de rodillo conectada a un intercambiador de calor que permite infusión de grandes volúmenes (desde 10 ml/min hasta 1500 ml/min) a través de una vía de 8 Fr, a bajas presiones (< 300 mm Hg) y temperaturas entre 34-37°C. Se muestra en la imagen 6.

Imagen 6: Sistema de infusión rápida.



9.2. Recuperador de sangre modelo DIDECO ELECTA ("Cell-Saver").

Se utilizó el autotransfusor intraoperatorio que lava y concentra la sangre aspirada del campo quirúrgico consiguiendo hematocritos entre 50-70%. La sangre recogida se conserva con citrato (ACD), que se gotea a 1-2 gotas/segundo durante todo el acto quirúrgico. El proceso completo puede durar 3-5 minutos para obtener unos 250-300 ml de hematíes. Este tipo de equipamiento se muestra en la imagen 7.

Imagen 7: Recuperador sanguíneo intraoperatorio (DIDECO ELECTA)



IV.B.1.c. TECNICA QUIRÚRGICA

En los 50 receptores de trasplante hepático estudiados, la técnica quirúrgica fue la misma en todos los casos, se llevó a cabo la preservación de vena cava o "Piggy-Back". A continuación se procede a describirla de forma más exhaustiva en sus distintas fases:

1. Fase preanhepática o de hepatectomía:

Durante este periodo se realiza una disección del hilio hepático con sección del conducto colédoco, disección de la vena porta y de la arteria hepática con sus ramas e identificación de las anomalías vasculares, frecuentes en esta zona. Se procede a la movilización del hígado con la sección de todos sus ligamentos, hasta descubrir la vena cava en su trayecto suprahepático e infrahepático. No es conveniente efectuar en esta fase la ligadura y sección de la arteria hepática ni de la vena porta, ya que esto conduce a un incremento en la hipertensión portal y a isquemia del hígado con la consiguiente liberación de metabolitos y sustancias tóxicas. El principal problema que plantea este periodo es el sangrado quirúrgico, favorecido por la hipertensión y el incremento del flujo en el sistema portal, en la cirugía previa, en la vascularización anormal y en la coagulopatía preexistente. Esta fase queda expuesta en las imágenes 8 y 9.

Imagen 8: Fase de disección, aspirador de campo

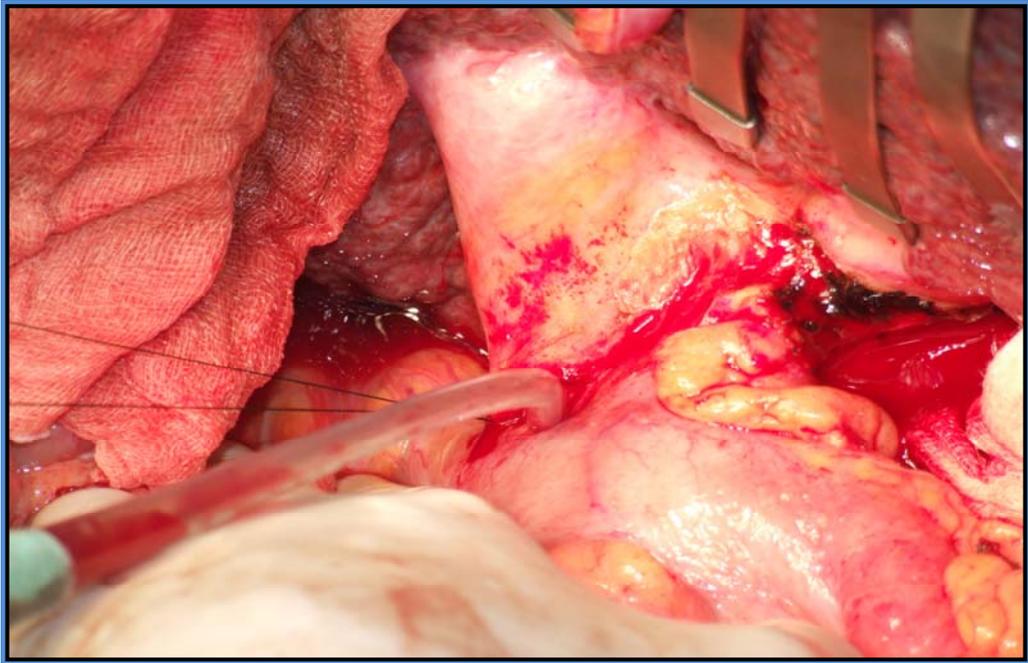
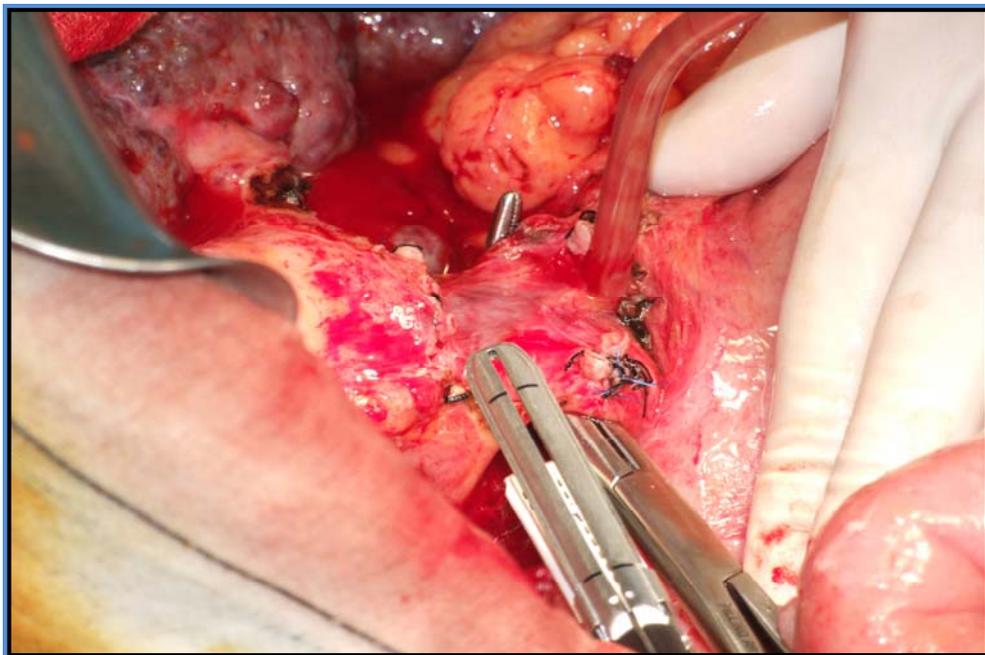


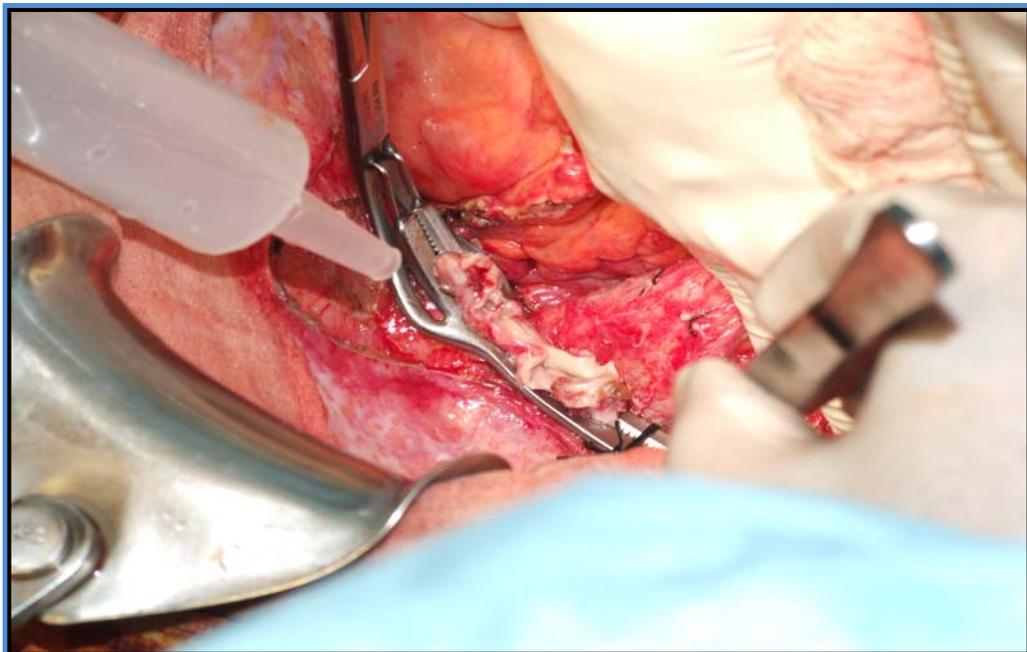
Imagen 9: Fase de disección, exposición vena porta



2. Fase anhepática o de exclusión vascular:

Se inicia esta fase con la ligadura y sección de las ramas derecha e izquierda de la arteria hepática y el pinzamiento y sección de la vena porta. Inmediatamente después, se procede en primer lugar, al pinzamiento de la vena cava infrahepática y de la vena cava suprahepática con dos suturas continuas de monofilamento evertiendo los bordes, vena cava infrahepática y vena porta procurando evitar la estenosis a nivel anastomótico. Además de esta técnica de exclusión total, otras dos con mayor aceptación son la de by-pass veno-venoso porto-femoro-axilar o, la más reciente, y frecuentemente realizada en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del HUVN de Granada de preservación de vena cava o “piggy-back” (clampaje de venas suprahepáticas), que como se comentó anteriormente es la que se ha llevado a cabo en todos los pacientes del estudio. La imagen 10 presenta el clampado de venas suprahepáticas.

Imagen 10: Exposición del “Piggy-back”



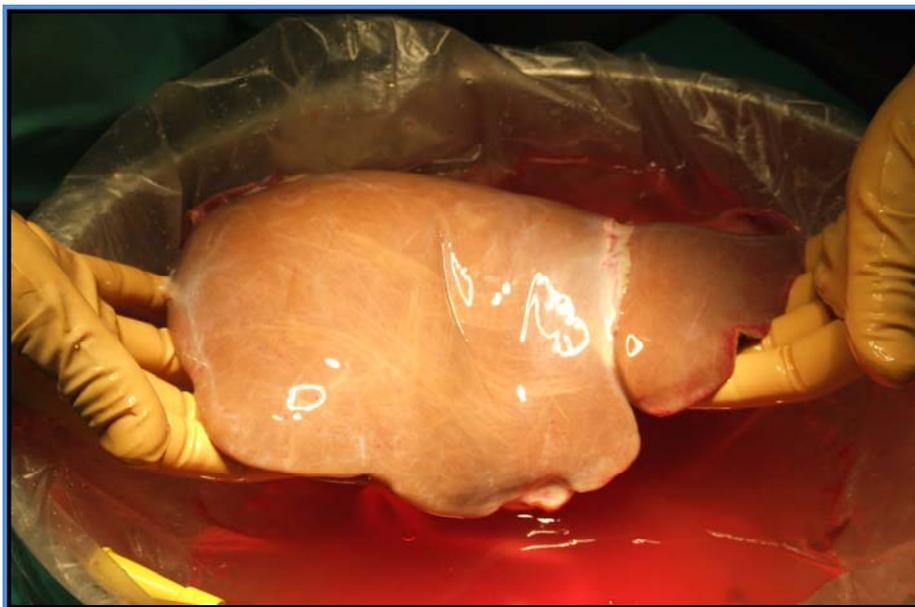
La imagen 11 muestra un ejemplo de hígado afectado de cirrosis de un paciente participante en este estudio.

Imagen 11: Hígado cirrótico tras su extracción del receptor



La imagen 12 muestra un hígado donante en fase de isquemia fría por preservación del órgano.

Imagen 12: Hígado donante. Fase de isquemia fría



3. Fase neohepática:

Se inicia con el despinzamiento inicial de la vena cava suprahepática y de la vena cava infrahepática, y unos 60 segundos después del despinzamiento de la vena porta para amortiguar el incremento de volumen sanguíneo, y se produce en este momento la reperfusión del hígado. En la técnica de preservación de la vena cava se retira el “clamp” del “piggy-back” y posteriormente de la vena porta. Esta secuencia es idéntica en los casos en los que se utiliza el “by-pass”, siendo aconsejable interrumpir éste justo inmediatamente después de la revascularización, evitando un “fenómeno de robo” en la circulación sistémica. Con la reperfusión del hígado trasplantado aparecen los cambios hemodinámicos más importantes. La imagen 13 presenta la medición de flujo portal tras la reperfusión.

Imagen 13: Fase neohepática. Medición flujo portal

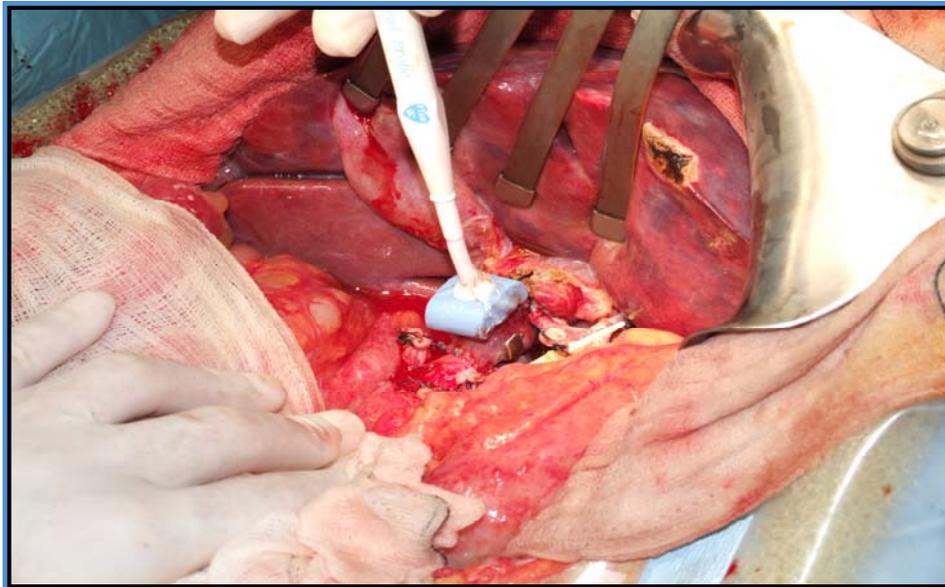


Imagen 14: Fase neohepática. Anastomosis arterial

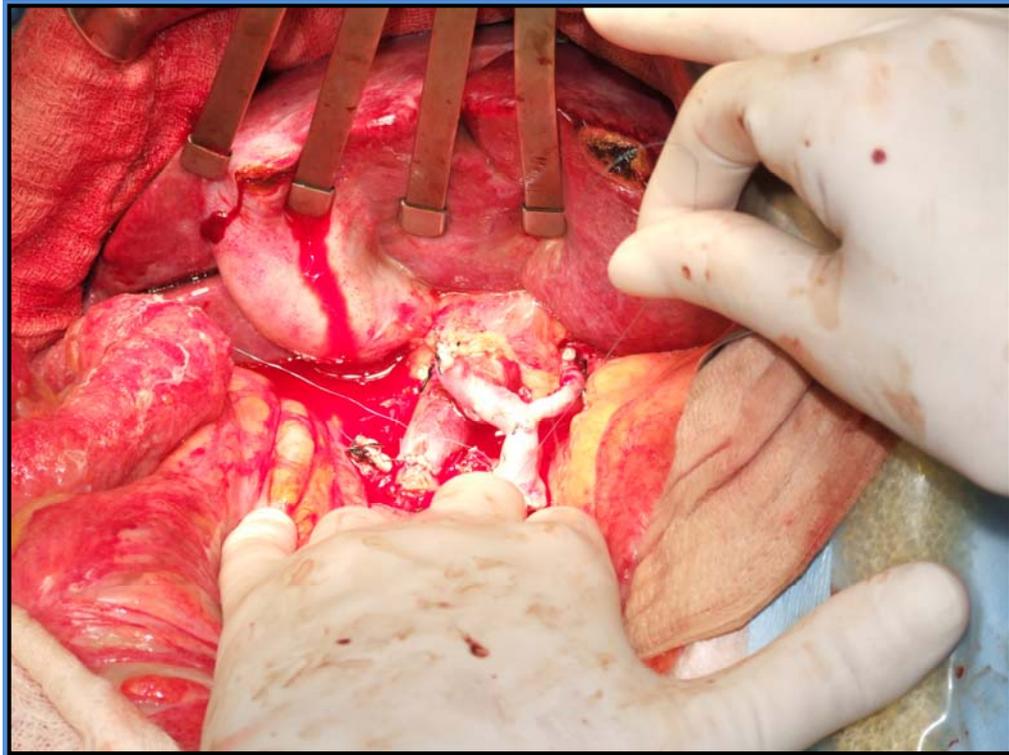
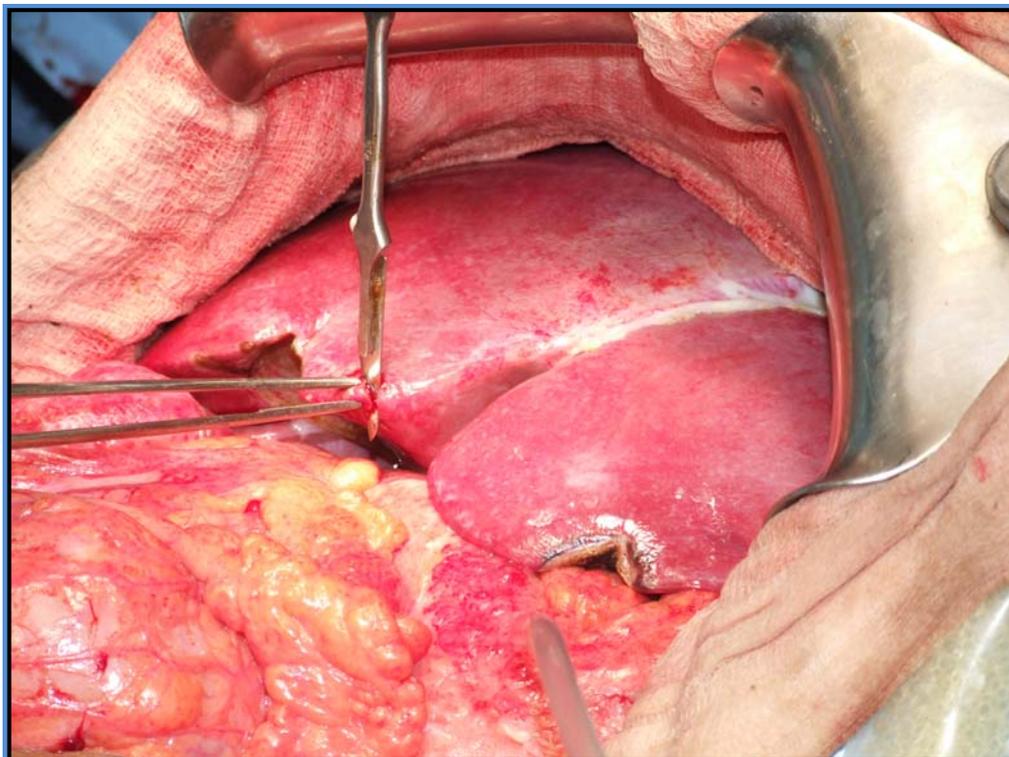


Imagen 15: Hígado trasplantado. Tras reperusión. Toma de biopsia



IV.B.2. METODO ANALITICO.

IV.B.2.A. VARIABLE PRINCIPAL DE ESTUDIO: PRESENTACIÓN DE SÍNDROME DE POST-REPERFUSIÓN

La **variable principal de estudio** como ya hemos mencionado anteriormente es la **presentación de síndrome postreperfusión (SPR)** el cual se define como un descenso de la presión arterial media de forma brusca de al menos un 30% sobre la basal, que se desarrolle en los 5 minutos siguientes a la reperfusión y que dure más de 1 minuto. Esta situación fue medida mediante la determinación de la presión arterial invasiva mediante catéter arterial *Arrow* y monitorización con la Estación de anestesia *Datex-Omheda, Aestiva 5000*, (monitor en imagen 4) al igual que el resto de parámetros cardiovasculares y respiratorios.

IV.B.2.B. Variables de estudio secundarias

IV.B.2.B.1. Parámetros clínico-analíticos

- Monitorización hemodinámica: frecuencia cardiaca (FC), presión arterial media (PAm), presión venosa central (PVC), presión media arteria pulmonar (PAPm), presión oclusión arteria pulmonar (POAP), índice cardiaco (IC), saturación venosa mixta ($Sat_{vm}O_2$), índice de resistencia vascular sistémica (IRVS), índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP).
- Derivados de la fisiología cardiocirculatoria: contenido arterial de oxígeno (CaO_2), transporte de oxígeno (DO_2), consumo tisular de oxígeno (VO_2) y “ratio” extracción tisular de oxígeno ($R_{E}O_2$).

Utilizando el catéter Swan-Ganz para los primeros y realizando los cálculos matemáticos para los segundos.

IV.B.2.B.2. Parámetros bioquímicos/metabólicos

IV.B.2.B.2.a Variables de equilibrio ácido-básico, electrolítico e intercambio gaseoso

Fueron recogidos los siguientes parámetros: valores de pH, bicarbonato, exceso-déficit de bases, presión parcial de anhídrido carbónico arterial, presión parcial

de oxígeno arterial, potasio, sodio, ácido láctico, calcio iónico y glucosa.

Estos parámetros fueron recogidos en los tiempos intraoperatorios descritos previamente mediante toma de muestra de sangre arterial con jeringa BD Presetm Ca²⁺ -80IU y posteriormente analizada con Radiometer Copenhagen serie ABL 77.

IV.B.2.B.2.b. Parámetros de función hepática

Para su análisis igualmente fueron recogidas las muestras de sangre arterial en los tiempos intraoperatorios descritos, mediante tubo de bioquímica tipo Vacutainer.

1. Glutamato oxalacetato transaminasa o aspartato amino transferasa (GOT/AST): enzima que pertenece al grupo de las transaminasas que, por transferencia de grupos amino catalizan la conversión de los aminoácidos a los α -oxoácidos correspondientes y viceversa. Se halla en el citoplasma y las mitocondrias. Es altamente específica de patología hepática. La técnica de determinación²⁸⁹ se lleva a cabo en un analizador Hitachi 912 (Roche, Barcelona, España), en muestras de suero con una concentración de sustrato optimizada empleo de tampón Tris (Tris-hidroximetil-aminometano) y preincubación simultánea de suero y tampón para evitar reacciones secundarias con NADH, inicio con sustrato y activación por piridoxalfosfato. La determinación utilizada se basa en el método de referencia de la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC).
2. Glutamato piruvato transamina o alanina amino transferasa (GPT/ALT): enzima que pertenece igualmente al grupo de las transaminasas y que, por transferencia de grupos amino, cataliza la conversión de los aminoácidos a los α -oxoácidos correspondientes y viceversa. Su actividad más elevada se registra en hígado. La técnica de determinación²⁸⁹ igualmente se lleva a cabo en un analizador Hitachi 912 (Roche, Barcelona, España), utilizando suero con una concentración de sustrato optimizada empleo de tampón Tris (Tris-hidroximetil-aminometano), preincubación simultánea de suero y

- tampón para evitar reacciones secundarias con NADH e iniciando la reacción con el sustrato y activación por fosfato de piridoxal. La técnica utilizada, también se basa en el método de referencia de la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC).
3. Fosfatasa alcalina (ALP/FA): en el suero humano existen cuatro genotipos estructurales: hígado-huesos-riñones, el tipo intestinal, el tipo placentario y la variante de las células germinales. Esta enzima se halla en los osteoblastos, los hepatocitos, los riñones, el bazo, la placenta, la próstata, los leucocitos y en el intestino delgado. El tipo hígado-huesos-riñones es de particular importancia. La técnica de determinación²⁹¹ se ha efectuado mediante un analizador Hitachi 912 (Roche, Barcelona, España), según las recomendaciones de la IFCC (test-color estandarizado, con una concentración de sustrato optimizada y el empleo de 2-amino-2-metil-1-propanol con cationes como tampón).
 4. Gamma-glutamil transferasa (GGT), contribuye al diagnóstico y control de enfermedades hepato-biliares. La actividad enzimática de la GGT constituye frecuentemente el único parámetro que aumenta frente a este tipo de enfermedades y presenta una alta sensibilidad. La técnica de determinación^{293,295} se lleva a cabo en un analizador Hitachi 912 (Roche, Barcelona, España), empleando un test enzimático de color, que utiliza el sustrato hidrosoluble L-γ-glutamil-3-carboxi-4-nitroanilida.
 5. Bilirrubina total (BT): se forma en el sistema reticuloendotelial por la desintegración normal y anormal de los eritrocitos. La determinación de BT se emplea para diagnóstico de hepatopatías, detección de anemia hemolítica y evaluación de la gravedad de la ictericia. La técnica de determinación^{292,293} de BT se lleva a cabo mediante analizador Hitachi 912 (Roche, Barcelona, España), empleando un test de ensayo colorimétrico, en un medio de pH ácido. En estas condiciones la BT se acopla rápidamente al diazorreactivo (DPD) formando la consiguiente azobilirrubina, empleando un detergente para acelerar la reacción y evitar la precipitación de proteínas.
 6. Bilirrubina directa (BD): al igual que la BT se forma en el sistema reticulo-

endotelial por la desintegración normal y anormal de los eritrocitos. La determinación^{292,293} de BD se emplea para diagnóstico de hepatopatías, detección de anemia hemolítica y evaluación de la severidad de la hepatitis. La técnica de determinación de BD se lleva a cabo mediante un analizador Hitachi 912 (Roche, Barcelona, España), empleando un test colorimétrico adicionando a la muestra reactivo R1 (EDTA/NaCl) y posteriormente ácido sulfanílico diazotizado que reacciona con la bilirrubina para formar azobilirrubina. En el test de BD solo la bilirrubina conjugada reacciona con dicho ácido y se mide fotométricamente.

IV.B.2.B.2.c. Determinaciones de actividades enzimáticas antioxidantes

De cada paciente participante en el estudio se obtuvieron 2 tubos, uno sin anticoagulante (tubo de bioquímica, tipo Vacutainer) y otro con EDTA como anticoagulante (tubo de hemograma). Las muestras de sangre se obtuvieron en los tiempos citados en el apartado correspondiente a la extracción y procesamiento de muestras.

Las muestras obtenidas en el tubo de bioquímica, se centrifugaron a 180xg durante 16 minutos a T^a ambiente, obteniéndose un suero en el cual se analizaron las actividades enzimáticas glutathion peroxidasa, (GPX) y glutathion reductasa (GR). Las actividades enzimáticas superóxido dismutasa total (SOD), y catalasa (CAT) se determinaron en células procedentes de los tubos de hemograma una vez centrifugados a 300xg durante 15 minutos a T^a ambiente y una vez separado el plasma (en el que se determinan las citoquinas) del precipitado celular. En éste se realizan, previo lavado con tampón fosfato potásico 50 mM pH 7,8 en frío, las determinaciones enzimáticas SOD y CAT. En el plasma así obtenido se realizan las determinaciones previstas de citoquinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e IFN- γ) utilizando un citómetro de flujo FACScan (Becton-Dickinson, USA).

Para las actividades enzimáticas mencionadas se utilizó un espectrofotómetro Beckman DU-650 (Beckman, USA).

IV.B.2.B.2.c.1. Actividad enzimática Superóxido Dismutasa (SOD)

La enzima superóxido dismutasa (E.C 1.15.11) cataliza la dismutación del radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) a peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y O_2 proporcionando una importante defensa contra el radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$). Se conocen tres isoenzimas con distintos metales en sus centros activos: Cu-Zn-SOD, Mn-SOD y Fe-SOD. La localización de estas isoenzimas es diferente, así Cu,Zn-SOD se encuentra en el citosol y en el espacio extracelular. Mn-SOD se encuentra en las mitocondrias y Fe-SOD se ha descrito localizada en el citosol (Fridovich, 1986).

Reactivos:

- Tampón fosfato potásico 50 mM, pH 7,8 (MERCK).
- Solución 1 mM de Citocromo C en tampón fosfato (SIGMA)
- Solución 1 mM de Xantina en tampón fosfato (SIGMA).
- Xantina oxidasa (ROCHE).

Técnica:

La actividad SOD fue medida espectrofotométricamente por el método de McCord y Fridovich (1969)²⁹⁴ con ligeras modificaciones. Se prepara en primer lugar un cóctel de reacción conteniendo 23 ml de tampón fosfato, 2,5 ml de xantina y 350 μ l de citocromo C. A continuación se prepara la reacción control, para ello en una cubeta de espectrofotómetro de plástico se adicionan 3 ml de este cóctel, y la cantidad necesaria de xantina oxidasa (10-70 μ l) para producir una absorbancia/min de 0,025 medido a 550 nm de longitud de onda. Posteriormente se realiza la reacción problema adicionando a otra cubeta 3 ml de cóctel, 30 μ l de muestra y la misma cantidad de xantina oxidasa determinada en la reacción control, calculándose el porcentaje de inhibición del citocromo C oxidado. Una unidad de actividad SOD se define como la cantidad de enzima superóxido dismutasa requerida para inhibir la reducción del citocromo C en un 50%. La actividad enzimática se

expresó en U/mg proteína. Paralelamente se realizan los mismos pasos anteriores añadiendo 30 µl de cianuro potásico (KCN), como inhibidor selectivo de la Cu-Zn-SOD, para calcular el porcentaje de actividad SOD que está participado por Cu,Zn-SOD y por Mn-SOD, dado que ésta última no es inhibida por KCN.

$$\%I = A_{\text{control}} - A_{\text{problema}} / A_{\text{control}} \times 100$$

$$U/ml = \%I / \text{volumen muestra (en ml)} \times 1/50$$

$$U/mg \text{ (proteína)} = U/ml \times mg/ml$$

IV.B.2.B.2.c.2. Actividad enzimática catalasa (CAT)

La actividad enzimática catalasa (CAT) (EC 1.11.1.6), como parte del sistema antioxidante manifiesta su actividad en la destrucción del H₂O₂ generado durante el metabolismo celular. Esta enzima se caracteriza por su alta capacidad de reacción pero relativamente poca afinidad por el sustrato. Se encuentra localizada en los peroxisomas principalmente.

Reactivos:

- Tampón fosfato potásico 50 mM, pH 7,6 (MERCK, Alemania).
- Peróxido de hidrógeno (30%) (SIGMA, USA).

Técnica:

La actividad catalasa fue determinada espectrofotométricamente mediante la técnica desarrollada por Aebi (1984)²⁹⁵ con algunas modificaciones. En una cubeta de espectrofotómetro de 1,5 ml se adicionan 990 µl de tampón fosfato, y 2,5 µl de muestra. A continuación se añaden 2,8 µl de solución 30 mM H₂O₂, y se efectúa de inmediato la lectura a 240 nm de longitud de onda. La descomposición del H₂O₂ se monitoriza midiendo cada 10 segundos el descenso de absorbancia a 240 nm durante 1 minuto. La actividad enzimática catalasa se expresa según la siguiente fórmula:

$$kU = 2,3/60 (A10/A60)$$

donde 2,3 es una constante matemática; 60 son los segundos totales en que se determina la reacción; A10 es el valor de la absorbancia medida a los 10 segundos de iniciada la reacción y A60 representa el valor de la absorbancia medida a los 60 segundos de iniciada la reacción.

La actividad catalasa se expresa en $kU \times 10^{-5}/mg$ proteína

IV.B.2.B.2.c.3. Actividad Glutation Peroxidasa (GPX)

La enzima glutatión peroxidasa (GPX) cataliza la descomposición de hidróperóxidos a la forma más estable de hidróxidos, utilizando específicamente la forma reducida del glutatión (GSH) como donador de electrones. En esta acción enzimática el GSH pasa a su forma oxidada (GSSG). La peroxidación de los lípidos insaturados presentes en las membranas celulares es el mecanismo más importante que conduce a lisis celular. Por tanto, GPX actúa evitando la acción de los hidróperóxidos lipídicos sobre los lípidos de las membranas.

Reactivos:

Se preparan 100 ml de tampón fosfato potásico 50 mM (pH 7,6) con los siguientes reactivos:

- EDTA- Na_2 (solución final 2 mM), (MERCK).
- GSH (solución final 1 mM), (SIGMA).
- NaN_3 (solución final 1 mM), (SIGMA).
- β -NADPH (solución final 0,2 mM).
- 100 unidades de glutatión reductasa (GR, SIGMA).
- Solución de H_2O_2 (solución final 1,5 mM), (SIGMA).

Técnica:

La actividad fue medida espectrofotométricamente utilizando el método descrito por St Clair y Chow (1996)²⁹⁶ con algunas modificaciones. Así, a 935 μl de cóctel se añaden 40 μl de muestra y se deja incubando 3 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se adiciona a la mezcla 25 μl H_2O_2 , para dar comienzo la reacción. Se monitorizó el descenso de absorbancia a 340 nm durante 2 minutos cada 5 segundos. La actividad enzimática se expresa como nmoles β -NADPH consumidos $\times 10^3$ /mg proteína. El coeficiente de extinción molar (ϵ) de β -NADPH es de $\epsilon = 6,22 \mu\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

IV.B.2.B.2.c.4. Actividad Glutation Reductasa (GR)

La glutatión reductasa es una enzima que cataliza la reducción del glutatión oxidado (GSSG) a glutatión reducido (GSH) utilizando como cofactor NADPH, jugando un importante papel en la defensa antioxidante.

Reactivos:

- Tampón fosfato potásico 50 mM (pH 7,6), (MERCK).
- Solución de GSSG 20 mM en tampón fosfato potásico, (SIGMA).
- Solución de β -NADPH 2 mM en agua destilada, (SIGMA).

Técnica:

La actividad GR fue determinada por el método de Kang y cols. (1996)²⁹⁷ con pequeñas modificaciones. En una cubeta de cuarzo se añaden 900 μl de tampón fosfato potásico 50 mM, pH 7,6; 50 μl de GSSG, 50 μl de β -NADPH y 50 μl de muestra. Se monitorizó el descenso de absorbancia a 340 nm durante 2 minutos midiendo cada 5 segundos. La actividad enzimática se expresó como mmoles $\times 10^3$ /mg proteína. Para el cálculo de la concentración se consideró el valor del coeficiente de extinción molar (ϵ) para el β -NADPH siguiente: $\epsilon = 6,22 \mu\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

IV.B.2.B.2.d. Determinación de los niveles plasmáticos de citoquinas

Los niveles plasmáticos de citoquinas se han determinado en muestras de plasma obtenido tal y como se ha descrito previamente y en los tiempos ya descritos.

La determinación se ha realizado en un citómetro de flujo FACScan (Becton-Dickinson, USA) (imagen 16), utilizando la técnica CBA (Cytometric Beads Arrays, Becton-Dickinson, USA) que combina la especificidad inmunológica de la técnica de ELISA con la sensibilidad que proporciona la citometría de flujo. La cuantificación de los niveles de cada citoquina se efectuó utilizando el *software* adecuado para esta técnica proporcionado por Becton Dickinson (USA).

Imagen 16: Citómetro de flujo FacScan, Becton Dickinson (USA) instalado en la Unidad de Investigación Cirugía Experimental del HUVN de Granada



Citoquinas determinadas en plasma de los pacientes objeto de estudio de la presente Tesis Doctoral: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ y TNF- α

Fundamento de la técnica CBA

Las mencionadas citoquinas se han determinado por citometría de flujo mediante la técnica de CBA (cytometric beads array) (Becton Dickinson, USA). Utilizando un citómetro de flujo FACScan (Becton Dickinson, USA) y kits comerciales de detección de citoquinas humanas Th1/Th2 (Becton Dickinson, USA). Esta técnica CBA conjuga la especificidad de la técnica de inmunoensayo de ELISA con la citometría de flujo. Para la técnica CBA se dispone de seis tipos de partículas, revestidas con anticuerpos específicos para las proteínas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ y TNF- α . Los seis tipos de partículas pueden diferenciarse por su intensidad de fluorescencia en un rango o canal de longitud de onda concreto del citómetro de flujo (FL3). De este modo, tras una incubación, las partículas mencionadas se unirán de forma específica con las citoquinas presentes en el plasma problema o en los liofilizados empleados para elaborar una curva patrón. Posteriormente se añaden anticuerpos conjugados con un marcador fluorescente (ficoeritina) y se analizan los niveles de citoquinas en función de la fluorescencia emitida, que es captada en el citómetro de flujo. Los valores de fluorescencia obtenidos de los liofilizados de concentraciones conocidas, nos permiten extrapolar las concentraciones de las muestras problema en una curva patrón de concentraciones conocidas.

Materiales y reactivos

- Tubos de poliestireno de 5ml Falcon (Beckton-Dickinson, USA.).
- Centrifuga Medifriger (Selecta, España).
- Pipetas automáticas de rango entre 10 μ l- 1000 μ l.
- Puntas para las pipetas de los calibres referidos.
- Citómetro de flujo FacScan (Beckton-Dickinson, España).
- Kit de detección de citoquinas por citometría de flujo; Human Th1/Th2 Cytokine CBA-II (BD-Pharmingen, San Diego, USA).

Procedimiento

El análisis se realiza siguiendo las recomendaciones del fabricante del Kit Human Th1/Th2 (Beckton-Dickinson): a partir del plasma obtenido como se ha descrito anteriormente, se preparan diluciones seriadas de un liofilizado proporcionado por la casa comercial, para realizar una curva patrón a partir de la cual se extrapolan los resultados de las muestras problema.

Se utilizan 50 μ l de muestra de plasma problema o de patrón que se incuban con 50 μ l de una mezcla de los seis tipos de partículas y 50 μ l de reactivo de detección (ficoeritrina), durante 3 horas, protegidos de la luz.

Después de la incubación se adiciona 1 ml de una solución de lavado (Wash Buffer Becton Dickinson, USA) y se centrifuga a 200 xg durante 5 minutos descartándose el sobrenadante.

Finalmente se adicionan 300 μ l de solución de lavado, se resuspenden las partículas por agitación en vortex, y se comienza su análisis en el citómetro.

Una vez fijadas las condiciones del citómetro para poder detectar las partículas fluorescentes en función de su tamaño, y una vez ajustadas las fluorescencias para evitar solapamientos, se analizan 2500 partículas de cada tubo (muestra o estándar), agitando previamente en vórtex cada muestra a analizar.

A partir de las fluorescencias obtenidas de los estándares de concentraciones conocidas, se pueden conocer las concentraciones de las citoquinas extrapolando las medidas de fluorescencia que originan las muestras problema.

El rango de sensibilidad para el análisis de la concentración de citoquinas en el plasma es el siguiente: de 2,6 a 5.000 pg/ml para IL-2, de 2,6 a 15.000 pg/ml para IL-4, de 3,0 a 15.000 pg/ml para IL-6, de 2,8 a 5.000 pg/ml para IL-10, de 2,8 a 27,0 pg/ml para TNF- α y de 7,1 a 5.000 pg/ml para IFN- γ .

Expresión de resultados

Se realiza una curva estándar a partir de los valores de la media geométrica de la intensidad de fluorescencia, que es detectada por el citómetro, y las concentraciones conocidas de citoquinas de las diluciones seriadas. La tabla 8 recoge las concentraciones de la curva patrón en función de las diluciones realizadas. Los valores de concentración, de los seis tipos de citoquinas, de las muestras problema se

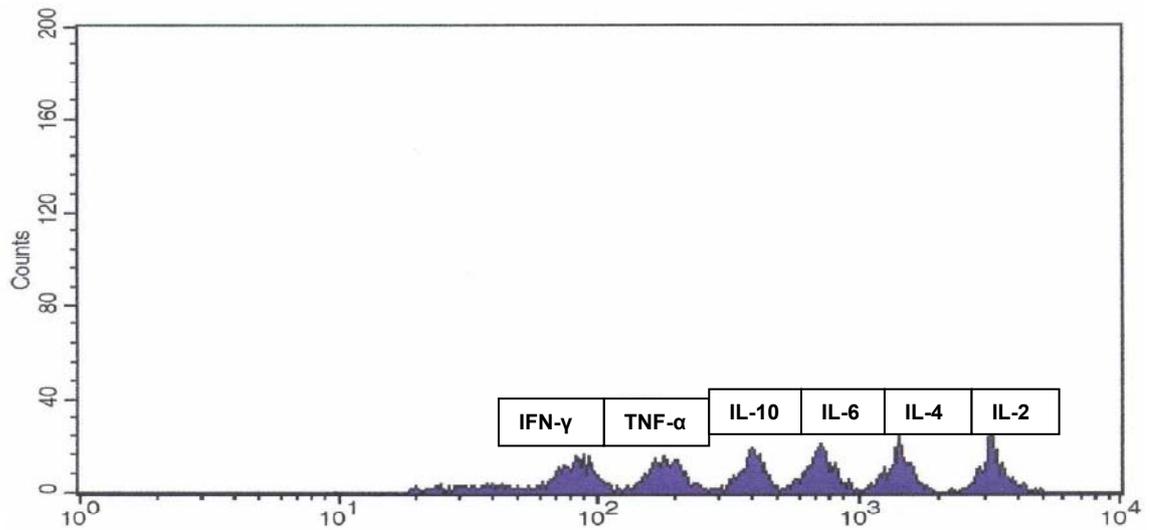
obtienen por extrapolación a partir de sus valores de fluorescencia y la curva estándar.

Tabla 8: Diluciones para determinación de citoquinas Th1/Th2 en pacientes receptores de trasplante hepático objeto de la presente Tesis Doctoral

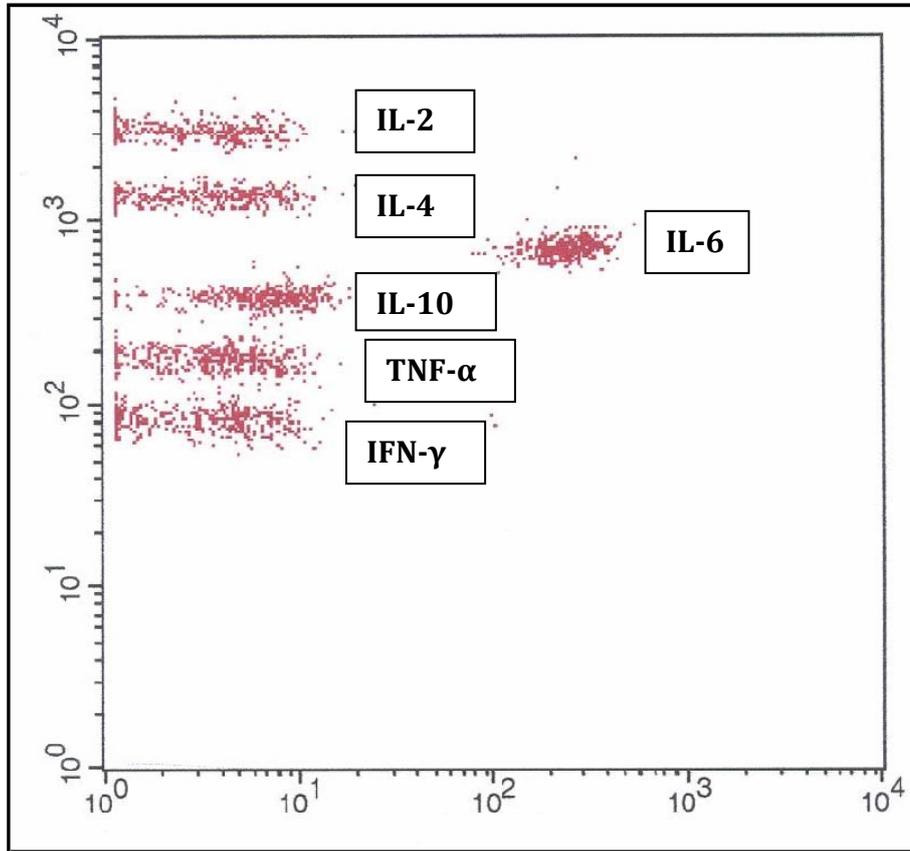
	Top estándar	Tubo dilución 1:2	Tubo dilución 1:4	Tubo dilución 1:8	Tubo dilución 1:16	Tubo dilución 1:32	Tubo dilución 1:64	Tubo dilución 1:128	Tubo dilución 1:256	Blanco de reacción
IL-2	5000	2500	1250	625	312,5	156	80	40	20	0
IL-4	5000	2500	1250	625	312,5	156	80	40	20	0
IL-6	5000	2500	1250	625	312,5	156	80	40	20	0
IL-10	5000	2500	1250	625	312,5	156	80	40	20	0
TNF- α	5000	2500	1250	625	312,5	156	80	40	20	0
IFN- γ	5000	2500	1250	625	312,5	156	80	40	20	0

La identificación y cuantificación de las citoquinas determinadas mediante técnica CBA por citometría de flujo en las muestras de plasma de los pacientes receptores de trasplante hepático objeto de estudio de la presente Tesis Doctoral se muestran en las siguientes representaciones gráficas:

Representación gráfica de la **identificación** en el citómetro de flujo FACScan (Becton Dickinson, USA) de las citoquinas Th1/Th2 según la técnica CBA en muestras de plasma de pacientes receptores de trasplante hepático objeto de estudio de la presente Tesis Doctoral.



Representación gráfica de la **cuantificación** en el citómetro de flujo FACScan (Becton Dickinson, USA) de las citoquinas Th1/Th2 según la técnica CBA en muestras de plasma de pacientes receptores de trasplante hepático objeto de estudio de la presente Tesis Doctoral.



IV.B.2.B.2.e. Estudio anatomopatológico

Fue llevado a cabo en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Se tomó biopsia hepática tras la reperusión y se procedió a la realización de un estudio histológico básico con las técnicas habituales de hematoxilina-eosina, PAS y tricrómico.

La clasificación histopatológica²⁹⁸ que hemos seguido en la presente Tesis Doctoral se ha basado en el grado de esteatosis, necrosis e infiltrado neutrofilico en la biopsia postreperusión, según la clasificación siguiente:

- **sin alteraciones significativas = 1**
- **alteraciones leves secundarias a isquemia** (esteatosis 10-30%, necrosis aisladas, infiltrado polinuclear leve) =2
- **alteraciones moderadas secundarias a isquemia** (esteatosis 30-60%, necrosis focal, infiltrado polinuclear moderado) =3
- **alteraciones severas** (esteatosis > 60%, necrosis zonal, infiltrado polinuclear intenso) = 4

IV.B.3. METODO ESTADISTICO

A partir del programa estadístico SPSS 13.0 para Windows se realizaron los siguientes análisis, considerando resultados significativos a un nivel alfa del 5%:

1. Análisis descriptivo de los sujetos del estudio. Se calcularon para las variables cuantitativas: medias, desviación típica, error típico de la media, máximos y mínimos o mediana y percentil 25 y 75, según la variable en cuestión. Para las variables cualitativas se calcularon: frecuencias absoluta y relativa.
2. Inferencia estadística: inicialmente, para ver si la variable seguía una distribución normal se aplicó el test estadístico Kolmogorov-Smirnov. En aquellas variables cuya distribución era normal, se aplicó para la comparación de medias de muestras independientes el test estadístico T-Student y para aquellas que no seguían una distribución normal se realizó un test no paramétrico, en este caso el test estadístico Mann-Whitney. Para estudiar los cambios significativos de los valores de las variables cuantitativas en dos tiempos, estratificado por grupo (sin tener en cuenta el valor basal como referencia) se utilizaron test apareados, el test estadístico T-Student para muestras apareadas si las variables siguen la distribución normal, y el test de Wilcoxon en caso contrario.
3. Posteriormente para analizar la incidencia de síndrome postreperfusión en el grupo placebo y en el grupo NAC se aplicó el test Chi-Cuadrado.

RESULTADOS

V. RESULTADOS

Los sujetos objeto de estudio, de la presente Tesis Doctoral, son pacientes receptores de trasplante hepático, incluidos en lista de espera activa en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Se han estudiado un total de 50 pacientes, que fueron aleatorizados en dos grupos:

1. Grupo placebo (n= 25)
2. Grupo N-acetilcisteína (n= 25)

En la tabla 9 se muestran las frecuencias absolutas y relativa de los pacientes objeto de estudio en la presente Tesis Doctoral.

Tabla 9: Pacientes grupo placebo y grupo NAC. Frecuencias absoluta y relativa.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	PLACEBO	25	50,0
	NAC	25	50,0
	Total	50	100,0

V.A. Características generales de los pacientes objeto de estudio de esta Tesis Doctoral

Se han recogido los siguientes parámetros generales de los pacientes receptores de trasplante hepático estudiados en la presente Tesis Doctoral.

1. Edad y datos antropométricos (peso, talla, superficie cutánea e índice de masa corporal).
2. Género
3. Grupo sanguíneo.
4. Serología viral.
5. Clasificación de Child-Pugh.
6. Clasificación MELD

V.A.1. Edad y datos antropométricos

VARIABLES presentadas en la tabla 10.

Tabla 10: Edad y datos antropométricos de los receptores de TOH objeto de estudio. Valores media, desviación típica, máximos, mínimos y percentiles de las variables.

	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Percentiles	
						25	75
EDAD (años)	50,88	52,00	9,55	23	69	44,75	56,25
PESO (Kg)	75,16	75,50	11,44	45,0	105,0	68,75	84,25
TALLA (cm)	165,50	166,50	9,27	138	188	159,50	171,00
SC (m²)	1,82	1,02	0,17	1,51	2,26	1,28	1,94
IMC (Kg/cm²)	27,51	27,67	3,26	20,70	34,94	25,15	30,44

V.A.2. Género

En la tabla 11 se recoge el género de los pacientes receptores de trasplante hepático objeto de estudio de la presente Tesis Doctoral.

Tabla 11: Género de los pacientes receptores de TOH objeto de estudio. Frecuencias absoluta y relativa.

Género		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	MUJER	16	32,0
	HOMBRE	34	68,0
	Total	50	100,0

V.A.3. Grupo sanguíneo

Los datos correspondientes al grupo sanguíneo de cada receptor de trasplante hepático objeto de estudio se exponen en la tabla 12.

Tabla 12: Grupo sanguíneo de los pacientes receptores de TOH objeto de estudio. Frecuencias absoluta y relativa.

Grupo sanguíneo		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	A positivo	20	40,0
	A negativo	3	6,0
	AB positivo	3	6,0
	B negativo	4	8,0
	B positivo	3	6,0
	O negativo	5	10,0
	O positivo	12	24,0
	Total	50	100,0

V.A.4. Serología viral

Los datos correspondientes a la serología viral de los pacientes receptores de trasplante hepático se recogen en la tabla 13.

Tabla 13: Serología viral de los pacientes receptores de TOH objeto de estudio. Frecuencias absoluta y relativa.

Serología viral		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	NEGATIVO	25	50,0
	VHC +	21	21,0
	VHB+	4	4,0
	Total	50	100,0

V.A.5. Clasificación de Child-Pugh

Los datos referentes a esta clasificación hacen mención al estado avanzado de cirrosis hepática y complicaciones de su hepatopatía crónica, en los pacientes receptores de trasplante hepático estudiados en la presente Tesis Doctoral se presentan en la tabla 14.

Tabla 14: Clasificación de Child-Pugh de los pacientes receptores de TOH objeto de estudio. Frecuencias absoluta y relativa.

Clasificación Child-Pugh		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	A	6	12,0	12,5	12,5
	B	30	60,0	62,5	75,0
	C	12	24,0	25,0	100,0
	Total	48	96,0	100,0	
Perdidos	Sistema	2	4,0		
Total		50	100,0		

Un 60% de los pacientes receptores de trasplante hepático ortotópico pertenecen al estadio B de la clasificación de Child-Pugh.

V.A.6. Clasificación MELD

Los resultados de la clasificación de MELD, hacen referencia a la gravedad, expectativa de vida y priorización en la recepción de un trasplante hepático, en los pacientes objeto de estudio vienen recogidos en la tabla 15.

Tabla 15: Clasificación MELD de los pacientes receptores de TOH objeto de estudio. Valores medio, desviación típica, máximos, mínimos y percentiles.

	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Percentiles	
						25	75
MELD	17,42	16,00	6,19	8,00	38,00	13,00	20,00

El valor medio de la clasificación MELD de los pacientes receptores de trasplante hepático objeto de estudio fue de 17,42.

V.B. Exposición de resultados en función de los parámetros determinados

Las variables de estudio, tal y como se detalló en el apartado de Materiales y Métodos, fueron recogidas durante el periodo intraoperatorio del TOH en los tiempos siguientes:

- **i-1:** tras la inducción anestésica y antes de la incisión quirúrgica.
- **i-2:** a los 15 minutos de inicio de la fase anhepática, previa administración de NAC o placebo
- **i-3:** 5 minutos antes de la reperfusión
- **i-4:** a los 5 minutos de la reperfusión
- **i-5:** a los 20 minutos de la reperfusión
- **i-6:** a los 60 minutos de la reperfusión
- **i-7:** a los 60 minutos de finalizada la intervención quirúrgica

V.B.1. Variables hemodinámicas intraoperatorias

Los parámetros hemodinámicos fueron registrados durante el periodo intraoperatorio antes mencionado en los pacientes receptores de TOH objeto de estudio.

V.B.1.1. Frecuencia cardiaca

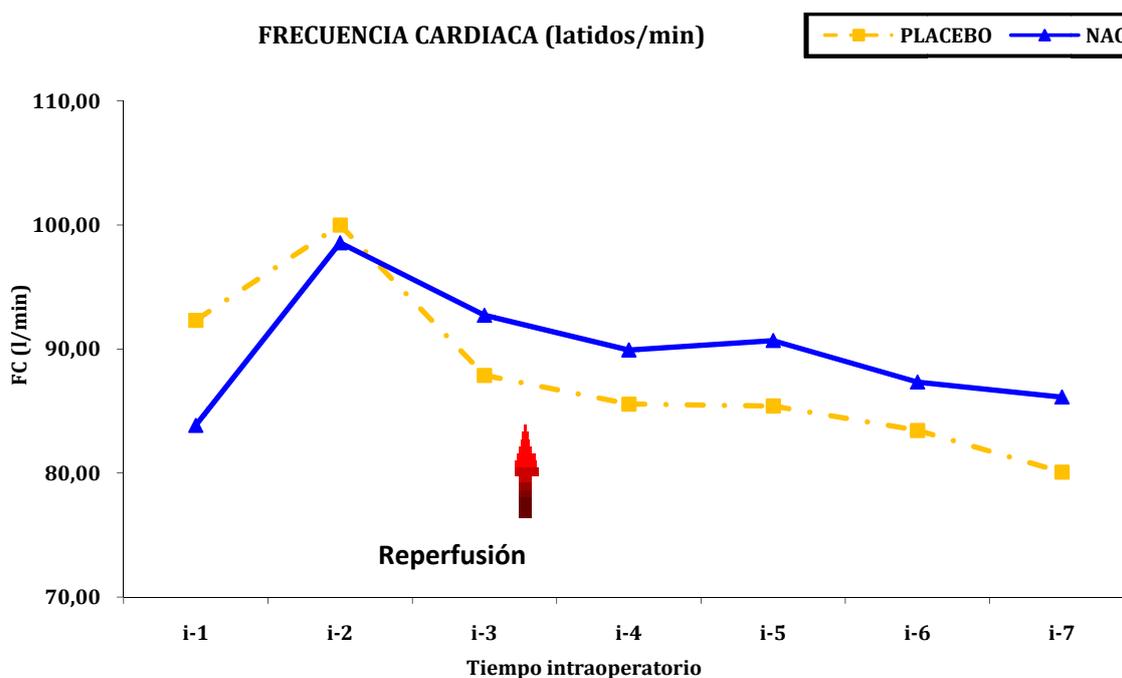
Los resultados respecto a la frecuencia cardiaca (FC) (latidos/minutos) obtenidos en los pacientes receptores de trasplante hepático (grupos placebo y NAC) se presentan en la tabla 16.

Tabla 16: Frecuencia cardiaca (latidos/minuto) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Frecuencia cardiaca (l/min)	Grupo	N	Media	Desviación Típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	92,3200	16,28322	3,25664
	NAC	25	83,8400	17,70988	3,54198
i-2	PLACEBO	25	100,0000	22,30844	4,46169
	NAC	25	98,5600	19,76757	3,95351
i-3	PLACEBO	25	87,8800	20,26968	4,05394
	NAC	25	92,7200	21,12171	4,22434
i-4	PLACEBO	25	85,5600	18,63482	3,72696
	NAC	25	89,9200	18,87441	3,77488
i-5	PLACEBO	25	85,4000	14,25365	2,85073
	NAC	25	90,6800	15,98364	3,19673
i-6	PLACEBO	25	83,4400	15,13297	3,02659
	NAC	25	87,3333	13,03729	2,66123
i-7	PLACEBO	25	80,0800	15,56685	3,11337
	NAC	25	86,1250	12,82427	2,61774

La representación gráfica de los valores de la frecuencia cardiaca obtenidos en los pacientes receptores de TOH en los tiempos intraoperatorios previamente referidos, se muestra en la figura 18.

Figura 18: Frecuencia cardiaca media (latidos/minuto) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



La frecuencia cardiaca asciende durante la fase de hepatectomía en ambos grupos, alcanzando su valor máximo al final de dicha fase (i-2), continuándose con un descenso progresivo hasta el final de la intervención (i-7), si bien la FC en el grupo tratado con NAC permanece más elevada que en el grupo placebo, desde 5 minutos antes de la reperusión (i-3) hasta el final de la intervención quirúrgica (i-7). No obstante estas diferencias no son estadísticamente significativas.

V.B.1.2. Presión venosa central

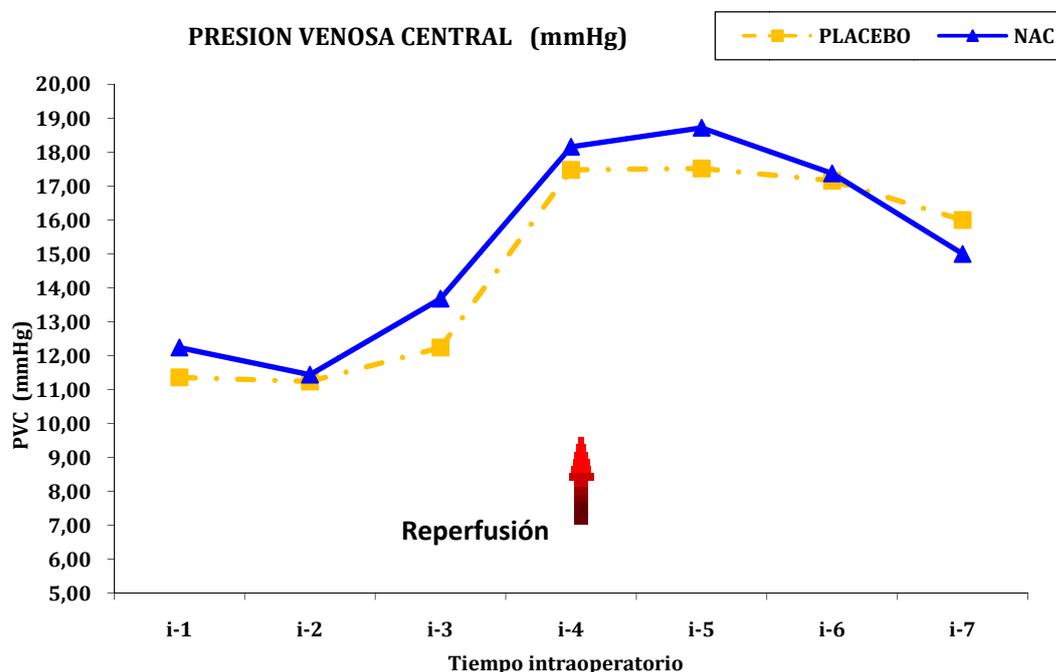
Los resultados de la presión venosa central (PVC) en los pacientes receptores de TOH estudiados se presentan en la tabla 17.

Tabla 17: Presión venosa central (mmHg) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Presión venosa central (mmHg)	Grupo	N	Media	Desviación Típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	11,3600	3,85011	0,77002
	NAC	25	12,2400	5,16624	1,03325
i-2	PLACEBO	25	11,2400	4,50259	0,90052
	NAC	25	11,4400	4,17413	0,83483
i-3	PLACEBO	25	12,2400	4,75465	0,95093
	NAC	25	13,6800	5,76426	1,15285
i-4	PLACEBO	25	17,4800	5,88161	1,17632
	NAC	25	18,1600	6,16901	1,23380
i-5	PLACEBO	25	17,5200	5,70906	1,14181
	NAC	25	18,7200	6,28172	1,25634
i-6	PLACEBO	25	17,1600	6,38801	1,27760
	NAC	25	17,3750	5,14834	1,05090
i-7	PLACEBO	25	16,0000	5,75905	1,15181
	NAC	25	15,0000	4,18070	0,85338

La representación gráfica de los valores de presión venosa central (PVC) obtenidos en los registros intraoperatorios de los pacientes receptores de TOH objeto de estudio se representan en la figura 19.

Figura 19: Presión venosa central (mmHg) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



La presión venosa central, sigue un comportamiento similar en ambos grupos de estudio (placebo y NAC) durante todo el periodo intraoperatorio estudiado, sin diferencias estadísticamente significativas. La PVC alcanza su valor máximo a los 5 minutos postreperusión (i-4) manteniéndose elevada hasta 20 minutos postreperusión (i-5), para descender discretamente al final de la intervención (i-7). La diferencia que se aprecia en el grupo tratado con NAC no es estadísticamente significativa en ningún tiempo de la toma de registro.

V.B.1.3. Presión arterial media

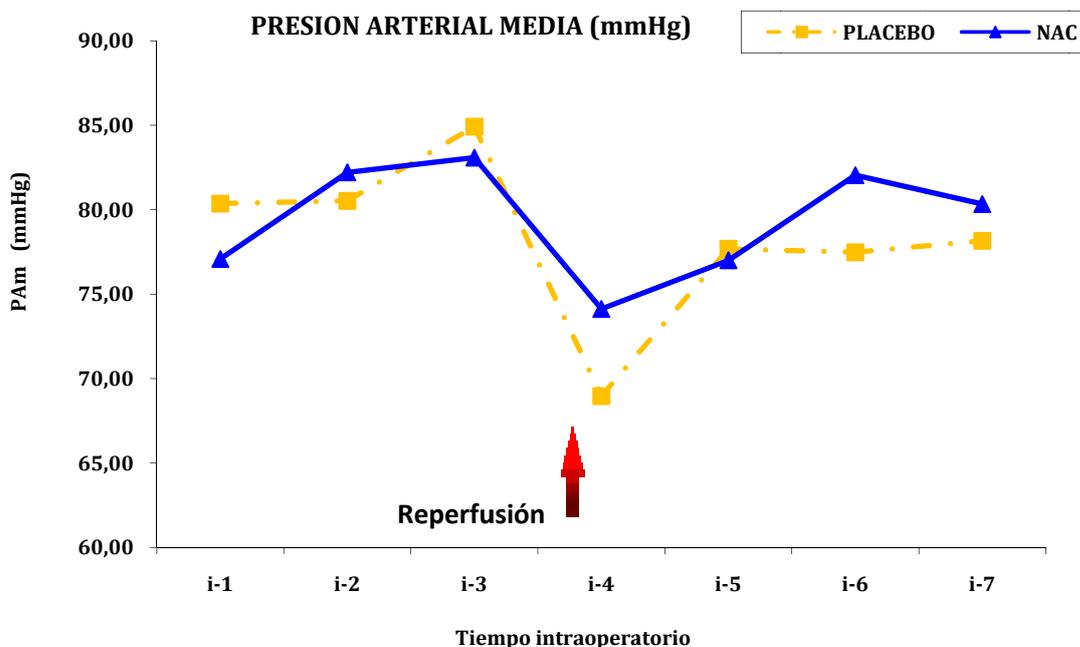
Los resultados obtenidos de la determinación de los valores de presión arterial media (PAm) en los registros intraoperatorios obtenidos de los pacientes objeto de estudio se presentan en la tabla 18.

Tabla 18: Presión arterial media (mmHg) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Presión arterial media (mmHg)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	79,9600	11,31179	2,26236
	NAC	25	77,0000	14,92202	2,98440
i-2	PLACEBO	25	80,5200	12,08346	2,41669
	NAC	25	82,2083	13,03500	2,66076
i-3	PLACEBO	25	84,9200	21,09684	4,21937
	NAC	25	83,0833	12,88719	2,63059
i-4	PLACEBO	25	70,6800	21,59228	4,31846
	NAC	25	74,2500	15,62676	3,18980
i-5	PLACEBO	25	77,6800	14,75839	2,95168
	NAC	25	77,0000	12,45514	2,54239
i-6	PLACEBO	25	77,4800	13,25116	2,65023
	NAC	25	82,0417	16,03116	3,27235
i-7	PLACEBO	25	78,1600	13,96030	2,79206
	NAC	25	79,9600	11,31179	2,26236

La representación gráfica de la presión arterial media (PAm) en los dos grupos de estudio (placebo y NAC) se muestra en la figura 20.

Figura 20: Presión arterial media (mmHg) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



La presión arterial media (PAm), experimenta un ascenso durante la fase de hepatectomía (i-1 a i-2) en el grupo tratado con NAC, si bien en el grupo placebo se mantiene estable en este mismo periodo. Al inicio de la fase anhepática (i-2) el ascenso de los valores de PAm es menos acusado en el grupo NAC que en el grupo placebo, descendiendo a los 5 minutos de la reperfusión (i-4), si bien este descenso es más acusado en el grupo que recibe placebo y siendo menor el descenso en el grupo tratado con NAC, si bien no hay significación estadística. Los valores de PAm experimentan una recuperación en ambos grupos después de la reperfusión, si bien mayor en el grupo que recibe NAC (i-4 a 1-7), alcanzando valores iniciales una hora tras finalizar la intervención (i-7).

V.B.1.4. Presión media arteria pulmonar

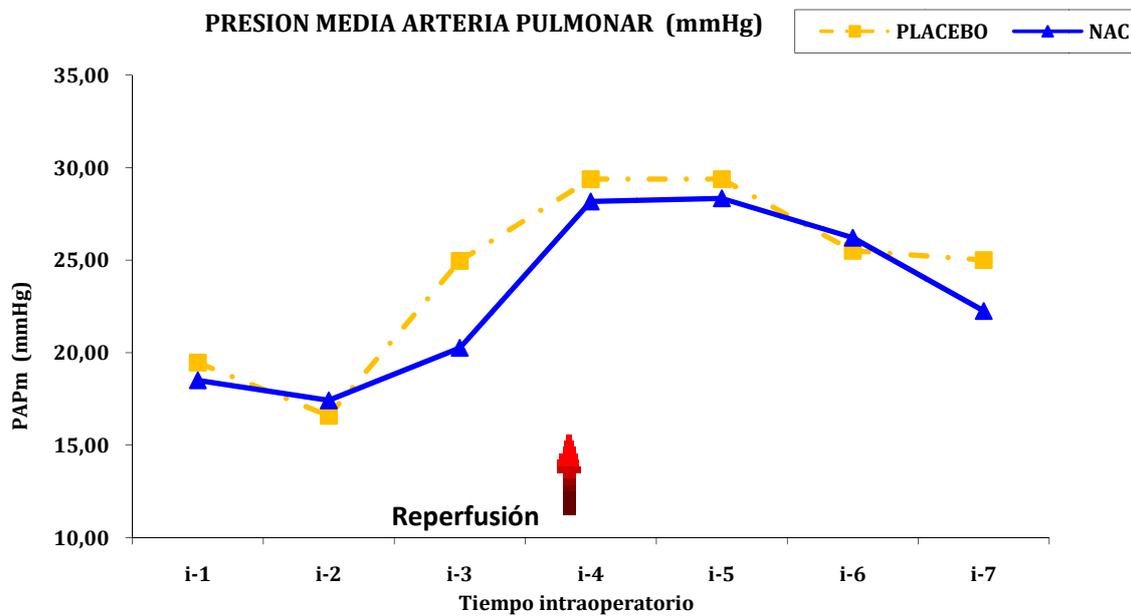
Los resultados obtenidos de la determinación de la presión media de arteria pulmonar (PAPm) en los distintos tiempos de toma de muestra intraoperatoria en los pacientes objeto de estudio se presentan en la tabla 19.

Tabla 19: Presión media arteria pulmonar (mmHg) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Presión media arteria pulmonar (mmHg)	Grupo	N	Media	Desviación Típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	19,4583	5,05603	1,03206
	NAC	25	18,5000	6,52087	1,33107
i-2	PLACEBO	25	16,5833	6,52031	1,33095
	NAC	25	17,4167	4,02078	0,82074
i-3	PLACEBO	25	24,9583	19,36712	3,95330
	NAC	25	20,2500	6,40821	1,30807
i-4	PLACEBO	25	29,3750	7,36509	1,50339
	NAC	25	28,1667	8,17029	1,66775
i-5	PLACEBO	25	29,3750	6,48619	1,32399
	NAC	25	28,3333	6,36339	1,29892
i-6	PLACEBO	25	25,5000	9,30638	1,89966
	NAC	25	26,2083	5,62587	1,14837
i-7	PLACEBO	25	25,0000	6,75020	1,37788
	NAC	25	22,2500	7,09715	1,44870

La representación gráfica de los valores de PAPm en los grupos de estudio (placebo y NAC) se muestran en la figura 21.

Figura 21: Presión arteria pulmonar media (mmHg) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



Los valores de presión media de arteria pulmonar (PAPm) muestran inicialmente (i-2) un ligero descenso, en ambos grupos (placebo y NAC), aumentando a continuación hasta alcanzar un valor máximo a los 5 minutos postreperusión (i-4), si bien el incremento de valores es menor en el grupo NAC, diferencias que no son estadísticamente significativas.

V.B.1.5. Presión de oclusión de arteria pulmonar

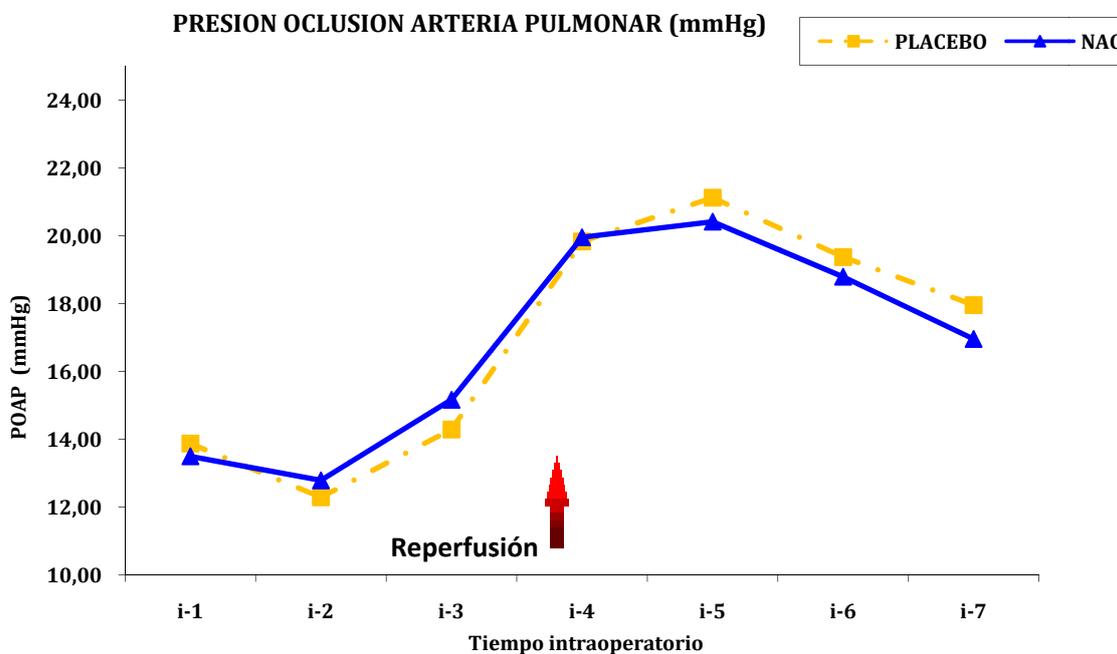
Los resultados obtenidos en la determinación de los valores de presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 20.

Tabla 20: Presión de oclusión de arteria pulmonar (mmHg) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Presión oclusión arteria pulmonar (mmHg)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	13,8750	3,49301	0,71301
	NAC	25	13,5000	5,42939	1,10827
i-2	PLACEBO	25	12,2917	3,87275	0,79052
	NAC	25	12,7917	4,01063	0,81867
i-3	PLACEBO	25	14,2917	5,65285	1,15388
	NAC	25	15,1667	6,27394	1,28066
i-4	PLACEBO	25	19,8333	5,93198	1,21086
	NAC	25	19,9583	7,53819	1,53873
i-5	PLACEBO	25	21,1250	4,74857	0,96930
	NAC	25	20,4167	6,52031	1,33095
i-6	PLACEBO	25	19,3750	5,80714	1,18538
	NAC	25	18,7917	5,65669	1,15467
i-7	PLACEBO	25	17,9583	3,92848	0,80190
	NAC	25	16,9583	4,98240	1,01703

La representación gráfica de los valores de POAP en los grupos de estudio (placebo y NAC) se muestran en la figura 22.

Figura 22: Presión de oclusión de arteria pulmonar (mmHg) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



La presión de oclusión de arteria pulmonar (POAP) muestra unos valores intraoperatorios prácticamente superponibles entre ambos grupos de estudio (placebo y NAC). Sin diferencias estadísticamente significativas.

V.B.1.6. Índice cardiaco

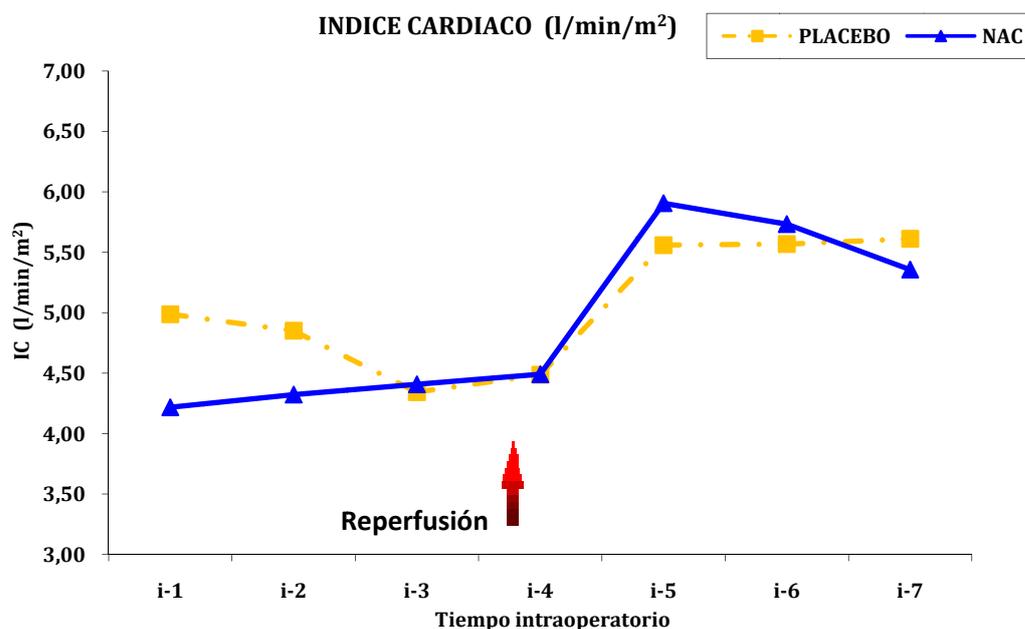
Los resultados obtenidos en la determinación de los valores de índice cardiaco (IC) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 21.

Tabla 21: Índice cardiaco ($l/min/m^2$) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Índice cardiaco ($l/min/m^2$)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	4,9879	1,83841	0,37526
	NAC	25	4,2179	1,78814	0,36500
i-2	PLACEBO	25	4,8513	1,78360	0,36407
	NAC	25	4,3233	1,37545	0,28076
i-3	PLACEBO	25	4,3438	1,18242	0,24136
	NAC	25	4,4083	1,42032	0,28992
i-4	PLACEBO	25	4,4871	1,58284	0,32310
	NAC	25	4,4917	1,44551	0,29506
i-5	PLACEBO	25	5,5596	2,30775	0,47107
	NAC	25	5,9063	1,76932	0,36116
i-6	PLACEBO	25	5,5679	1,83796	0,37517
	NAC	25	5,7333	1,21214	0,24743
i-7	PLACEBO	25	5,6117	1,91539	0,39939
	NAC	25	5,3570	1,16879	0,24371

La representación gráfica de los valores de IC en los grupos de estudio (placebo y NAC) se muestran en la figura 23.

Figura 23: Índice cardiaco medio ($l/min/m^2$) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



El índice cardíaco (IC) muestra en el grupo placebo tras la inducción anestésica (i-1) un descenso hasta los 5 minutos postreperfusión (i-4). Mientras que en el grupo tratado con NAC el IC manifiesta un incremento en los mismos tiempos (i-1 a i-4). Transcurridos 5 minutos de la reperfusión (i-4), el IC incrementa sus valores tanto en el grupo placebo como en el grupo NAC, mostrando un máximo a los 20 minutos postreperfusión (i-5) en este último, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas.

V.B.1.7. Saturación venosa mixta de oxígeno

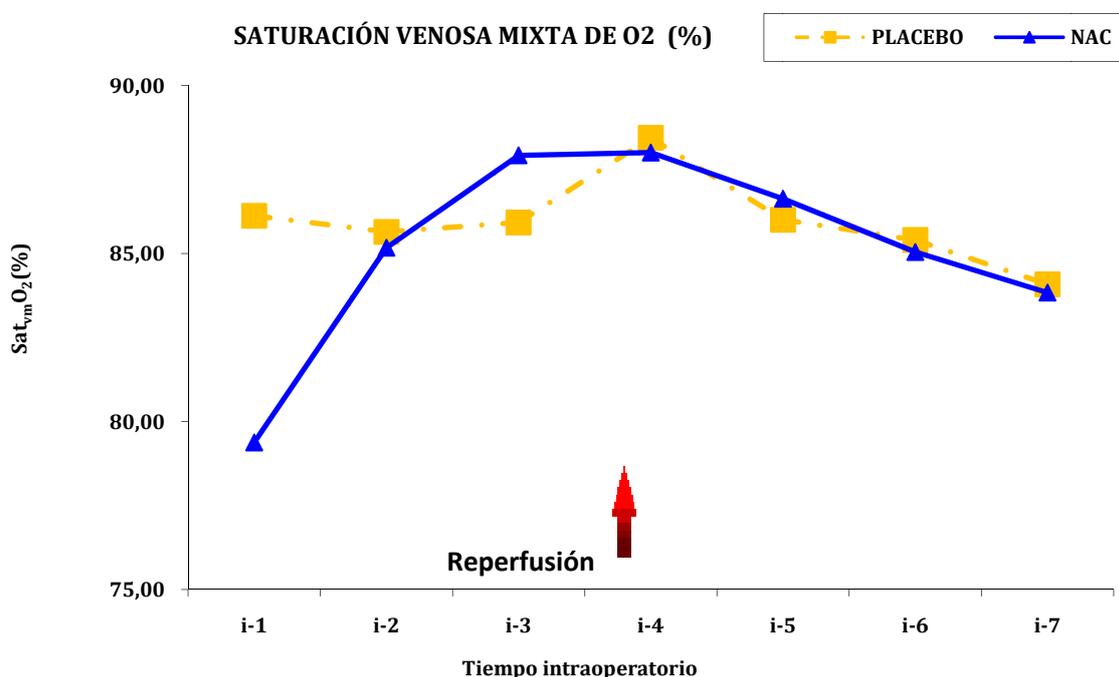
Los resultados obtenidos en la determinación de valores de saturación venosa mixta de oxígeno ($Sat_{vm}O_2$) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 22.

Tabla 22: Saturación venosa mixta de oxígeno (%) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Saturación venosa mixta de oxígeno (%)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	86,1200	6,39870	1,27974
	NAC	25	79,3750	15,86852	3,23915
i-2	PLACEBO	25	85,6400	7,62605	1,52521
	NAC	25	85,1667	7,60816	1,55301
i-3	PLACEBO	25	85,9200	17,06829	3,41366
	NAC	25	87,9167	5,56321	1,13558
i-4	PLACEBO	25	88,4400	6,58331	1,31666
	NAC	25	88,0000	5,41335	1,10500
i-5	PLACEBO	25	86,0000	6,40312	1,28062
	NAC	25	86,6250	5,42789	1,10796
i-6	PLACEBO	25	85,4000	6,71441	1,34288
	NAC	25	85,0417	5,29544	1,08093
i-7	PLACEBO	25	84,0800	9,30018	1,86004
	NAC	25	83,8333	4,66874	0,95300

La representación gráfica de los valores de $Sat_{vm}O_2$ en los grupos de estudio (placebo y NAC) se muestran en la figura 24.

Figura 24: Saturación venosa mixta (%) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



Los valores de saturación venosa mixta de oxígeno ($Sat_{vm}O_2$) parecen muy divergentes entre ambos grupos de estudio (placebo y NAC) en los tiempos (i-1) e (i-2). El perfil de registro de valores parece que se mantiene en el grupo placebo a lo largo de los tiempos intraoperatorios estudiados con un máximo a los 5 minutos postreperusión (i-4), mientras que en el grupo NAC se parte de valores iniciales más bajos (i-1), aumentando posteriormente y alcanzando los valores del grupo placebo al comienzo de la fase anhepática (i-2), con un máximo a los 5 minutos antes de la reperusión (i-3) mantenido a los 5 minutos postreperusión (i-4). No obstante las diferencias entre el grupo placebo y NAC no son estadísticamente significativas.

V.B.1.8. Índice de resistencias vasculares sistémicas

Los resultados obtenidos en la determinación de valores del IRVS en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 23.

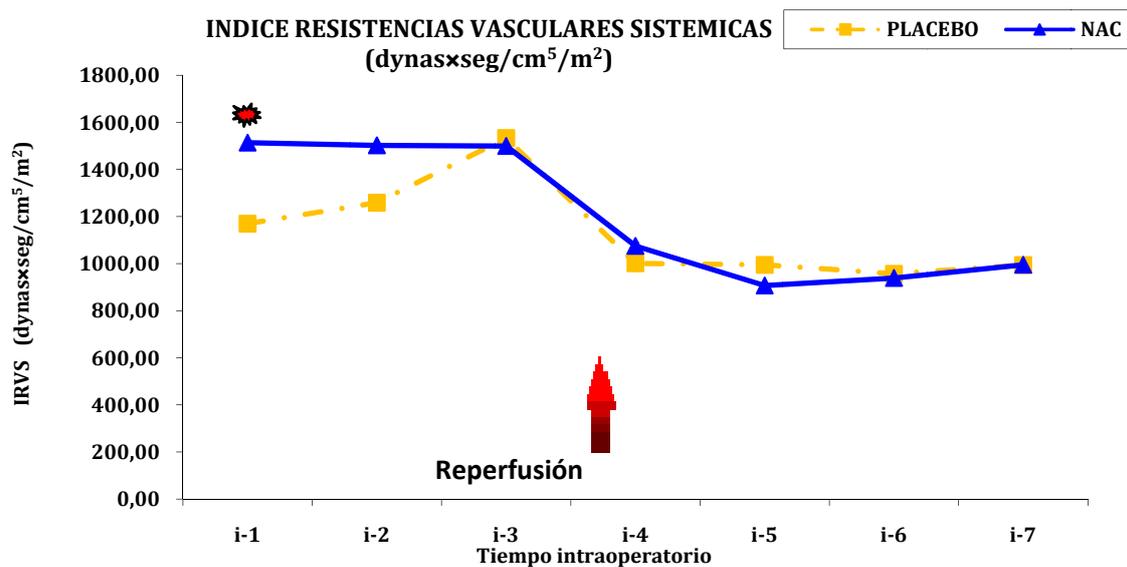
Tabla 23: Índice de resistencias vasculares sistémicas ($\text{dynas}\times\text{seg}/\text{cm}^5/\text{m}^2$) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Índice de resistencias vasculares sistémicas ($\text{dynas}\times\text{seg}/\text{cm}^5/\text{m}^2$)	grupo	N	Media	Desviación Típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	1169,5417	457,08928	93,30296
	NAC	25	1513,7500	702,44760	143,38652
i-2	PLACEBO	25	1258,6250	505,82097	103,25027
	NAC	25	1502,5000	590,68759	120,57360
i-3	PLACEBO	25	1533,5000	544,09246	111,06241
	NAC	25	1499,4167	541,02856	110,43699
i-4	PLACEBO	25	1001,0417	359,86453	73,45704
	NAC	25	1074,9583	514,66076	105,05469
i-5	PLACEBO	25	994,2917	495,36921	101,11682
	NAC	25	906,8696	478,57880	99,79058
i-6	PLACEBO	25	956,6250	311,44960	63,57438
	NAC	25	938,4167	361,05436	73,69991
i-7	PLACEBO	25	993,8333	310,61435	63,40389
	NAC	25	1169,5417	457,08928	93,30296

(*) $p=0,005$

La representación gráfica de los valores del índice de resistencias vasculares sistémicas en los grupos de estudio (placebo y NAC) se muestran en la figura 25.

Figura 25: Índice de resistencias vasculares sistémicas ($\text{dynas}\times\text{seg}/\text{cm}^5/\text{m}^2$) en los pacientes receptores de (TOH) (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado. (*) (i-1) $p=0,005$.



El índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) se encuentra más elevado tras la inducción anestésica (i-1) en el grupo NAC, comparado con el grupo placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En el grupo placebo, el IRVS se eleva durante la fase de hepatectomía y anhepática hasta 5 minutos antes de la reperfusión (i-3), mientras que en el grupo NAC permanecen elevadas en dichas fases. En la reperfusión, en ambos grupos, se produce un descenso brusco, manteniéndose en estos valores inferiores durante la fase neohepática, hasta el final de la intervención (i-7). Sin diferencias estadísticamente significativas.

V.B.1.9. Índice de resistencias vasculares pulmonares

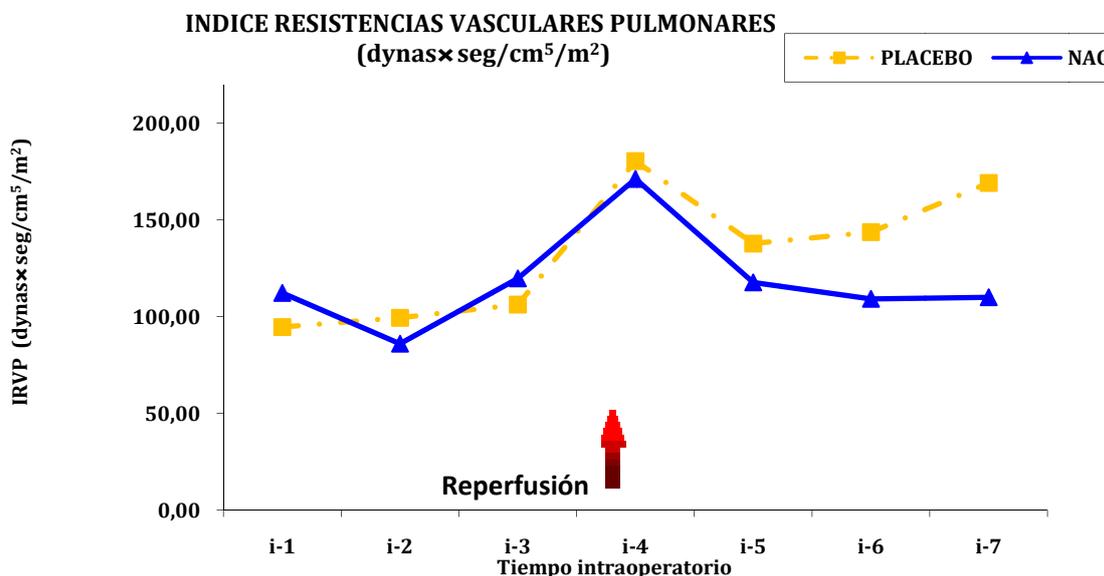
Los resultados obtenidos en la determinación de valores de índice de resistencias vasculares pulmonares (IRVP) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) y se muestran en la tabla 24.

Tabla 24: Índice de resistencias vasculares pulmonares ($\text{dynas} \times \text{seg}/\text{cm}^5/\text{m}^2$) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Índice de resistencias vasculares pulmonares ($\text{dynas} \times \text{seg}/\text{cm}^5/\text{m}^2$)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	94,5833	108,66499	22,18115
	NAC	25	112,2083	97,68493	19,93985
i-2	PLACEBO	25	99,3750	110,40826	22,53699
	NAC	25	85,9583	51,73047	10,55944
i-3	PLACEBO	25	106,1667	68,61466	14,00591
	NAC	25	119,7083	76,40310	15,59572
i-4	PLACEBO	25	180,3333	192,94303	39,38433
	NAC	25	171,1667	162,35272	33,14011
i-5	PLACEBO	25	137,7500	169,26317	34,55070
	NAC	25	117,6667	74,34389	15,17538
i-6	PLACEBO	25	143,6250	253,89861	51,82684
	NAC	25	109,1667	63,46219	12,95416
i-7	PLACEBO	25	169,0417	308,26873	62,92509
	NAC	25	109,9583	53,30672	10,88119

La representación gráfica de los valores del índice de resistencias vasculares pulmonares (IRVP) en los grupos de estudio (placebo y NAC) se muestra en la figura 26.

Figura 26: Índice de resistencias vasculares pulmonares ($\text{dynas}\times\text{seg}/\text{cm}^5/\text{m}^2$) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado



El índice de resistencias vasculares pulmonares (IRVP) se encuentra algo más elevado tras la inducción anestésica (i-1) en el grupo NAC, descendiendo en la fase de hepatectomía, para luego ascender bruscamente en el momento de la reperusión alcanzando su valor máximo a los 5 minutos después de la reperusión (i-4), con un descenso posterior durante la fase neohepática. Por otra parte el grupo placebo se mantiene prácticamente en valores similares hasta 5 minutos antes de la reperusión (i-3), que comienza a elevarse bruscamente alcanzando el máximo igualmente 5 minutos tras la reperusión (i-4), sin embargo tiene un comportamiento ascendente en la fase neohepática al contrario que el grupo NAC. Si bien las diferencias en los tiempos (i-5) a (i-7) (fase neohepática), en ambos grupos de estudio (placebo y NAC) no son estadísticamente significativas.

V.B.1.10. Contenido arterial de oxígeno

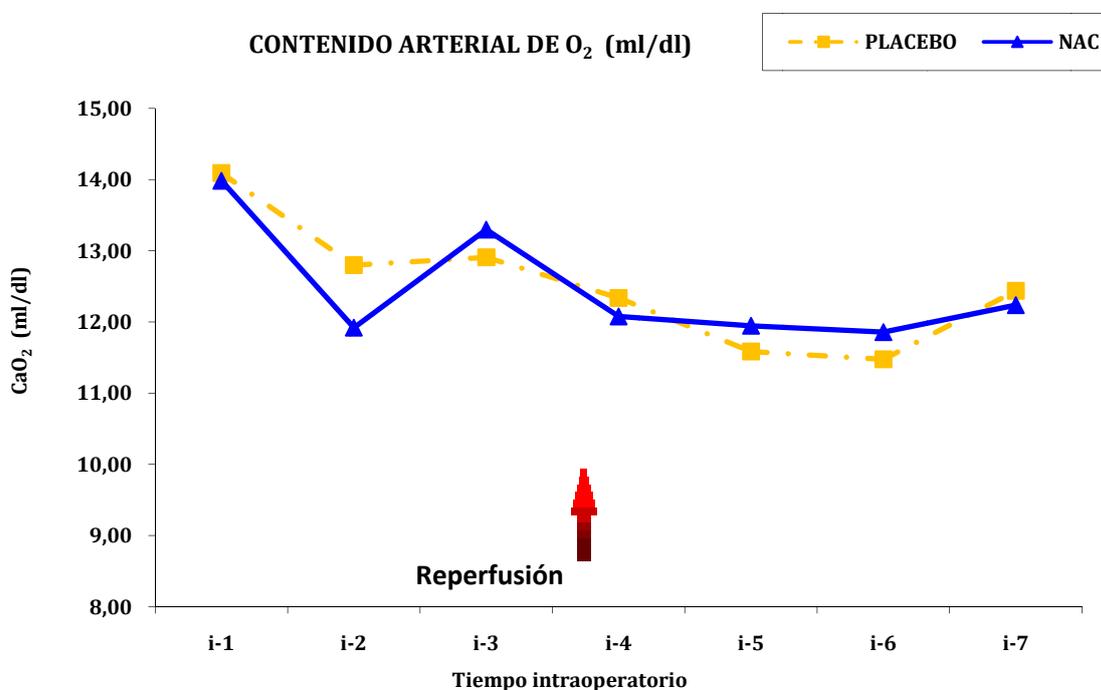
Los resultados obtenidos en la determinación de los valores del contenido arterial de oxígeno (CaO_2) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 25.

Tabla 25: Contenido arterial de oxígeno (ml/dl) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Contenido arterial de O ₂ (ml/dl)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	14,0909	3,00857	0,62733
	NAC	25	13,9821	2,80546	0,57266
i-2	PLACEBO	25	12,7975	2,89111	0,59014
	NAC	25	11,9183	3,03603	0,61973
i-3	PLACEBO	25	12,9072	2,11806	0,42361
	NAC	25	13,2964	2,24405	0,47843
i-4	PLACEBO	25	12,3372	2,16045	0,43209
	NAC	25	12,0767	1,92740	0,39343
i-5	PLACEBO	25	11,5844	2,22369	0,44474
	NAC	25	11,9458	2,28633	0,46670
i-6	PLACEBO	25	11,4748	2,22360	0,44472
	NAC	25	11,8575	1,88377	0,38452
i-7	PLACEBO	25	12,4364	2,37161	0,47432
	NAC	25	12,2363	2,44665	0,49942

La representación gráfica de los valores del contenido de oxígeno arterial en los grupos de estudio (placebo y NAC) se muestran en la figura 27.

Figura 27: Contenido arterial de oxígeno (ml/dl) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



El contenido arterial de oxígeno (CaO_2) muestra un perfil superponible en ambos grupos de estudio (placebo y NAC), así durante la fase de hepatectomía desciende en ambos grupos para luego ascender ligeramente durante la fase anhepática, siendo estos cambios algo más marcados en el grupo NAC, manteniéndose posteriormente en unos valores estables y similares en ambos grupos durante la fase neohepática. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

V.B.1.11. Transporte de oxígeno

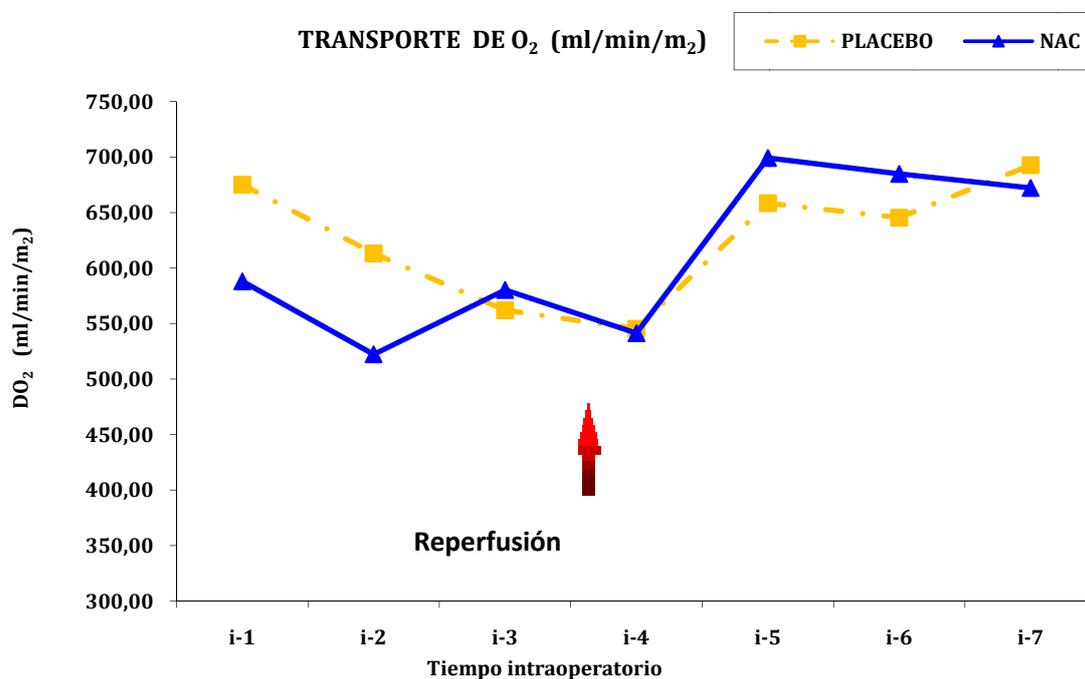
Los resultados obtenidos en la determinación de los valores del transporte de oxígeno (DO_2) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 26.

Tabla 26: Transporte de oxígeno contenido ($\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Transporte de O_2 ($\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	675,1258	272,55495	55,63505
	NAC	25	588,0250	289,83521	59,16236
i-2	PLACEBO	25	613,2054	255,26329	52,10540
	NAC	25	522,2254	222,16813	45,34988
i-3	PLACEBO	25	561,9788	185,45802	37,85646
	NAC	25	580,2254	216,17940	44,12743
i-4	PLACEBO	25	545,3133	225,66856	46,06440
	NAC	25	541,2738	198,35991	40,49005
i-5	PLACEBO	25	658,3888	321,60589	65,64753
	NAC	25	699,1383	232,00584	47,35799
i-6	PLACEBO	25	645,3804	262,00610	53,48177
	NAC	25	684,7983	203,13964	41,46570
i-7	PLACEBO	25	692,6721	278,11784	56,77057
	NAC	25	672,1708	228,70990	46,68521

La representación gráfica de los valores de transporte de oxígeno (DO_2) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la figura 28.

Figura 28: Transporte de oxígeno (ml/min/m²) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



El transporte de oxígeno en el grupo NAC desciende durante la fase de hepatectomía comparado con el grupo placebo. En ambos grupos se observa un aumento del transporte de oxígeno (DO₂) a partir de los 5 minutos postreperusión (i-4), alcanzando un máximo a los 20 minutos postreperusión (i-5) siendo los valores más elevados en el grupo que recibe NAC que en el placebo, si bien este aumento no es estadísticamente significativo.

V.B.1.12. Consumo de oxígeno

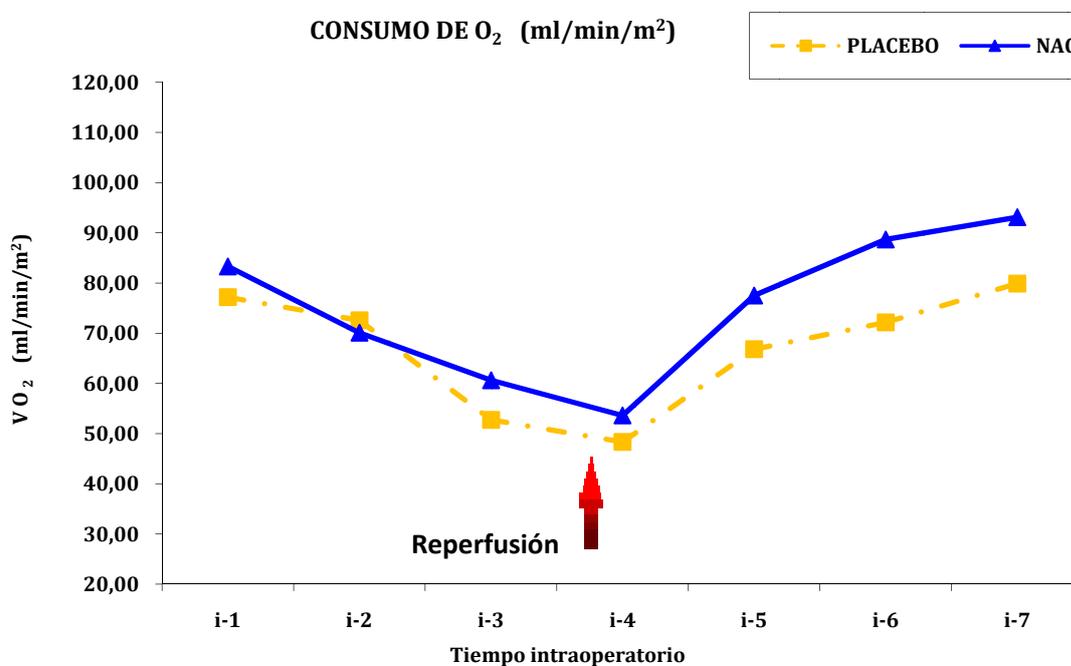
Los resultados obtenidos con respecto al consumo de oxígeno (VO₂) en ambos grupos de estudio (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 27.

Tabla 27: Consumo de oxígeno ($\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Consumo de O_2 ($\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la Media
i-1	PLACEBO	25	77,1975	43,22050	8,82235
	NAC	25	83,3208	25,05678	5,11469
i-2	PLACEBO	25	72,5746	32,62786	6,66013
	NAC	25	70,0996	45,90110	9,36952
i-3	PLACEBO	25	52,7463	26,57676	5,42496
	NAC	25	60,6308	29,48538	6,01868
i-4	PLACEBO	25	48,3438	25,23317	5,15070
	NAC	25	53,6279	23,64089	4,82568
i-5	PLACEBO	25	66,8154	29,05602	5,93103
	NAC	25	77,5267	35,70553	7,28836
i-6	PLACEBO	25	72,1717	30,30603	6,18619
	NAC	25	88,6858	34,95838	7,13585
i-7	PLACEBO	25	79,9163	31,95471	6,52273
	NAC	25	93,1254	40,06694	8,17863

La representación gráfica de los valores del consumo de oxígeno (VO_2) en los grupos de estudio (placebo y NAC) se muestran en la figura 29.

Figura 29: Consumo de oxígeno (VO_2) ($\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



La representación gráfica del consumo de oxígeno (VO_2) en ambos grupos de receptores de TOH estudiados (placebo y NAC) muestra un perfil de evolución similar, con un descenso en la fase de hepatectomía y anhepática (i-1 a i-4) que parece menos acusado en el grupo NAC, aunque no es estadísticamente significativo. Esta tendencia cambia a partir de los 5 minutos postreperfusión (i-4) donde se manifiesta un aumento del consumo de oxígeno siendo mayor en el grupo que recibe NAC, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas.

V.B.1.13. Ratio extracción de oxígeno tisular

Los resultados obtenidos con respecto a la razón (ratio) de extracción de oxígeno tisular (R_{EO_2}) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 28.

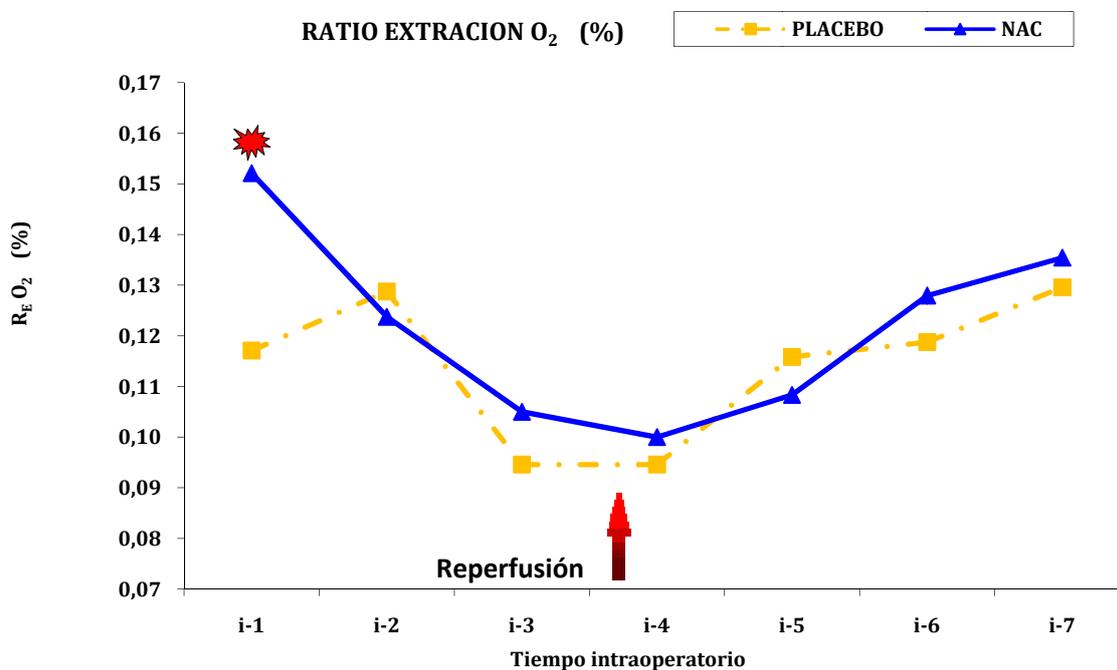
Tabla 28: Ratio extracción de oxígeno tisular en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Ratio extracción de O_2	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	0,1171	0,05916	0,01208
	NAC *	25	0,1521	0,05022	0,01025
i-2	PLACEBO	25	0,1288	0,07261	0,01482
	NAC	25	0,1238	0,06520	0,01331
i-3	PLACEBO	25	0,0946	0,05116	0,01044
	NAC	25	0,1050	0,05316	0,01085
i-4	PLACEBO	25	0,0946	0,06324	0,01291
	NAC	25	0,1000	0,05267	0,01075
i-5	PLACEBO	25	0,1158	0,06206	0,01267
	NAC	25	0,1083	0,04706	0,00961
i-6	PLACEBO	25	0,1188	0,05736	0,01171
	NAC	25	0,1279	0,04872	0,00995
i-7	PLACEBO	25	0,1296	0,07111	0,01451
	NAC	25	0,1354	0,04452	0,00909

(*) $p=0,032$

La representación gráfica de los valores del ratio de extracción de oxígeno (R_{EO_2}) en los grupos de estudio (placebo y NAC) se muestran en la figura 30.

Figura 30: Ratio extracción oxígeno tisular en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado. (*) (i-1) $p=0,032$.



La razón o “ratio” de extracción de oxígeno tisular parece más elevada en el grupo de receptores de TOH que reciben NAC, si bien esta diferencia no es estadísticamente significativa salvo tras la inducción anestésica (i-1). Siendo el perfil de evolución en los tiempos intraoperatorios recogidos muy similar en ambos grupos de estudio (placebo y NAC).

V.B.2. Variables bioquímico/metabólicas intraoperatorias

V.B.2.1. Valores de pH

Los resultados obtenidos de la determinación de los valores de pH sanguíneo en las muestras intraoperatorias obtenidas de los pacientes objeto de estudio (grupos placebo y NAC) se presentan en la tabla 29.

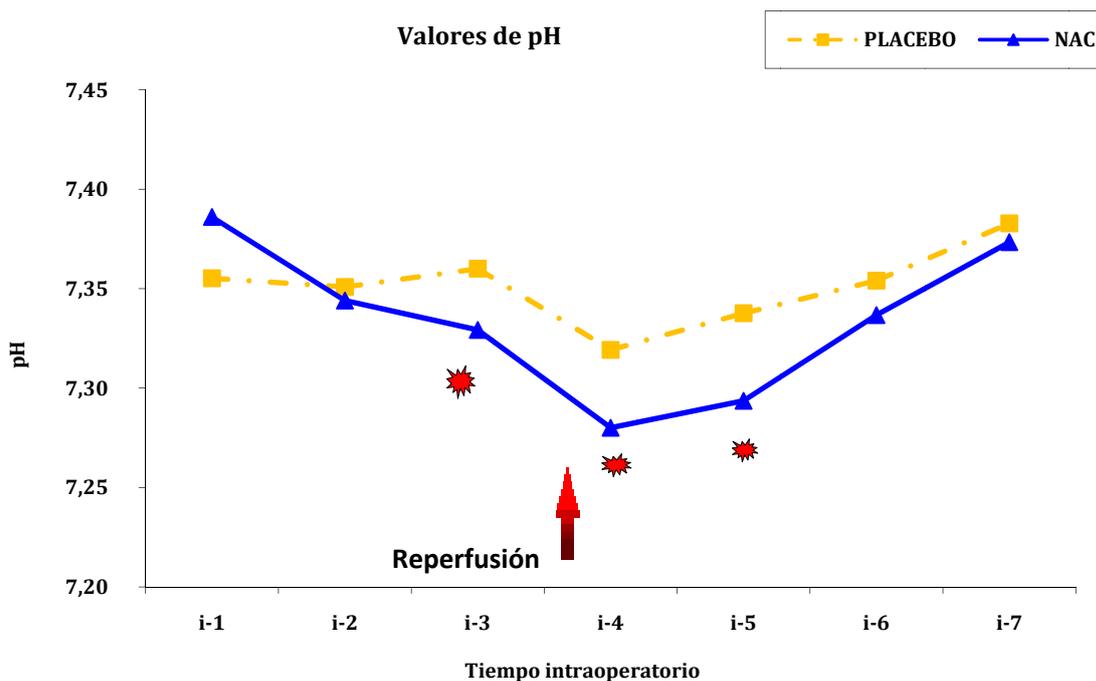
Tabla 29: Valores de pH sanguíneo en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

pH	Grupo	N	Media	Desviación típico	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	7,3552	0,05987	0,01197
	NAC	25	7,3860	0,05923	0,01185
i-2	PLACEBO	25	7,3508	0,06204	0,01241
	NAC	25	7,3440	0,05657	0,01131
i-3	PLACEBO	25	7,3600	0,05156	0,01031
	NAC	25	7,3292	0,05700	0,01140
i-4	PLACEBO	25	7,3192	0,05823	0,01165
	NAC	25	7,2800	0,06278	0,01256
i-5	PLACEBO	25	7,3376	0,06894	0,01379
	NAC	25	7,2936	0,07111	0,01422
i-6	PLACEBO	25	7,3540	0,07399	0,01480
	NAC	25	7,3367	0,05925	0,01209
i-7	PLACEBO	25	7,3828	0,11297	0,02259
	NAC	25	7,3733	0,06225	0,01271

(*) (i-3) p= 0,051, (i-4) p= 0,027, (i-5) p= 0,031.

La representación gráfica de los valores de pH obtenidos en las muestras intraoperatorias de los pacientes receptores de TOH objeto de estudio (grupos placebo y NAC) se representan en la figura 31.

Figura 31: Valores de pH sanguíneo de los pacientes receptores TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado. (*) (i-3) p= 0,051, (*) (i-4) p= 0,027, (*) (i-5) p= 0,031.



Los valores de pH presentan un perfil descendente más acusado en el grupo de pacientes receptores de TOH que reciben NAC con respecto al grupo placebo, con valores estadísticamente significativos 5 minutos antes de la reperusión (i-3), así como a los 5 y 20 minutos postreperusión (i-4 e i-5 respectivamente). Estos valores de pH muestran un perfil ascendente en ambos grupos de estudio (placebo y NAC) a partir de los 5 minutos postreperusión (i-4), alcanzando el grupo placebo los valores iniciales a los 60 minutos postreperusión, (i-6), mientras que el grupo que recibe NAC alcanza los valores iniciales al finalizar la intervención quirúrgica (i-7).

V.B.2.2. Concentración de bicarbonato

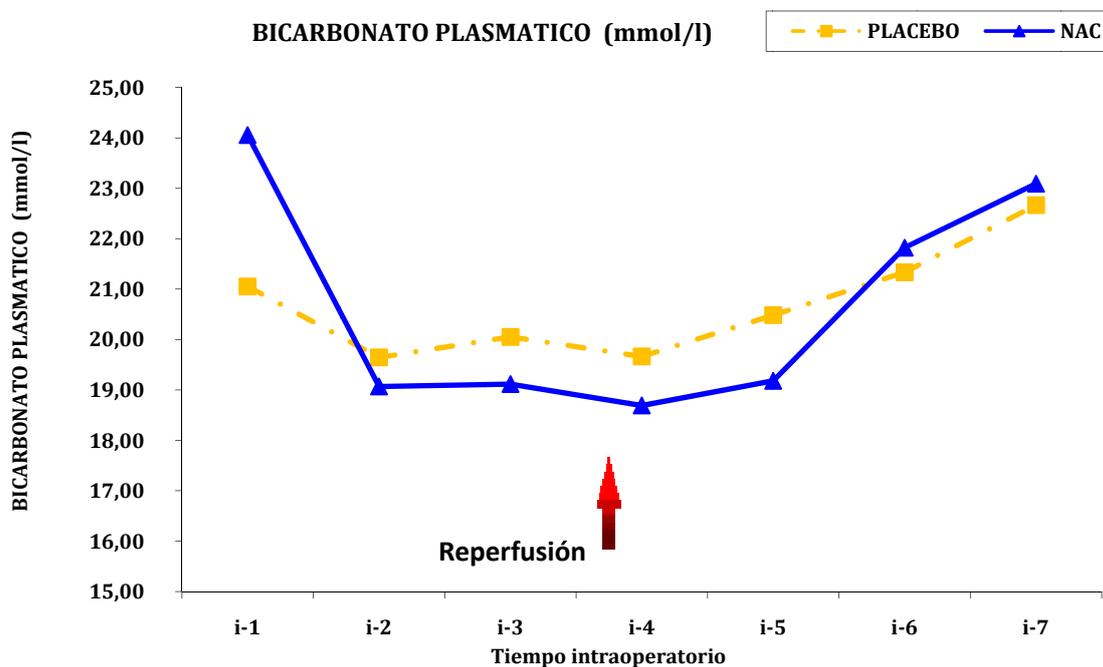
Los resultados obtenidos con respecto a la determinación de la concentración de bicarbonato plasmático en ambos grupos de estudio (placebo y NAC) se muestran en la tabla 30.

Tabla 30: Concentración de bicarbonato plasmático (mmol/l) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Bicarbonato plasmático (mmol/l)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	21,0520	2,74699	0,54940
	NAC	25	24,0560	15,65953	3,13191
i-2	PLACEBO	25	19,6440	2,86139	0,57228
	NAC	25	19,0680	2,14237	0,42847
i-3	PLACEBO	25	20,0520	2,57117	0,51423
	NAC	25	19,1160	3,34498	0,66900
i-4	PLACEBO	25	19,6640	2,78386	0,55677
	NAC	25	18,6920	2,28362	0,45672
i-5	PLACEBO	25	20,4840	2,84117	0,56823
	NAC	25	19,1800	5,00425	1,00085
i-6	PLACEBO	25	21,3333	3,29250	0,67208
	NAC	25	21,8208	2,54951	0,52042
i-7	PLACEBO	25	22,6640	3,54505	0,70901
	NAC	25	23,0913	2,93953	0,61293

La representación gráfica de los valores de la concentración de bicarbonato plasmático obtenido en los pacientes receptores de TOH estudiados (grupos placebo y NAC) se muestra en la figura 32.

Figura 32: Concentración de bicarbonato plasmático (mmol/l) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



Los valores de bicarbonato plasmático en el grupo de pacientes receptores de TOH que reciben NAC descienden de forma más acusada comparados con los del grupo placebo durante la fase de hepatectomía hasta el final de dicha fase (i-2), permaneciendo en valores inferiores a los del grupo placebo hasta 20 minutos postreperusión (i-5) en que vuelven a ascender alcanzando valores similares a los del grupo placebo al final de la intervención quirúrgica (i-7). No obstante, las diferencias entre ambos grupos no son estadísticamente significativas.

V.B.2.3. Déficit de bases

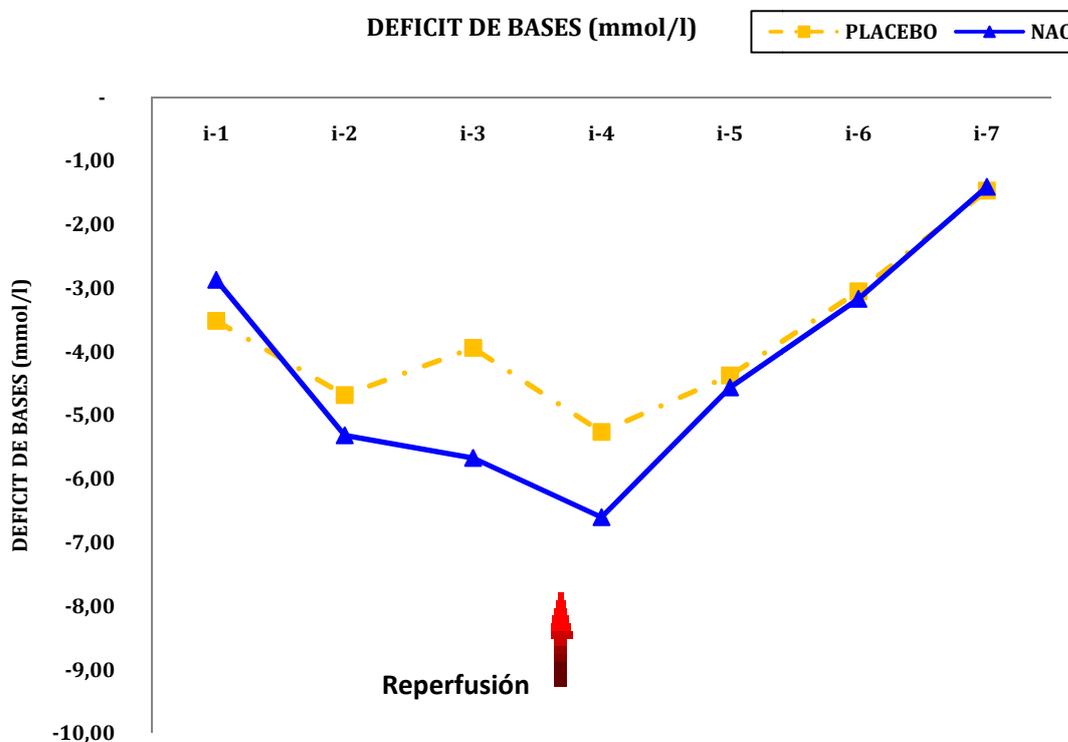
Los resultados obtenidos en la determinación de los valores de déficit de bases (DB) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) obtenidos se muestran en la tabla 31.

Tabla 31: Déficit de bases (mmol/l) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Déficit de bases (mmol/l)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	-3,6667	2,71400	0,55399
	NAC	25	-1,8040	6,09450	1,21890
i-2	PLACEBO	25	-4,6880	3,40543	0,68109
	NAC	25	-5,3200	2,60080	0,52016
i-3	PLACEBO	25	-3,9440	3,30569	0,66114
	NAC	25	-5,6760	3,48022	0,69604
i-4	PLACEBO	25	-5,2680	3,08933	0,61787
	NAC	25	-6,6080	2,85481	0,57096
i-5	PLACEBO	25	-4,5625	3,24624	0,66264
	NAC	25	-4,5680	6,46398	1,29280
i-6	PLACEBO	25	-3,0560	3,70620	0,74124
	NAC	25	-3,1750	2,71345	0,55388
i-7	PLACEBO	25	-1,4720	4,39209	0,87842
	NAC	25	-1,4125	3,23262	0,65986

La representación gráfica de los valores del déficit de bases obtenidos en los pacientes receptores de TOH en los tiempos intraoperatorios previamente referidos, se muestran en la figura 33.

Figura 33: Déficit de bases (mmol/l) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



El déficit de bases en el grupo de pacientes receptores de TOH que recibe NAC es más acusado en los tiempos (i-2, i-3 e i-4) con respecto al grupo que recibe placebo, si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas.

V.B.2.4. Presión parcial de anhídrido carbónico arterial

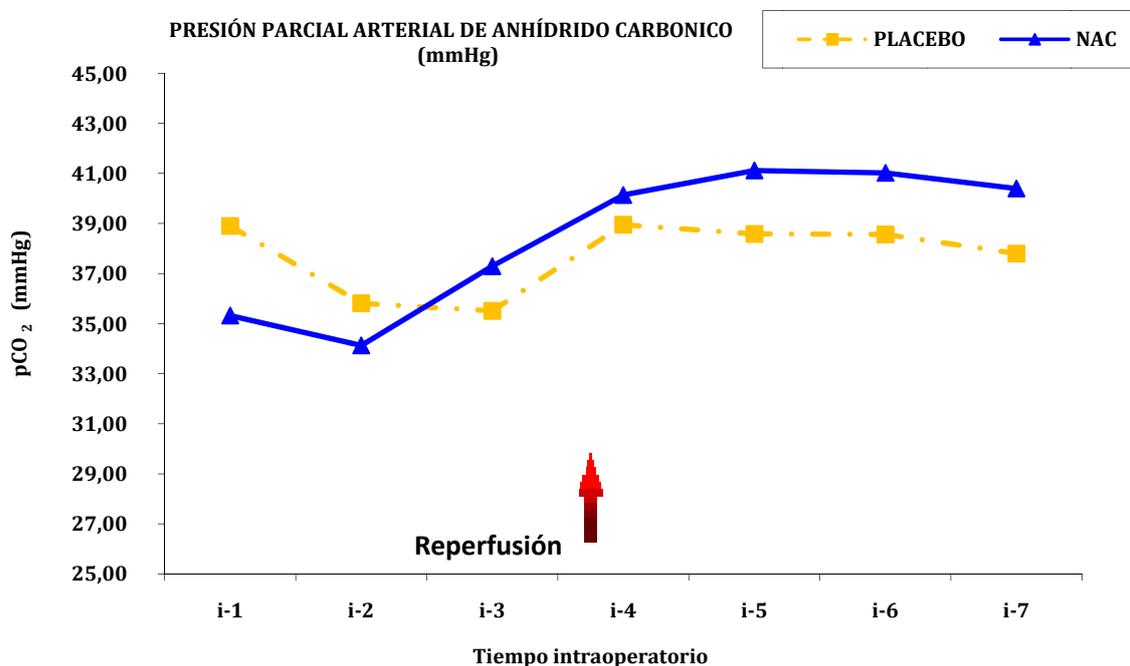
Los resultados obtenidos en la determinación de los valores de presión parcial de anhídrido carbónico arterial (paCO_2) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 32.

Tabla 32: Presión parcial arterial de anhídrido carbonico (mmHg) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

paCO_2 (mmHg)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	38,9000	8,23418	1,68080
	NAC	25	35,3200	4,56837	0,91367
i-2	PLACEBO	25	35,8116	4,82848	0,96570
	NAC	25	34,1292	3,98830	0,81411
i-3	PLACEBO	25	35,5080	4,30754	0,86151
	NAC	25	37,2958	6,16438	1,25830
i-4	PLACEBO	25	38,9480	5,36587	1,07317
	NAC	25	40,1400	5,68206	1,13641
i-5	PLACEBO	25	38,5840	5,85247	1,17049
	NAC	25	41,1174	5,08381	1,06005
i-6	PLACEBO	25	38,5640	3,90287	0,78057
	NAC	25	41,0208	5,81422	1,18682
i-7	PLACEBO	25	37,8000	5,70650	1,14130
	NAC	25	40,3958	5,93417	1,21131

La representación gráfica de los valores de presión parcial de anhídrido carbónico arterial (paCO_2) de los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) en los tiempos intraoperatorios previamente referidos, se muestra en la figura 34.

Figura 34: Presión parcial arterial de anhídrido carbónico (mmHg) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



La presión parcial de anhídrido carbónico arterial (paCO₂) en el grupo tratado con NAC, desciende ligeramente comparado con el grupo placebo durante la fase de hepatectomía, aumentando al comienzo de la fase anhepática (i-2) y continuando en ascenso hasta alcanzar su valor máximo a los 20 minutos postreperusión (i-5), con un discreto descenso al final de la intervención (i-7). Desde 5 minutos antes de la reperusión (i-3) los valores más elevados en el grupo que recibe NAC que en los del grupo que recibe placebo, si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas.

V.B.2.5. Valores de presión parcial de oxígeno arterial

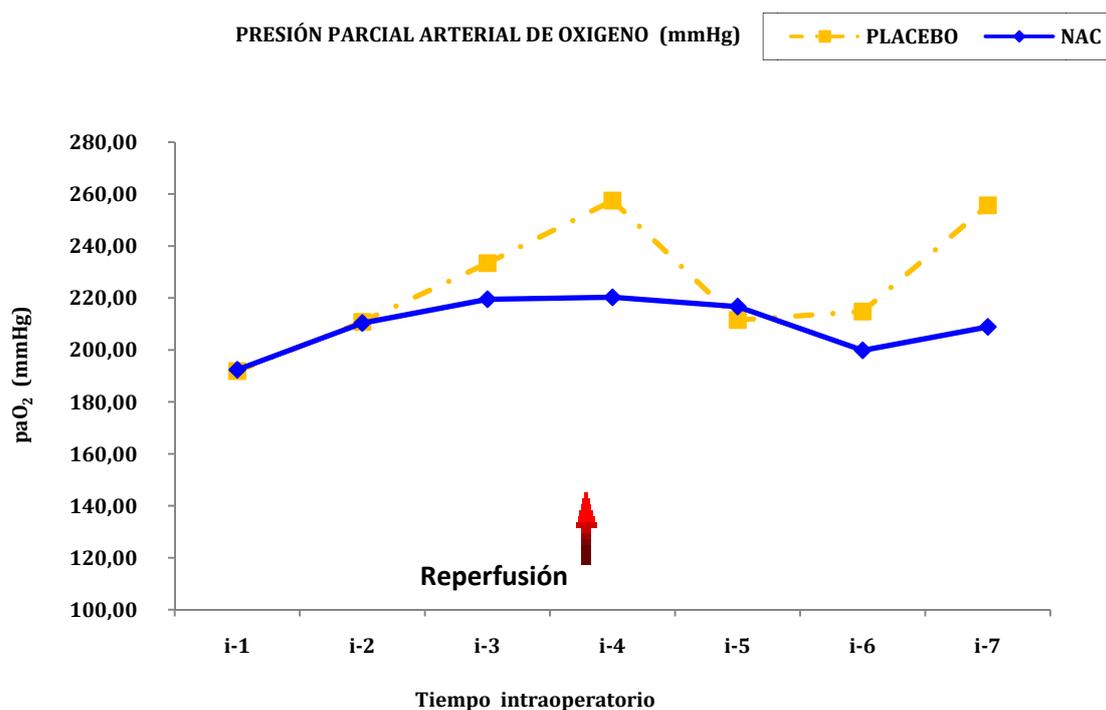
Los resultados obtenidos en la determinación de los valores de presión parcial de oxígeno arterial (paO₂) en las muestras intraoperatorias obtenidas de los pacientes objeto de estudio se presentan en la tabla 33.

Tabla 33: Presión parcial arterial de oxígeno (mmHg) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

paO ₂ (mmHg)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	191,8680	69,96947	13,99389
	NAC	25	192,3800	65,09633	13,01927
i-2	PLACEBO	25	210,8000	49,63366	9,92673
	NAC	25	210,3560	49,27704	9,85541
i-3	PLACEBO	25	233,4000	54,06246	10,81249
	NAC	25	219,5200	61,12768	12,22554
i-4	PLACEBO	25	257,4800	85,30002	17,06000
	NAC	25	220,2840	50,04098	10,00820
i-5	PLACEBO	25	211,5200	63,14211	12,62842
	NAC	25	216,6800	57,79686	11,55937
i-6	PLACEBO	25	214,8000	53,73004	10,74601
	NAC	25	199,8375	55,55513	11,34014
i-7	PLACEBO	25	255,6800	101,05061	20,21012
	NAC	25	208,8750	66,51598	13,57752

La representación gráfica de los valores de presión parcial de oxígeno arterial (paO₂) de los pacientes receptores de TOH estudiados (grupo placebo y NAC) se muestra en la figura 35.

Figura 35: Presión parcial de oxígeno arterial (mmHg) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



Los valores de presión parcial de oxígeno arterial (paO_2) en el periodo inmediato pre y postreperfusión (i-3, i-4, 1-5) son menores en el grupo de pacientes receptores de TOH que reciben NAC con respecto al grupo placebo, el cual muestra un incremento en los tiempos (i-3, i-4), así como en (i-6) e (i-7). Si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas.

V.B.2.6. Valores de potasio

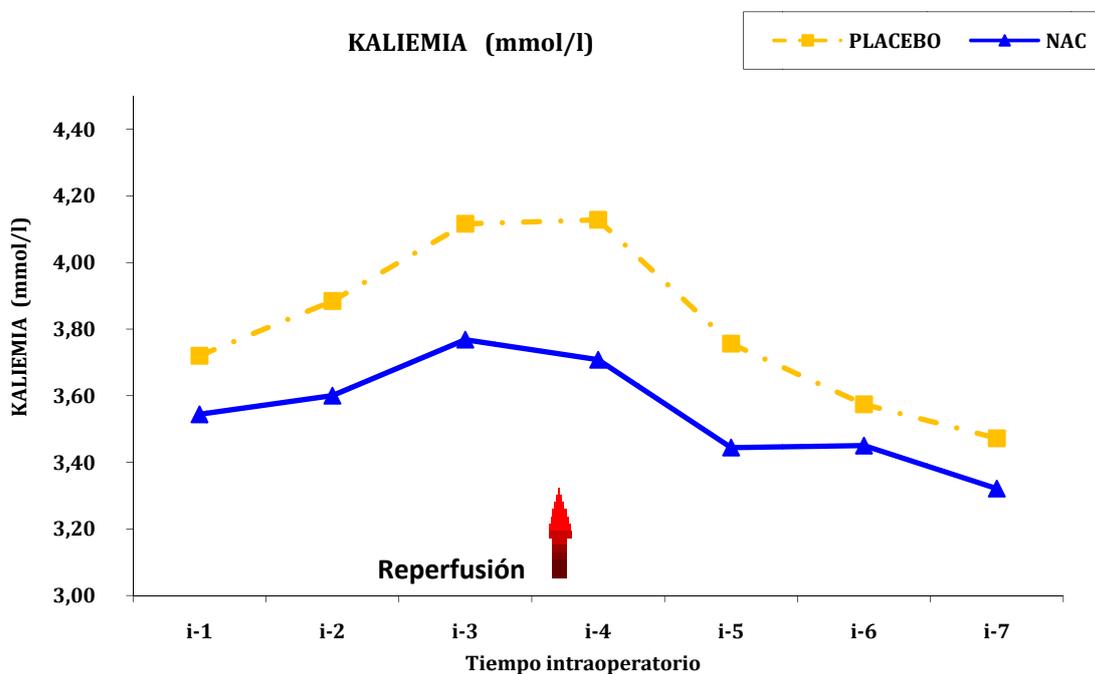
Los resultados obtenidos con respecto a los valores de concentración de potasio sérico (kaliemia) en los pacientes receptores de trasplante hepático objeto de estudio durante el periodo intraoperatorio (placebo y NAC) se muestran en la tabla 34.

Tabla 34: Concentración de potasio sérico (mmol/l) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Kaliemia (mmol/l)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	3,7200	0,60208	0,12042
	NAC	25	3,5440	0,51485	0,10297
i-2	PLACEBO	25	3,8840	0,68110	0,13622
	NAC	25	3,6000	0,56495	0,11299
i-3	PLACEBO	25	4,1160	0,90401	0,18080
	NAC	25	3,7680	0,58432	0,11686
i-4	PLACEBO	25	4,1280	0,93565	0,18713
	NAC	25	3,7080	0,81082	0,16216
i-5	PLACEBO	25	3,7560	0,90512	0,18102
	NAC	25	3,4440	0,50669	0,10134
i-6	PLACEBO	25	3,5740	0,79045	0,15809
	NAC	25	3,4500	0,51836	0,10581
i-7	PLACEBO	25	3,4720	0,74862	0,14972
	NAC	25	3,3208	0,53890	0,11000

La representación gráfica de la concentración sérica de potasio obtenido en los pacientes receptores de TOH estudiados (grupos placebo y NAC) se muestra en la figura 36.

Figura 36: Concentración de potasio sérico (mmol/l) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



El perfil que muestran ambos grupos de estudio (placebo y NAC) sobre la kaliemia en el periodo intraoperatorio estudiado es paralelo, si bien la concentración de potasio sérico en el grupo NAC es inferior con una tendencia al descenso a los 5 minutos postreperusión (i-4). Sin embargo las diferencias observadas entre el grupo de pacientes receptores de TOH tratado con NAC y el grupo que recibe placebo no son estadísticamente significativas.

V.B.2.7. Valores de sodio

Los resultados obtenidos en la determinación de la concentración de sodio sérico (natremia) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 35.

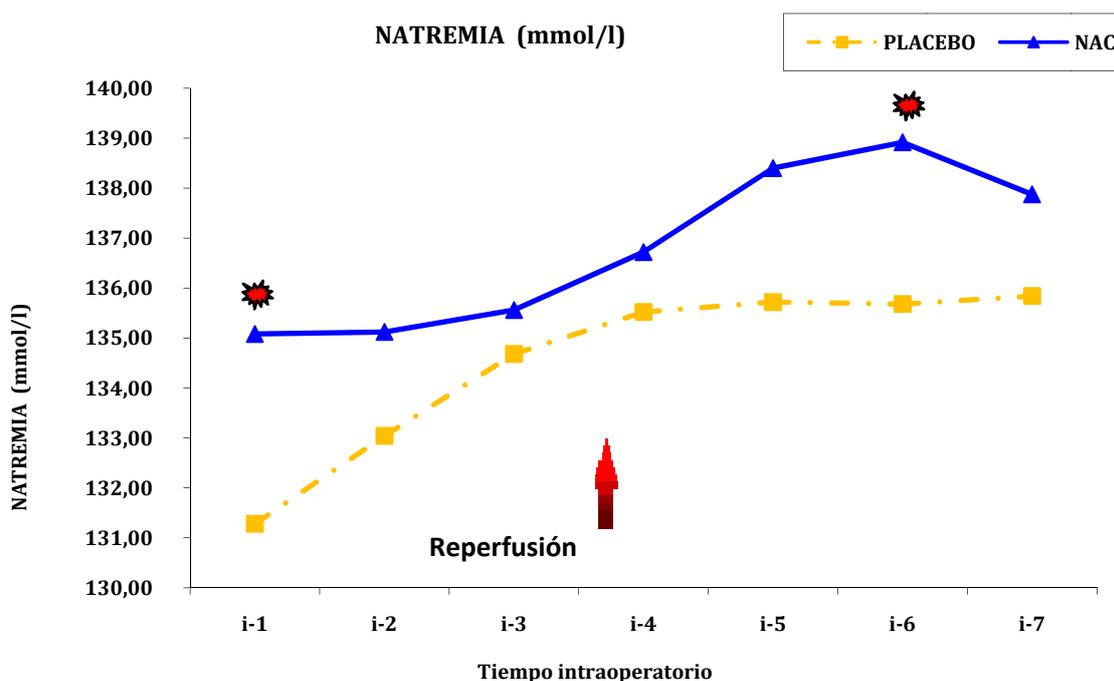
Tabla 35: Concentración de sodio sérico (mmol/l) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Natremia (mmol/l)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	131,2800	5,98275	1,19655
*	NAC	25	135,0800	7,53835	1,50767
i-2	PLACEBO	25	133,0400	5,91242	1,18248
	NAC	25	135,1200	6,11910	1,22382
i-3	PLACEBO	25	134,6800	5,08855	1,01771
	NAC	25	135,5600	5,14036	1,02807
i-4	PLACEBO	25	135,5200	5,29245	1,05849
	NAC	25	136,7200	6,05200	1,21040
i-5	PLACEBO	25	135,7200	6,31480	1,26296
	NAC	25	138,4000	6,01387	1,20277
i-6	PLACEBO	25	135,6800	5,49029	1,09806
*	NAC	24	138,9167	5,63311	1,14985
i-7	PLACEBO	25	135,8400	5,02228	1,00446
	NAC	24	137,8750	4,41650	0,90151

(*) (i-1) $p=0,054$, (i-6) $p=0,047$

La representación gráfica de la concentración de sodio sérico obtenido en los pacientes receptores de TOH en los tiempos intraoperatorios previamente referidos, se muestra en la figura 37.

Figura 37: Concentración de sodio sérico (mmol/l) en los receptores de trasplante hepático durante el periodo intraoperatorio, (grupo placebo y NAC). (*) (i-1) $p=0,054$, (*) (i-6) $p=0,047$.



Los valores de concentración de sodio sérico en el grupo de pacientes receptores de TOH que reciben NAC son superiores a los del grupo que recibe placebo durante todo el periodo intraoperatorio estudiado, si bien las diferencias sólo son estadísticamente significativas tras la inducción anestésica (i-1) y a los 60 minutos postreperfusión (i-6).

V.B.2.8. Acido láctico

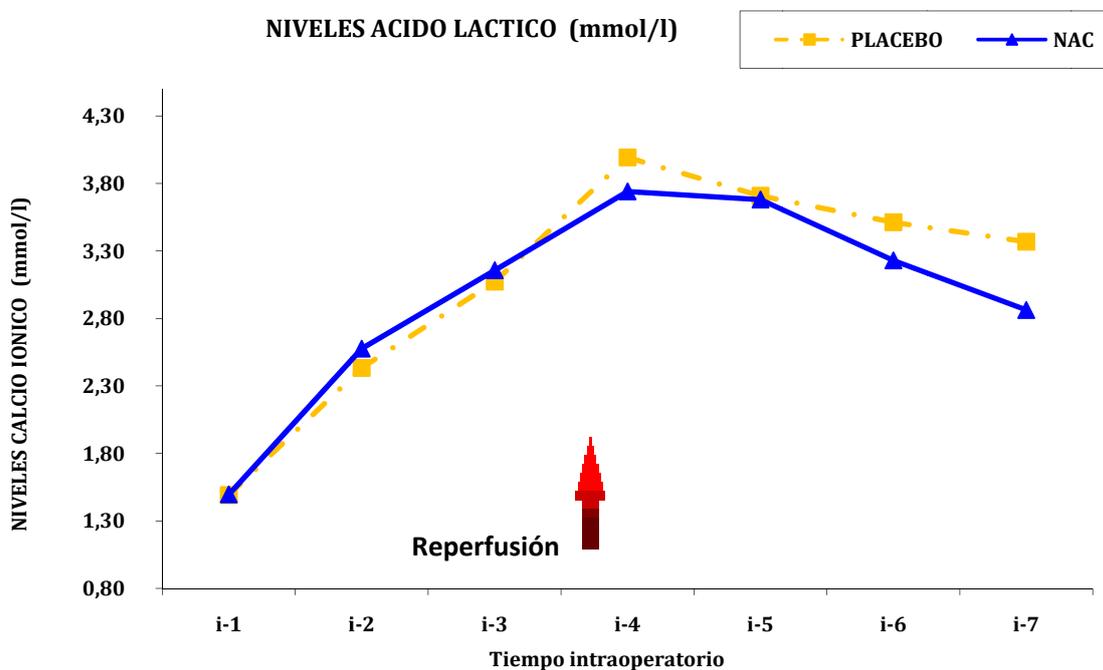
Los resultados obtenidos con respecto a la concentración sanguínea de ácido láctico en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 36.

Tabla 36: Concentración de ácido láctico plasmático (mmol/l) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Acido láctico (mmol/l)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	1,4920	0,86213	0,17243
	NAC	25	1,4960	0,58629	0,11726
i-2	PLACEBO	25	2,4333	1,10401	0,22536
	NAC	25	2,5760	1,04454	0,20891
i-3	PLACEBO	25	3,0720	1,13267	0,22653
	NAC	25	3,1560	1,16407	0,23281
i-4	PLACEBO	25	3,9920	1,42066	0,28413
	NAC	25	3,7400	1,05040	0,21008
i-5	PLACEBO	25	3,7080	2,07764	0,41553
	NAC	25	3,6800	1,36351	0,27270
i-6	PLACEBO	25	3,5120	2,67727	0,53545
	NAC	25	3,2292	1,36397	0,27842
i-7	PLACEBO	25	3,3680	3,36770	0,67354
	NAC	25	1,4920	0,86213	0,17243

La representación gráfica de los valores de concentración sanguínea de ácido láctico obtenido en los pacientes receptores de TOH estudiados (grupos placebo y NAC) se muestra en la figura 38.

Figura 38: Concentración de ácido láctico plasmático (mmol/l) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



El ácido láctico, en ambos grupos (placebo y NAC) presenta un comportamiento similar, con un ascenso continuo hasta 5 minutos después de la reperusión (i-4), con un valor máximo en el grupo NAC inferior al grupo placebo, si bien esta diferencia no es estadísticamente significativa. Durante la fase neohepática los valores de ácido láctico presentan un comportamiento descendente en ambos grupos, siendo más acusado el descenso en el grupo tratado con NAC, con una concentración de ácido láctico más baja, así a los 60 minutos postreperusión (i-6) y al final de la intervención quirúrgica (i-7) la concentración de ácido láctico es más baja en el grupo tratado con NAC, si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas.

V.B.2.9. Calcio iónico

Los resultados obtenidos en la determinación de los valores de concentración de calcio iónico en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 37.

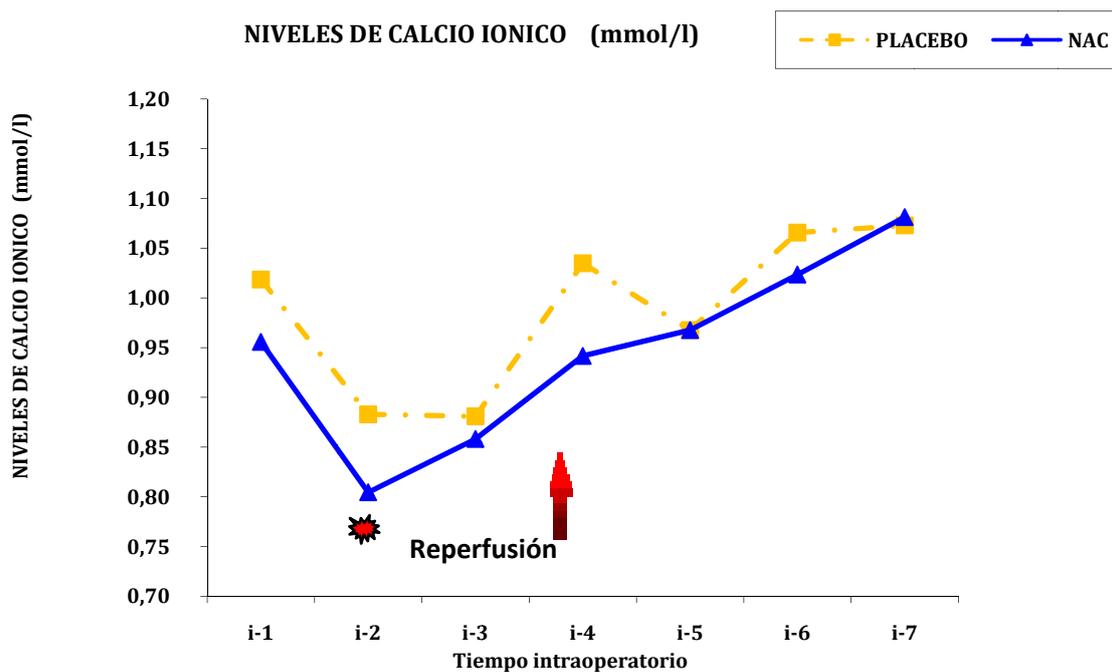
Tabla 37: Niveles de calcio iónico sanguíneo (mmol/l) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Calcio iónico (mmol/l)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	1,0184	0,15334	0,03067
	NAC	25	0,9556	0,17505	0,03501
i-2	PLACEBO	25	0,8828	0,12766	0,02553
	NAC	25	0,8044	0,14855	0,02971
i-3	PLACEBO	25	0,8808	0,16706	0,03341
	NAC	25	0,8580	0,12800	0,02560
i-4	PLACEBO	25	1,0348	0,28439	0,05688
	NAC	25	0,9416	0,25939	0,05188
i-5	PLACEBO	25	0,9676	0,15390	0,03078
	NAC	25	0,9676	0,20578	0,04116
i-6	PLACEBO	25	1,0656	0,27140	0,05428
	NAC	25	1,0233	0,23267	0,04749
i-7	PLACEBO	25	1,0728	0,18263	0,03653
	NAC	25	1,0813	0,18030	0,03680

(*) $p= 0,051$

La representación gráfica de la concentración de calcio iónico sanguíneo en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestra en la figura 39.

Figura 39: Concentración de calcio iónico sanguíneo (mmol/l) en los pacientes receptores de TOH durante el periodo intraoperatorio estudiado. (*) (i-2) $p= 0,051$.



La concentración de calcio iónico desciende en ambos grupos de estudio (placebo y NAC) durante la fase de hepatectomía, (i-1 a i-2). Siendo el descenso al comienzo de la fase anhepática (i-2) estadísticamente significativo en el grupo que recibe NAC. Posteriormente comienza un ascenso progresivo en ambos grupos con un valor máximo en el grupo placebo a los 5 minutos de la reperusión (i-4), máximo que no se presenta en el grupo que recibe NAC. A los 60 minutos de finalizada la intervención quirúrgica (i-7) la concentración de calcio iónico es similar en ambos grupos de estudio.

V.B.2.10. Glucosa

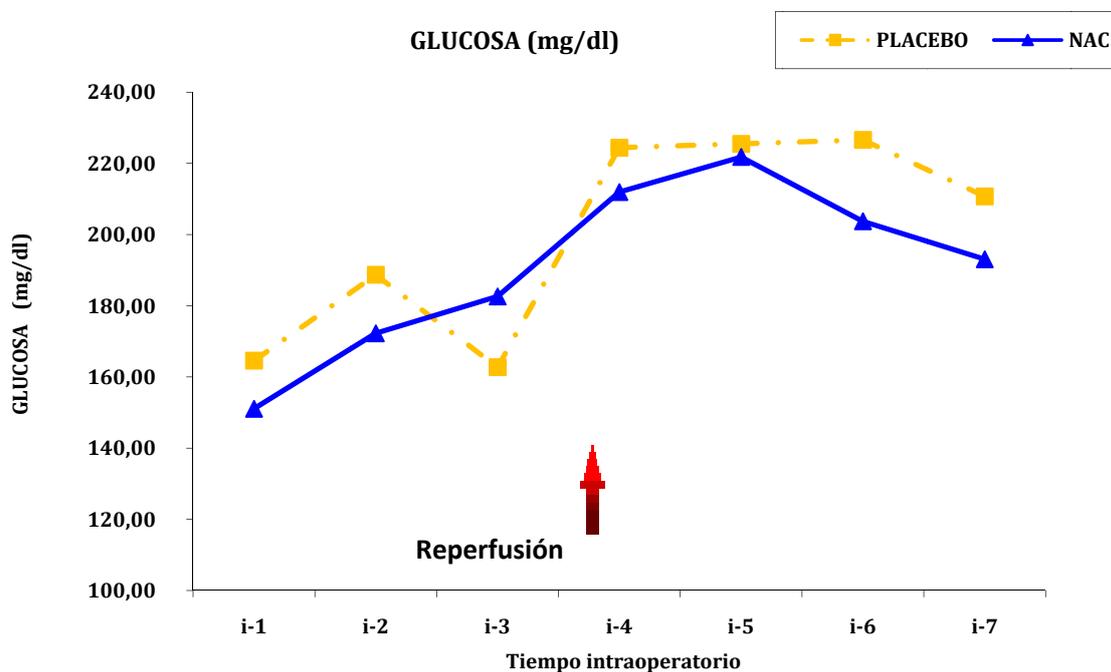
Los resultados obtenidos con respecto a los valores séricos de la concentración glucosa (glucemia) en ambos grupos de estudio (placebo y NAC) se muestran en la tablas 38.

Tabla 38: Concentración de glucosa en sangre (mg/dl) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Glucemia (mg/dl)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	164,5600	54,98566	10,99713
	NAC	25	151,0400	68,11172	13,62234
i-2	PLACEBO	25	188,6800	65,71195	13,14239
	NAC	25	172,2400	63,06497	12,61299
i-3	PLACEBO	25	162,7200	57,21197	11,44239
	NAC	25	182,6000	52,78336	10,55667
i-4	PLACEBO	25	224,4000	54,10638	10,82128
	NAC	25	211,9200	60,84880	12,16976
i-5	PLACEBO	25	225,4800	54,61618	10,92324
	NAC	25	221,7600	65,40596	13,08119
i-6	PLACEBO	25	226,5600	62,10883	12,42177
	NAC	25	203,7083	52,84471	10,78688
i-7	PLACEBO	25	210,7200	58,91980	11,78396
	NAC	25	193,0417	60,67983	12,38622

La representación gráfica de los valores de glucosa determinados en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestra en la figura 40.

Figura 40: Concentración de glucosa sanguínea (mg/dl) en los pacientes receptores de TOH grupo (placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



La glucemia en ambos grupos de estudio (placebo y NAC) asciende durante la fase de hepatectomía, de (i-1 a i-2). En la fase anhepática decae en el grupo placebo hasta 5 minutos antes de la reperusión (i-3), mientras que en el grupo NAC continúa ascendiendo. En la reperusión hay un nuevo ascenso más elevado en el grupo placebo que en el grupo NAC. A los 20 minutos postperfusión (i-5), comienza a descender la concentración de glucosa sanguínea de forma más evidente en el grupo NAC. Si bien las diferencias entre ambos grupos (placebo y NAC) no son estadísticamente significativas.

V.B.2.11. Glutamato oxalacetato transaminasa

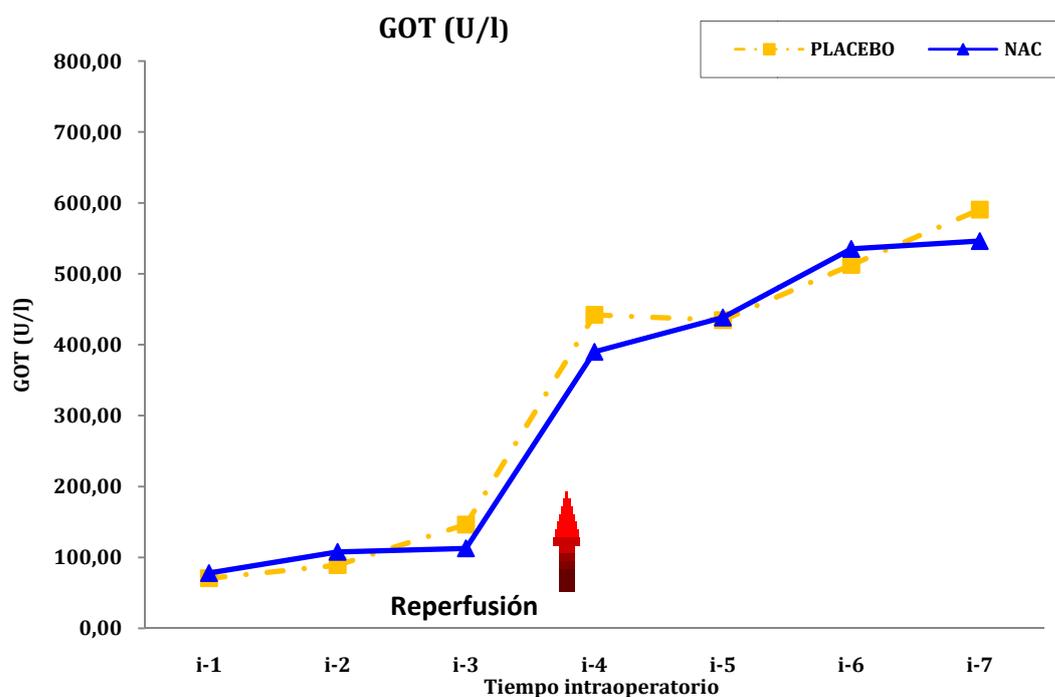
Los resultados de los valores séricos de glutamato oxalacetato transaminasa (GOT) obtenidos en ambos grupos de estudio (placebo y NAC) se muestran en la tabla 39.

Tabla 39: Valores séricos de glutamato oxalacetato transaminasa (GOT) (U/l) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

GOT (U/l)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	70,6027	59,45536	12,67592
	NAC	25	77,8968	60,03019	12,79848
i-2	PLACEBO	25	89,0255	53,96564	11,50551
	NAC	25	107,6709	101,86158	21,71696
i-3	PLACEBO	25	146,2677	58,0050	40,63254
	NAC	25	112,6009	82,9200	30,90259
i-4	PLACEBO	25	442,0368	296,34452	63,18086
	NAC	25	389,8668	350,10315	74,64224
i-5	PLACEBO	25	434,5909	285,73962	60,91989
	NAC	25	438,3068	352,86535	75,23115
i-6	PLACEBO	25	512,4600	298,27022	63,59143
	NAC	25	535,0718	360,23425	76,80220
i-7	PLACEBO	25	590,4827	305,48941	65,13056
	NAC	25	546,1432	384,44748	81,96448

La representación gráfica de los valores séricos de glutamato oxalacetato transamina (GOT) obtenidos en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) en los tiempos intraoperatorios previamente referidos, se muestran en la figura 41.

Figura 41: Valores séricos de glutamato oxalacetato transaminasa (GOT) (U/l) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



Los valores séricos de GOT presentan una tendencia ascendente durante la fase de hepatectomía y anhepática, experimentando al final de esta fase, es decir 5 minutos antes de la reperfusión (i-3) un aumento brusco en ambos grupos de estudio (placebo y NAC), hasta 5 minutos postperfusión (i-4), continuando el ascenso hasta el final de la intervención quirúrgica (i-7) en ambos grupos. Los valores de GOT obtenidos en cada tiempo intraoperatorio estudiado son muy similares en ambos grupos de estudio (placebo y NAC), sin diferencias estadísticamente significativas.

V.B.2.12. Glutamato piruvato transaminasa

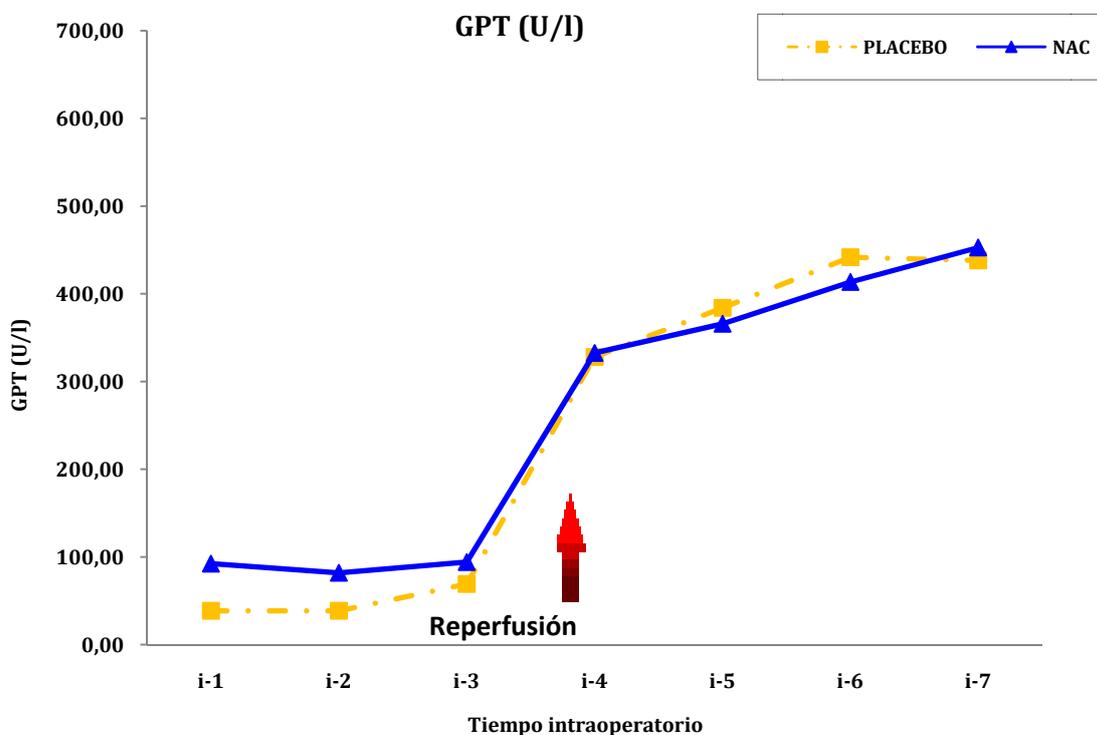
Los resultados de los valores séricos de GPT obtenidos en ambos grupos de estudio (placebo y NAC) se muestran en la tabla 40.

Tabla 40: Valores séricos de glutamato piruvato transaminasa (GPT) (U/l) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

GPT (U/l)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	38,5422	36,58748	7,62902
	NAC	25	92,3373	204,67886	43,63768
i-2	PLACEBO	25	38,6117	116,06606	5,23369
	NAC	25	81,9000	116,06606	24,74537
i-3	PLACEBO	25	69,1104	122,17037	25,47428
	NAC	25	94,2041	128,43948	27,38339
i-4	PLACEBO	25	328,0122	296,79428	61,88589
	NAC	25	332,5677	229,3250	64,45338
i-5	PLACEBO	25	384,0013	310,58991	64,76247
	NAC	25	365,8323	316,60237	67,49985
i-6	PLACEBO	25	441,6704	321,18960	66,97266
	NAC	25	413,5359	336,40621	71,72204
i-7	PLACEBO	25	438,1100	330,43905	68,90131
	NAC	25	452,8314	341,71126	72,85308

La representación gráfica de los valores séricos de glutamato piruvato transamina (GPT) obtenidos en los pacientes receptores de TOH en los tiempos intraoperatorios previamente referidos, se muestran en la figura 42.

Figura 42: Valores de séricos de glutamato piruvato transaminasa (GPT) (U/l) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



Los valores de GPT en ambos grupos de pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) estudiados muestran un perfil similar a lo largo del tiempo intraoperatorio estudiado. Los valores de GPT experimentan en ambos grupos un incremento en la reperusión (i-4), continuando con un aumento progresivo hasta el final de la intervención quirúrgica (i-7).

V.B.2.13. Fosfatasa alcalina

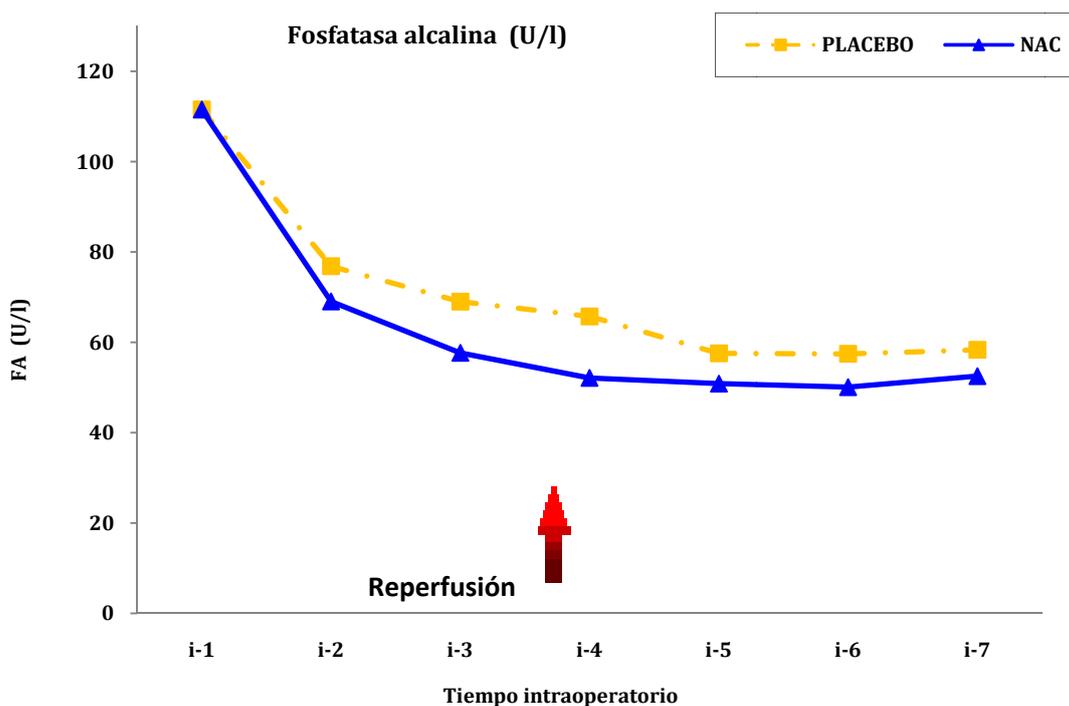
Los valores séricos de fosfatasa alcalina (FA) obtenidos en ambos grupos de pacientes receptores de TOH (placebo y NAC) objeto de estudio se muestran en la tabla 41.

Tabla 41: Valores séricos de fosfatasa alcalina (FA) (U/l) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Fosfatasa alcalina (U/l)	grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	111,5338	43,71142	8,57252
	NAC	25	111,5026	49,20470	10,25989
i-2	PLACEBO	25	76,8458	36,44091	7,14665
	NAC	25	69,0343	34,68418	7,23215
i-3	PLACEBO	25	68,9996	26,00118	5,09925
	NAC	25	57,6596	31,09399	6,48354
i-4	PLACEBO	25	65,7231	32,79996	6,43260
	NAC	25	52,1100	26,60365	5,54724
i-5	PLACEBO	25	57,5456	21,94871	4,38974
	NAC	25	50,8626	24,92134	5,19646
i-6	PLACEBO	25	57,4404	19,65893	3,93179
	NAC	25	50,0773	22,82610	4,86654
i-7	PLACEBO	25	58,3248	17,24020	3,44804
	NAC	25	52,5278	22,83477	4,76138

La representación gráfica de los valores séricos de fosfatasa alcalina (FA) obtenidos en los pacientes receptores de TOH estudiados (grupos placebo y NAC) se muestra en la figura 43.

Figura 43: Valores séricos de fosfatasa alcalina (FA) (U/l) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



Los valores séricos de fosfatasa alcalina muestran un descenso en ambos grupos durante la fase de hepatectomía, llegando a estabilizarse en la fase neohepática. Siendo menores los valores en el grupo de pacientes que recibe NAC comparados con el grupo placebo, si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas.

V.B.2.14. Gamma glutamil transferasa

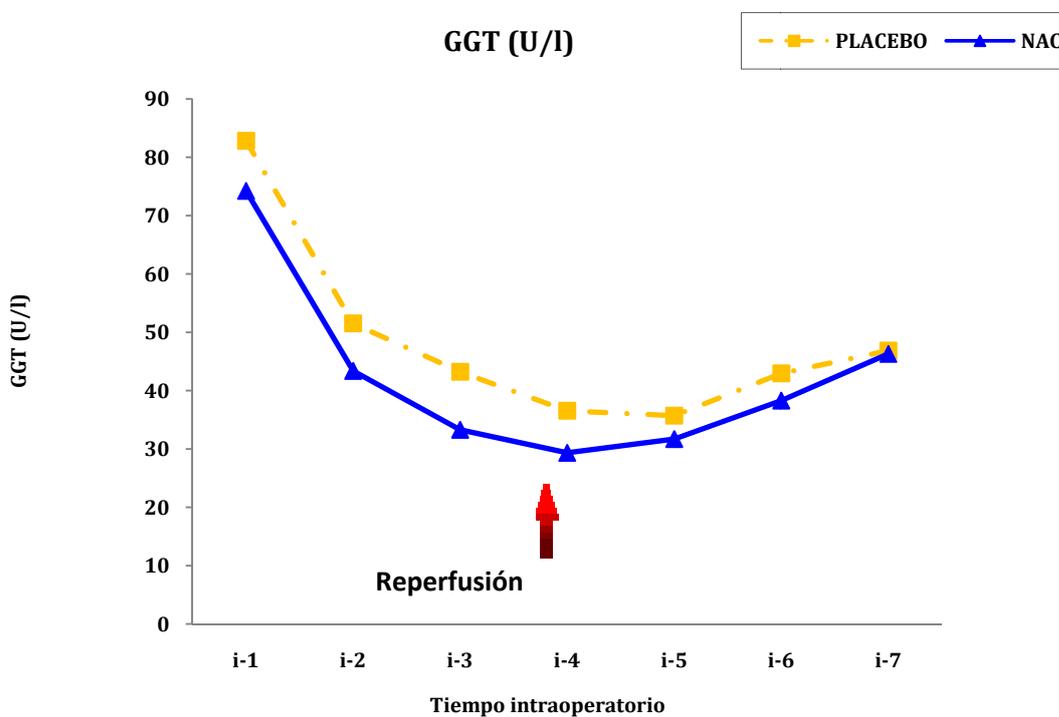
Los resultados de los valores de gamma glutamil transferasa (GGT) obtenidos en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) estudiados se muestran en la tabla 42.

Tabla 42: Valores séricos de GGT (U/l) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

GGT (U/l)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	80,9096	73,48408	15,32249
	NAC	25	70,6723	62,10781	13,24143
i-2	PLACEBO	25	50,4078	36,07000	10,60935
	NAC	25	42,4905	41,26257	8,79721
i-3	PLACEBO	25	41,5832	41,58328	8,67071
	NAC	25	32,6145	18,01500	7,03691
i-4	PLACEBO	25	35,8222	30,62232	6,38520
	NAC	25	28,5186	25,13504	5,35881
i-5	PLACEBO	25	34,5670	20,19540	4,21103
	NAC	25	30,8027	26,01961	5,54740
i-6	PLACEBO	25	42,8000	34,36542	7,16569
	NAC	25	38,2882	30,95001	6,59856
i-7	PLACEBO	25	47,0900	33,25981	7,64171
	NAC	25	45,4964	35,84280	6,93515

La representación gráfica de los valores séricos de GGT obtenidos en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestra en la figura 44.

Figura 44: Valores séricos de GGT (U/l) en los pacientes receptores TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



Los valores séricos de GGT, en ambos grupos de estudio (placebo y NAC) presentan una tendencia descendente durante la fase de hepatectomía, más acusada en el grupo NAC respecto al grupo placebo. El grupo tratado con NAC presenta valores menores que los del grupo placebo, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas.

V.B.2.15. Bilirrubina total

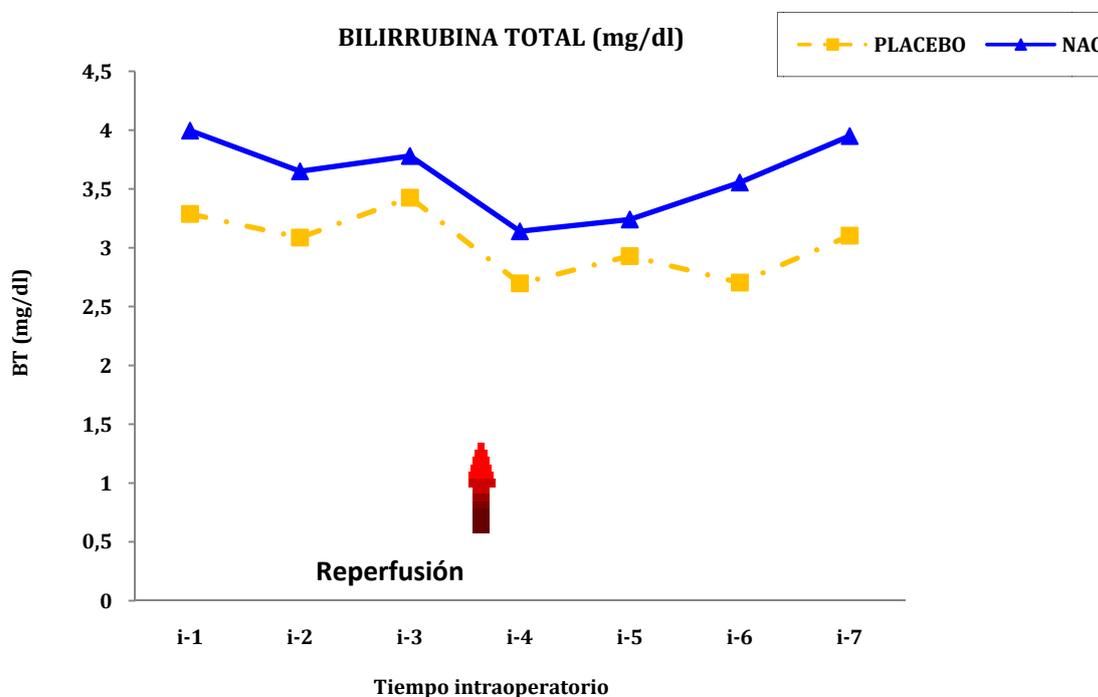
Los resultados de los de valores bilirrubina total (BT) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 43.

Tabla 43: Valores séricos de bilirrubina total (BT) (mg/dl) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

BT (mg/dl)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	2,5904	1,52000	0,71370
	NAC	25	4,0127	2,02000	1,07118
i-2	PLACEBO	25	3,8582	2,15646	0,86355
	NAC	25	3,7109	2,31500	0,90464
i-3	PLACEBO	25	2,9548	1,97249	0,41129
	NAC	25	3,8582	2,53500	0,86355
i-4	PLACEBO	25	2,3683	2,11000	0,34580
	NAC	25	3,1914	2,21500	0,71778
i-5	PLACEBO	25	2,5565	1,64652	0,34332
	NAC	25	3,2900	2,23000	0,71088
i-6	PLACEBO	25	2,7117	2,52000	0,32712
	NAC	25	3,5541	3,01468	0,64273
i-7	PLACEBO	25	2,8274	1,64803	0,34364
	NAC	25	4,0123	3,41982	0,72911

La representación gráfica de los de los valores séricos de bilirrubina total (BT) en los pacientes receptores de TOH durante el periodo intraoperatorio (grupos placebo y NAC) se muestra en la figura 45.

Figura 45: Valores séricos de bilirrubina total (BT) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



El perfil de evolución de los valores de bilirrubina total muestra un paralelismo en ambos grupos de estudio (placebo y NAC), siendo los valores séricos de bilirrubina total durante todo el periodo intraoperatorio estudiado más elevados en los pacientes tratados con NAC con respecto al grupo placebo, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas.

V.B.2.16. Bilirrubina directa

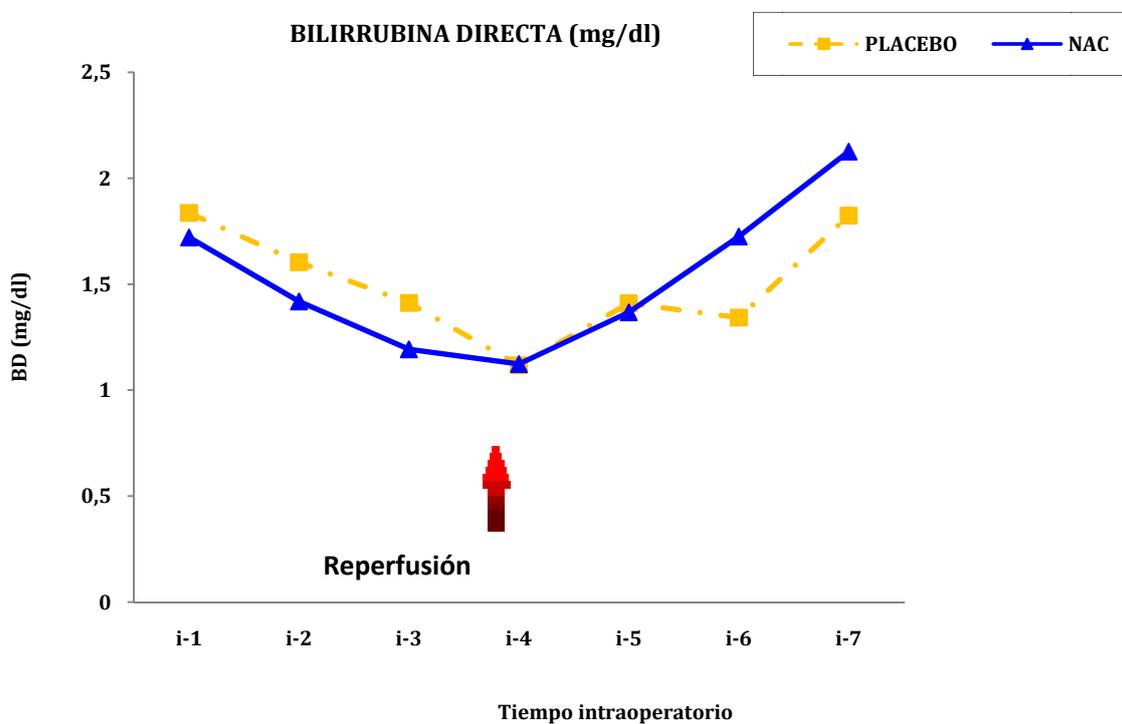
Los resultados de los valores séricos de bilirrubina directa (BD) obtenidos en los pacientes receptores de trasplante hepático, en ambos grupos de estudio (placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio se muestran en la tabla 44.

Tabla 44: Valores séricos de bilirrubina directa (BD) (mg/dl) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

BD (mg/dl)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	1,3500	0,7700	0,37520
	NAC	25	1,6991	1,0150	0,44952
i-2	PLACEBO	25	1,2000	0,9387	0,19575
	NAC	25	1,4245	0,8150	0,40620
i-3	PLACEBO	25	1,0652	0,7332	0,15289
	NAC	25	1,2009	0,7600	0,27511
i-4	PLACEBO	25	0,8752	0,7250	0,13769
	NAC	25	1,1282	0,6600	0,25484
i-5	PLACEBO	25	1,1335	0,6858	0,14300
	NAC	25	1,3800	0,7250	0,38124
i-6	PLACEBO	25	1,3500	0,7153	0,14916
	NAC	25	1,7245	0,9900	0,44121
i-7	PLACEBO	25	1,6022	1,5800	0,54577
	NAC	25	2,1627	1,1800	0,54577

La representación gráfica de los valores séricos de bilirrubina directa (BD) en los pacientes receptores de TOH estudiados (grupos placebo y NAC) se muestra en la figura 46.

Figura 46: Valores séricos de bilirrubina directa (BD) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



Los valores séricos de bilirrubina directa, en ambos grupos, (placebo y NAC), presenta una tendencia al descenso durante la fase de hepatectomía y anhepática, hasta 5 minutos después de la reperfusion (i-4), tiempo a partir del cual cambia la tendencia, observándose un mayor ascenso de los valores de BD en el grupo tratado con NAC. Así, mientras que en las fases previas a la reperfusion los valores séricos de BD son inferiores en el grupo NAC con respecto al grupo placebo, en la fase posterior a la reperfusion son mayores los niveles de BD en el grupo NAC frente al grupo placebo. Si bien dichas diferencias no son estadísticamente significativas.

V.B.3. Parámetros de defensa enzimática antioxidante

V.B.3.1. Catalasa

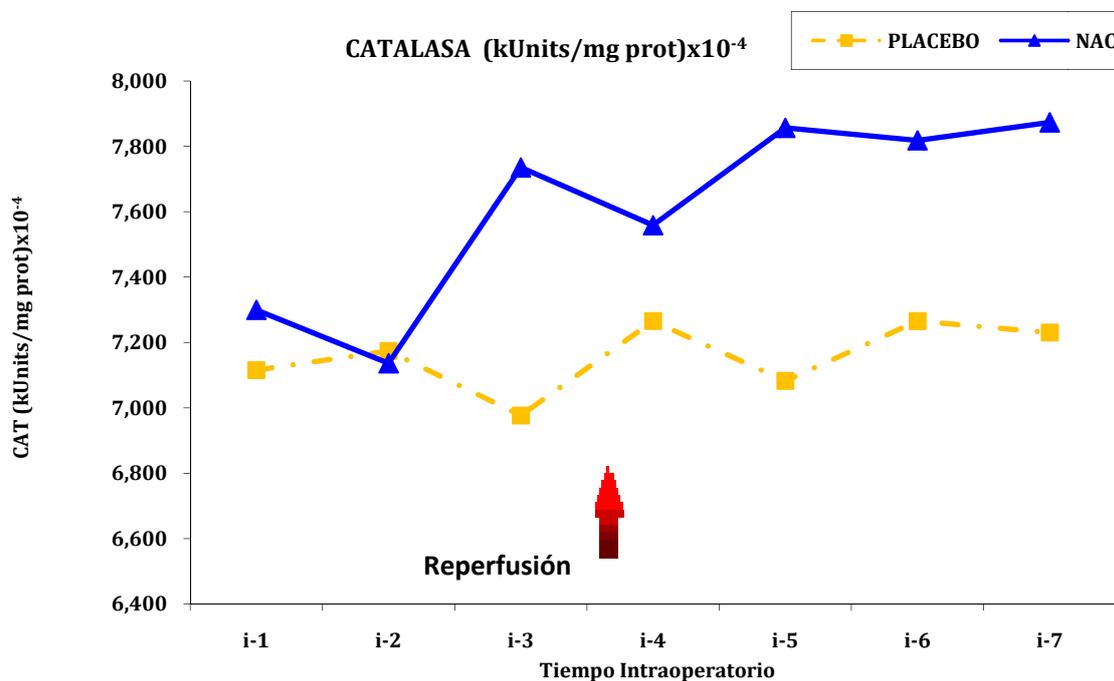
Los resultados obtenidos en la determinación de los valores séricos de actividad enzimática catalasa (CAT) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) en la tabla 45.

Tabla 45: Valores de actividad enzimática catalasa (kUnits/mg prot) $\times 10^{-4}$) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Catalasa (kUnits/mg prot) $\times 10^{-4}$	grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico la media
i-1	PLACEBO	25	7,1150	1,35107	0,26497
	NAC	25	7,2992	2,74720	0,57283
i-2	PLACEBO	25	7,1737	1,56680	0,30728
	NAC	25	7,1358	1,73937	0,36268
i-3	PLACEBO	25	6,9763	1,52479	0,29904
	NAC	25	7,7350	1,90402	0,39701
i-4	PLACEBO	25	7,2652	1,93034	0,37857
	NAC	25	7,5581	2,14408	0,44707
i-5	PLACEBO	25	7,0820	2,02326	0,40465
	NAC	25	7,8564	2,10486	0,43889
i-6	PLACEBO	25	7,2649	1,38616	0,27723
	NAC	25	7,8179	2,59888	0,55408
i-7	PLACEBO	25	7,2298	1,53394	0,30679
	NAC	25	7,8730	1,89281	0,39468

La representación gráfica de los valores séricos de actividad enzimática catalasa obtenidos en los pacientes receptores de TOH (grupos) se muestra en la figura 47.

Figura 47: Valores de actividad enzimática catalasa en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



Los perfiles de actividad enzimática catalasa en ambos grupos de estudio (placebo y NAC) muestran una clara divergencia, así mientras en el grupo que recibe NAC la actividad enzimática catalasa muestra una tendencia a incrementar durante el periodo intraoperatorio estudiado, el grupo que recibe placebo muestra una tendencia a mantenerse casi constante. No obstante, las diferencias no son estadísticamente significativas.

V.B.3.2. Glutation peroxidasa

Los resultados obtenidos en la determinación de los valores séricos de actividad enzimática glutacion peroxidasa (GPX) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 46.

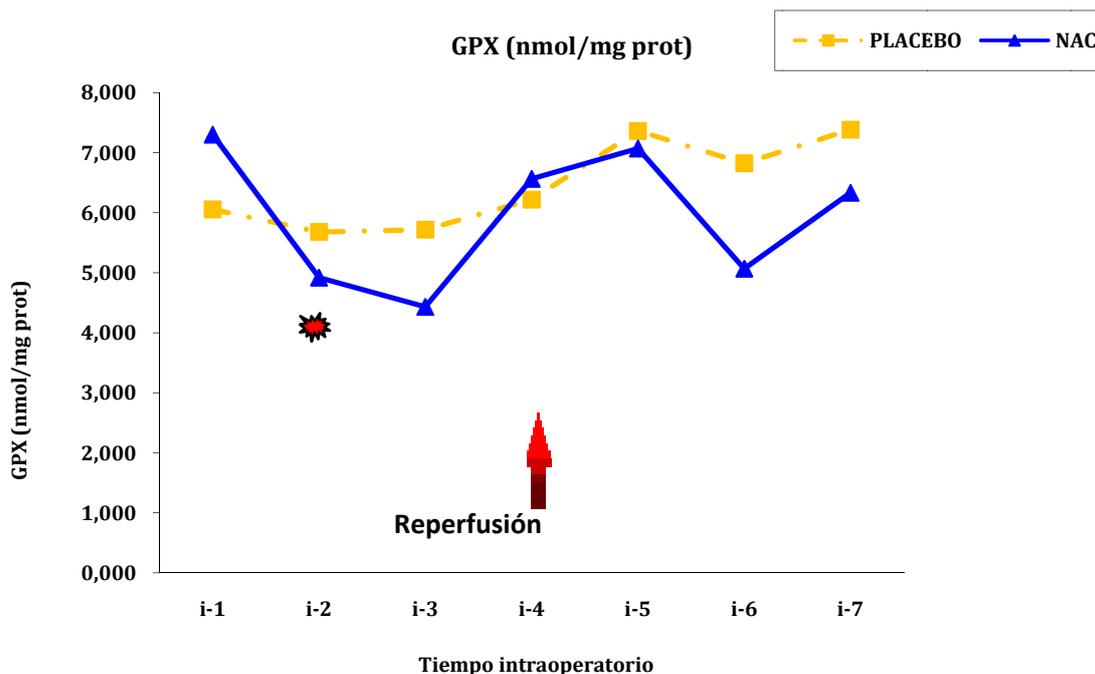
Tabla 46: Valores de actividad enzimática glutatión peroxidasa (GPX) (nmol/mg prot) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media

GPX (nmol/mg prot)	grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	5,8686	2,5172	0,5366
	NAC	25	7,1648	4,7535	1,7952
i-2	PLACEBO	25	5,2954	3,3439	0,7129
	NAC *	25	4,8250	3,6160	0,7709
i-3	PLACEBO	25	5,6229	3,8456	0,8198
	NAC	25	4,2367	2,8118	0,5994
i-4	PLACEBO	25	6,3808	3,9381	0,8396
	NAC	25	5,9771	4,0180	1,4998
i-5	PLACEBO	25	7,6713	4,8360	1,9219
	NAC	25	7,0122	3,6450	2,5034
i-6	PLACEBO	25	6,8742	5,7531	1,2265
	NAC	25	5,0679	5,7531	0,7670
i-7	PLACEBO	25	7,5070	5,2015	1,1089
	NAC	25	6,2912	5,5334	1,1797

(*) $p = 0,002$

La representación gráfica de los valores de actividad enzimática glutatión peroxidasa (GPX) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestra en la figura 48.

Figura 48: Valores de actividad enzimática de glutatión peroxidasa (GPX) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado. (*) ((i-2) $p = 0,002$)



La actividad GPX en el grupo placebo muestra una ligera tendencia descendente en la fase anhepática con un cambio a tendencia ascendente desde la reperfusión (i-4). El grupo NAC presenta una tendencia más acusada al descenso durante la fase anhepática, si bien hay un incremento a los 5 y 20 minutos postreperfusión (i-4, i-5 respectivamente) descendiendo a continuación manteniéndose en valores inferiores a los iniciales. No hay diferencias estadísticamente significativas

V.B.3.3. Glutation reductasa

Los resultados de la determinación de actividad enzimática glutatión reductasa (GR) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 47.

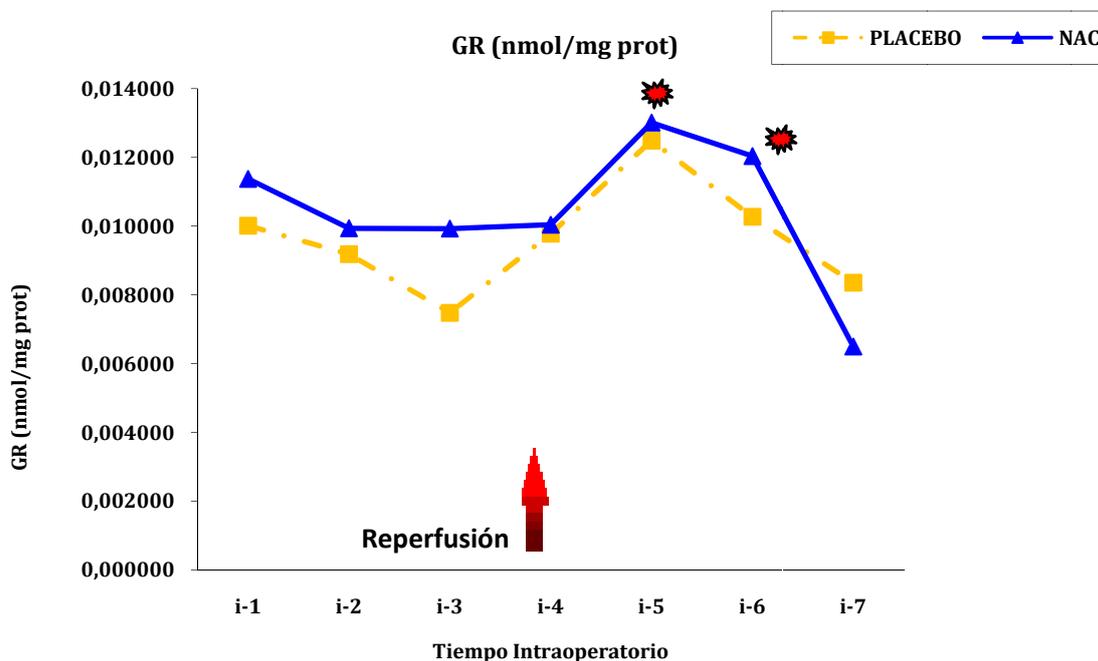
Tabla 47: Valores de actividad enzimática glutatión reductasa (GR) (nmol/mg prot) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

GR (nmol/mg prot)	grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	0,0103	0,0050	0,0010
	NAC	25	0,0110	0,0068	0,0014
i-2	PLACEBO	25	0,0108	0,0077	0,0030
	NAC	25	0,0098	0,0057	0,0012
i-3	PLACEBO	25	0,0085	0,0054	0,0011
	NAC	25	0,0090	0,0070	0,0015
i-4	PLACEBO	25	0,0117	0,0083	0,0017
	NAC	25	0,0098	0,0070	0,0015
i-5	PLACEBO	25	0,0173	0,0161	0,0033
	NAC	25	0,0123	0,0087	0,0018
i-6	PLACEBO	25	0,0104	0,0070	0,0014
	NAC	25	0,0105	0,0067	0,0014
i-7	PLACEBO	25	0,0081	0,0040	0,0008
	NAC	25	0,0066	0,0029	0,0006

(*) (i-5) p= 0,055, (i-6) p= 0,004

La representación gráfica de los valores séricos de actividad enzimática glutatión reductasa (GR) obtenidos en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestra en la figura 49.

Figura 49: Valores de actividad enzimática glutatión reductasa (GR) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado. (*) (i-5) $p=0,055$, (*) (i-6) $p=0,004$.



Los valores de actividad glutatión reductasa (GR) muestran un perfil similar en ambos grupos de estudio (placebo y NAC), con descenso en la fase anhepática y un incremento en la reperusión con un valor máximo a los 20 minutos postreperusión (i-5). Los valores de GR en el grupo que recibe NAC son más elevados que los del grupo placebo, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, exceptuando los valores de los tiempos 20 y 60 minutos postreperusión (i-5 e i-6 respectivamente).

V.B.3.4. Superóxido dismutasa

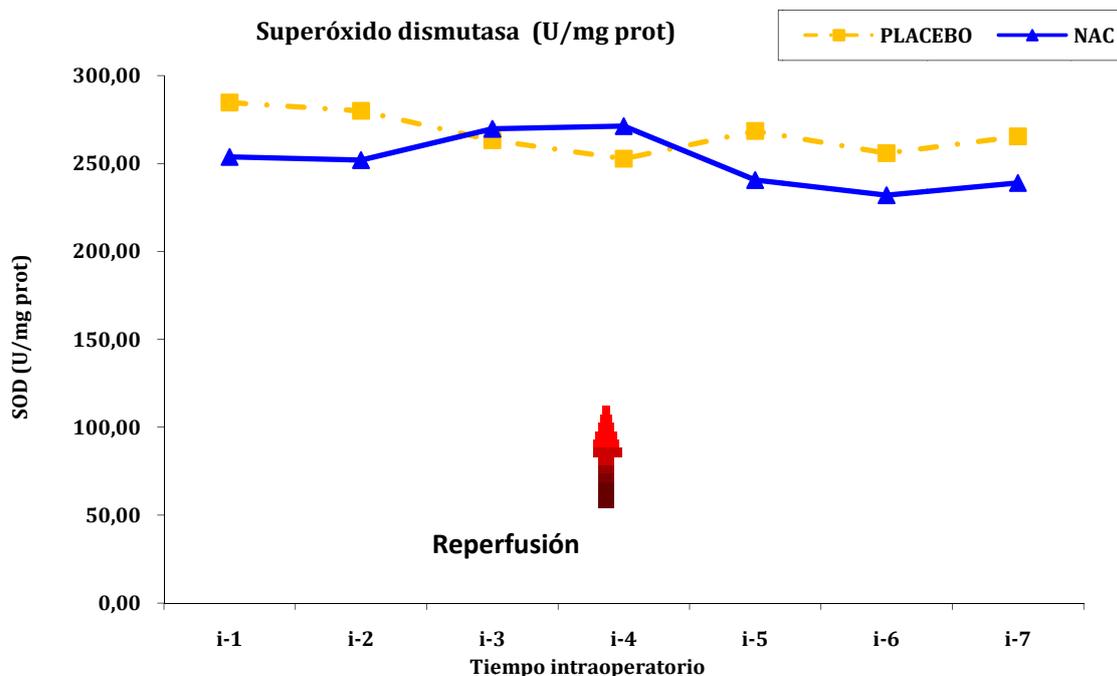
Los resultados de actividad enzimática superóxido dismutasa en los pacientes receptores de trasplante hepático objeto de estudio (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio se muestran en la tabla 48.

Tabla 48: Valores de actividad enzimática SOD (U/mg prot) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

SOD (U/mg prot)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	284,6218	82,7453	17,6413
	NAC	25	253,6911	73,8050	16,9320
i-2	PLACEBO	25	279,8636	88,6564	18,9016
	NAC	25	251,9042	76,6484	17,5843
i-3	PLACEBO	25	263,1777	84,8593	18,0920
	NAC	25	269,6816	73,2162	16,7969
i-4	PLACEBO	25	252,6732	70,9684	15,1305
	NAC	25	271,2195	91,0975	20,8992
i-5	PLACEBO	25	268,4771	92,8297	20,2571
	NAC	25	240,5805	69,8485	16,0243
i-6	PLACEBO	25	255,5805	95,5501	20,8507
	NAC	25	231,9221	88,4342	20,2882
i-7	PLACEBO	25	265,3500	98,7615	21,5515
	NAC	25	238,8995	105,0062	24,0900

La representación gráfica de los valores séricos de actividad enzimática SOD obtenidos en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestra en la figura 50.

Figura 50: Valores de actividad enzimática de SOD (U/mg prot) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



Los valores de actividad enzimática superóxido dismutasa (SOD) presentan un perfil similar en ambos grupos de estudio, si bien mientras en el grupo placebo los valores de SOD descienden 5 minutos antes y 5 minutos después de la reperusión (i-3 e i-4), aumentan en los mismos tiempos en el grupo que recibe NAC. Exceptuando en estos tiempos (i-3 e i-4), los valores de SOD son menores en el grupo que recibe NAC que en el grupo que recibe placebo.

V.B.3.5. Actividad enzimática Cu,Zn-SOD

Los resultados obtenidos de la determinación del porcentaje de actividad enzimática Cu,Zn-SOD (%) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 49.

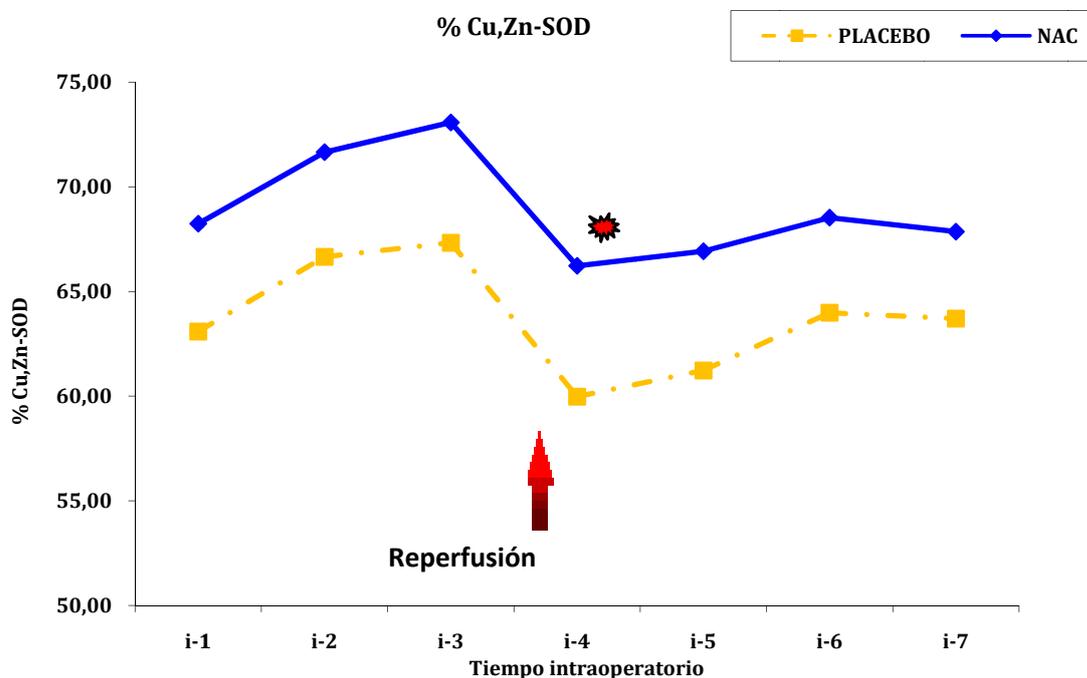
Tabla 49: Valores de actividad enzimática Cu,Zn-SOD (%) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Cu,Zn-SOD (%)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	66,3426	15,38214	3,52891
	NAC	25	67,8226	19,22761	4,41112
i-2	PLACEBO	25	71,0900	10,60514	2,43299
	NAC	25	68,6542	10,75287	2,46688
i-3	PLACEBO	25	68,4432	18,20644	4,71619
	NAC	25	69,1705	18,20644	4,17684
i-4	PLACEBO	25	65,3011	13,35887	3,06473
	*	NAC	25	57,5400	19,27409
i-5	PLACEBO	25	60,1137	15,81116	3,62733
	NAC	25	59,6916	13,15510	3,01799
i-6	PLACEBO	25	59,4837	21,11115	4,84323
	NAC	25	58,7895	20,77404	4,76589
i-7	PLACEBO	25	62,4926	17,00676	3,90162
	NAC	25	66,7521	12,11376	2,77909

(*) p= 0,02

La representación gráfica del porcentaje de actividad enzimática Cu,Zn-SOD (%) obtenidos en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestra en la figura 51.

Figura 51: Valores de actividad enzimática de Cu,Zn-SOD (%) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado. (*) (i-4) $p=0,02$.



Los valores de porcentaje de actividad Cu,Zn-SOD en ambos grupos de estudio (placebo y NAC) muestran un perfil paralelo, con un incremento en la fase anhepática seguido de descenso durante la reperusión y una posterior recuperación de los porcentajes de actividad hasta alcanzar los valores iniciales a los 60 minutos de finalizar la intervención quirúrgica (i-7). Los valores de porcentaje de actividad Cu,Zn-SOD son más elevados en el grupo que recibe NAC, respecto al grupo que recibe placebo, si bien los valores sólo son estadísticamente significativos a los 5 minutos postreperusión (i-4).

V.B.4. Parámetros de inflamación: Citoquinas

V.B.4.1. Interleuquina-2

Los resultados obtenidos en la determinación de los niveles plasmáticos de interleuquina-2 (IL-2) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 50.

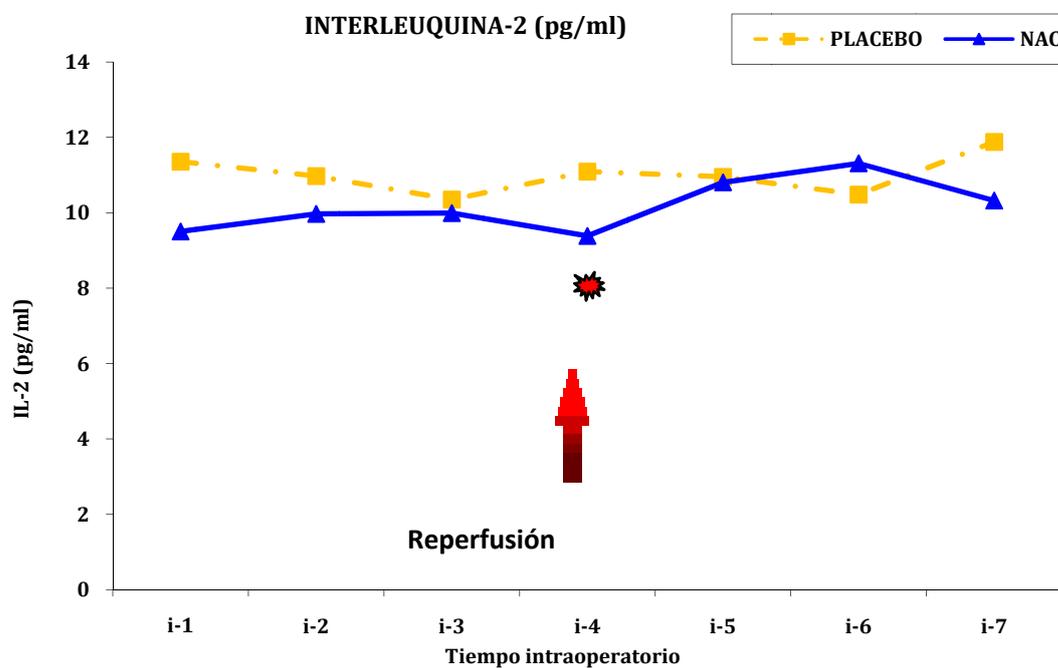
Tabla 50: Niveles plasmáticos de interleuquina-2 (IL-2) (pg/ml) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Interleuquina-2 (pg/ml)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	11,3571	6,89975	1,50565
	NAC	25	9,5050	8,75650	1,95801
i-2	PLACEBO	25	10,9762	6,83256	1,49099
	NAC	25	9,9700	9,62683	2,15263
i-3	PLACEBO	25	10,3524	5,89726	1,28689
	NAC	25	9,9900	8,00045	1,73281
i-4	PLACEBO	25	11,0905	5,16093	1,15402
	NAC	25	9,3850	7,74938	1,73281
i-5	PLACEBO	25	10,9550	4,78457	1,06986
	NAC	25	10,8050	10,10859	2,26035
i-6	PLACEBO	25	10,4850	5,16326	1,15454
	NAC	25	11,3100	10,70740	2,39425
i-7	PLACEBO	25	11,8810	7,51350	1,63958
	NAC	25	10,3238	7,52083	1,63958

(*) p= 0,055

La representación gráfica de los niveles plasmáticos de interleuquina-2 (IL-2) (pg/ml) obtenidos en los pacientes receptores de trasplante hepático objeto de estudio (grupos placebo y NAC) en los tiempos intraoperatorios previamente referidos, se muestran en la figura 52.

Figura 52: Niveles plasmáticos de interleuquina-2 (IL-2) (pg/ml) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado. (*) (i-4) $p=0,055$.



Los niveles plasmáticos de IL-2 en el grupo placebo presentan un discreto descenso desde la inducción anestésica (i-1) hasta 5 minutos antes de la reperusión (i-3), para luego iniciar un discreto ascenso con valor máximo a los 5 minutos postreperusión (i-4), ya en la fase neohepática permanece sin cambios para alcanzar el valor inicial al final de la intervención quirúrgica (i-7). Sin embargo el grupo tratado con NAC parte de valores iniciales inferiores, ascendiendo ligeramente durante la fase de hepatectomía y anhepática (i-1, i-2, i-3 respectivamente), para descender en la reperusión y alcanzar su valor mínimo a los 5 minutos postreperusión (i-4), siendo en este tiempo la diferencia frente al grupo placebo estadísticamente significativa ($p=0,055$). En la fase neohepática vuelve ascender ligeramente para alcanzar los valores iniciales a los 60 minutos de la intervención quirúrgica (i-7).

V.B.4.2. Interleuquina-4

Los resultados obtenidos en la determinación de los niveles plasmáticos de interleuquina-4 (IL-4) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 51.

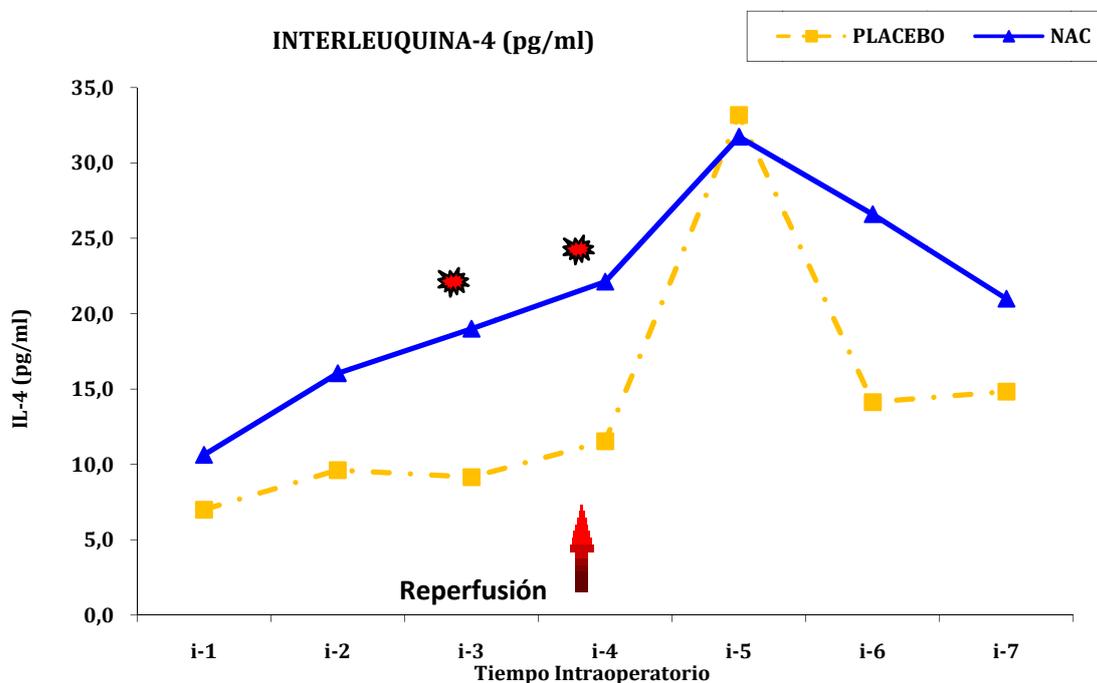
Tabla 51: Niveles plasmáticos de interleuquina-4 (IL-4) (pg/ml) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Interleuquina-4 (pg/ml)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	7,1471	4,44805	1,07881
	NAC	25	11,0632	5,14710	3,65612
i-2	PLACEBO	25	7,3647	3,42672	,83110
	NAC	25	16,3000	9,60987	4,97497
i-3	PLACEBO	25	9,4235	5,10239	1,23751
	NAC *	25	17,4947	16,63238	3,81573
i-4	PLACEBO	25	12,3353	11,71596	2,84154
	NAC *	25	22,3368	11,49088	5,46246
i-5	PLACEBO	25	13,0882	10,83985	2,62905
	NAC	25	31,7368	9,40898	12,17722
i-6	PLACEBO	25	15,5941	12,04956	2,92245
	NAC	25	26,7632	13,4876	6,65154
i-7	PLACEBO	25	15,3882	10,89747	2,64302
	NAC	25	21,4842	9,6987	5,41630

(*) (i-3) p= 0,046, (i-4) p= 0,041

La representación gráfica de los niveles plasmáticos de interleuquina-4 (IL-4) (pg/ml) obtenidos en el periodo intraoperatorio estudiado en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestra en la figura 53.

Figura 53: Niveles plasmáticos de interleuquina-4 (IL-4) (pg/ml) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado. (*) (i-3) $p=0,046$, (*) (i-4) $p=0,041$



Los valores plasmáticos de IL-4 se encuentran más elevados en el grupo de pacientes receptores de TOH que reciben NAC con respecto al grupo placebo. En ambos grupos de estudio hay un máximo de IL-4 a los 20 minutos postreperusión (i-5). Los valores de IL-4 en el grupo tratado con NAC son mayores con respecto a los tratados con placebo en el tiempo (i-3) e (i-4), siendo esta diferencia estadísticamente significativa a los 5 minutos antes de la reperusión y a los 5 minutos después de ésta ((i-3) $p=0,046$, (i-4) $p=0,041$ respectivamente).

V.B.4.3. Interleuquina-6

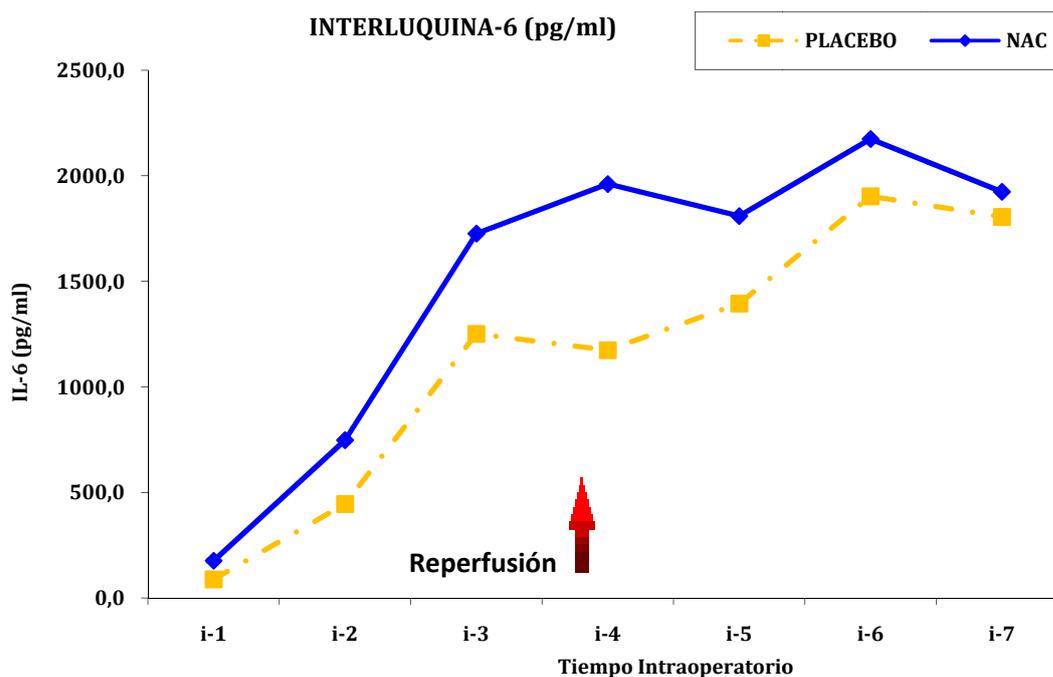
Los resultados obtenidos en la determinación de los niveles plasmáticos de interleuquina-6 (IL-6) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 52.

Tabla 52: Niveles plasmáticos de interleuquina-6 (IL-6) (pg/ml) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Interleuquina-6 (pg/ml)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	44,5765	9,1876	22,51493
	NAC	25	180,2789	15,6432	145,33826
i-2	PLACEBO	25	511,0118	388,16376	94,14354
	NAC	25	710,5579	286,9894	289,65756
i-3	PLACEBO	25	1398,1412	1067,84550	258,99057
	NAC	25	1816,9842	862,4076	586,96677
i-4	PLACEBO	25	1248,1588	1181,28264	286,50312
	NAC	25	1942,5947	1017,7782	563,26028
i-5	PLACEBO	25	1542,3235	880,3897	409,41167
	NAC	25	1809,0842	1179,9874	463,11936
i-6	PLACEBO	25	2107,4765	1853,13039	449,45014
	NAC	25	2201,1684	2048,57154	469,97454
i-7	PLACEBO	25	2008,8471	1924,09763	466,66222
	NAC	25	2040,3211	1697,09476	389,34024

La representación gráfica de los niveles plasmáticos de interleuquina-6 (IL-6) (pg/ml) obtenidos en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) en el periodo intraoperatorio estudiado se muestra en la figura 54.

Figura 54: Niveles plasmáticos de interleuquina-6 (IL-6) (pg/ml) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



Los niveles plasmáticos de IL-6 en los tiempos intraoperatorios estudiados presentan un perfil similar en ambos grupos de pacientes receptores de TOH objeto de estudio. Siendo los valores más elevados en el grupo que recibe NAC y con un incremento muy acusado 5 minutos antes de la reperusión (i-3). IL-6 presenta un valor máximo a los 60 minutos postreperusión (i-6), tanto en el grupo placebo como en el grupo NAC.

V.B.4.4. Interleuquina-10

Los resultados obtenidos en la determinación de los niveles plasmáticos de interleuquina-10 (IL-10) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 53.

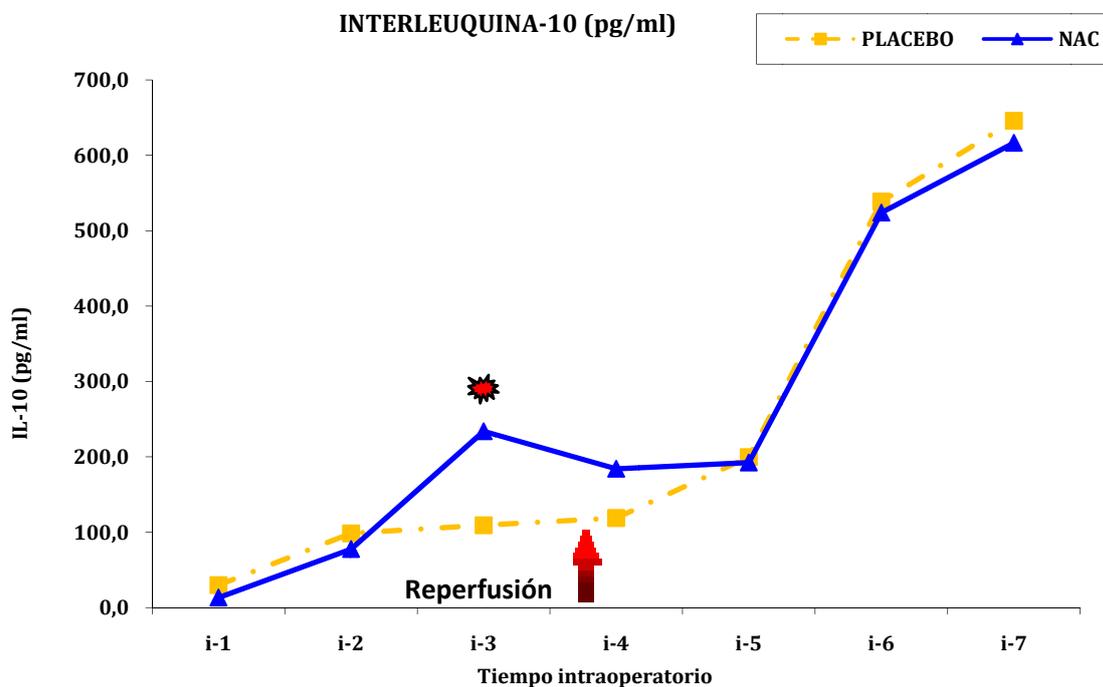
Tabla 53: Niveles plasmáticos de interleuquina-10 (IL-10) (pg/ml) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

Interleuquina-10 (pg/ml)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	12,2059	7,69281	1,86578
	NAC	25	13,5211	12,37648	2,83936
i-2	PLACEBO	25	77,5824	51,93099	12,59512
	NAC	25	78,1789	32,94541	33,18327
i-3	PLACEBO	25	100,9353	86,13181	20,89003
	NAC *	25	238,3579	58,07672	119,79795
i-4	PLACEBO	25	94,7588	83,18394	20,17507
	NAC	25	184,2368	71,98723	80,90951
i-5	PLACEBO	25	196,4941	137,84964	33,43345
	NAC	25	192,4263	127,38946	62,26836
i-6	PLACEBO	25	574,1176	358,72387	87,00332
	NAC	25	521,9947	544,87765	80,09209
i-7	PLACEBO	25	700,5824	354,54768	85,99044
	NAC	25	624,6053	439,16025	100,75027

(*) p= 0,007

La representación gráfica de los niveles plasmáticos de interleuquina-10 (IL-10) (pg/ml) obtenidos en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestra en la figura 55.

Figura 55: Niveles de interleuquina-10 (IL-10) (pg/ml) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado. (*) (i-3) $p=0,007$



El perfil de los niveles plasmáticos de IL-10 es similar en ambos grupos de receptores de TOH estudiados (placebo y NAC), si bien hay un incremento estadísticamente significativo en el grupo que recibe NAC 5 minutos antes de la reperusión (i-3) ($p= 0,007$). En la fase neohepática, a partir de los 20 minutos postreperusión ambos grupos presentan un incremento muy acusado a los 60 minutos de finalizar la intervención quirúrgica (i-7), en que ambos grupos presentan su valor máximo.

V.B.4.5. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

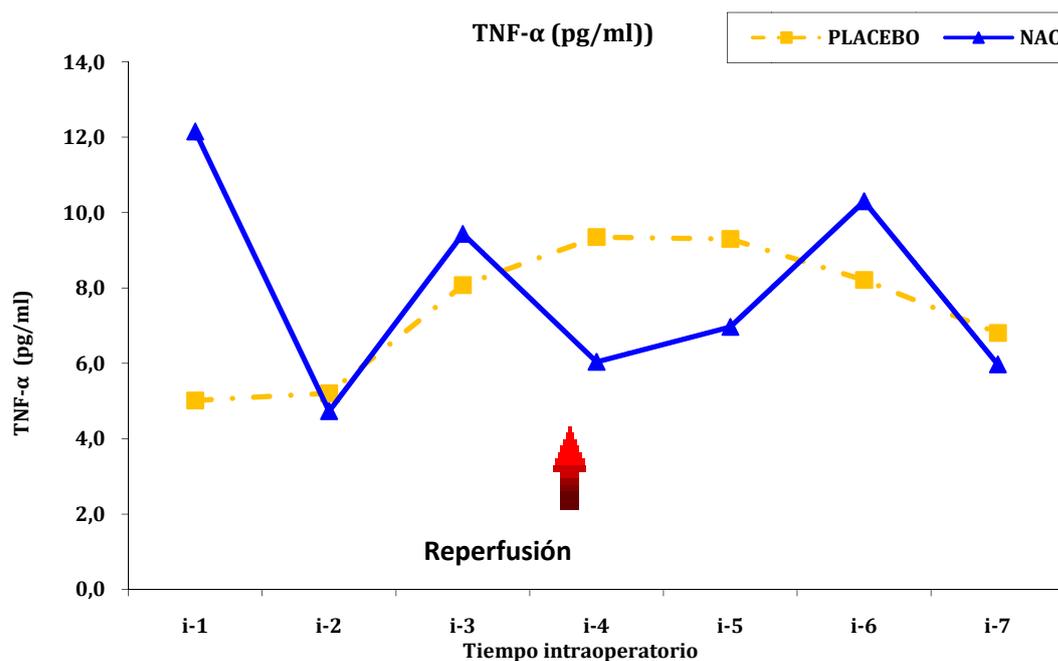
Los resultados obtenidos en la determinación de los niveles plasmáticos de factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 54.

Tabla 54: Niveles plasmáticos de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (pg/ml) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

TNF- α (pg/ml)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	5,0123	2,9580	0,7174
	NAC	25	18,0987	4,4867	9,6708
i-2	PLACEBO	25	5,2012	2,9580	0,6168
	NAC	25	5,6767	2,3121	0,6168
i-3	PLACEBO	25	8,1082	5,5654	3,0567
	NAC	25	11,9098	4,2332	3,3035
i-4	PLACEBO	25	9,4012	4,8987	2,6630
	NAC	25	15,6908	5,1232	8,6123
i-5	PLACEBO	25	9,3021	3,9564	2,0908
	NAC	25	17,1034	5,8253	10,6123
i-6	PLACEBO	25	8,2081	3,9812	2,9012
	NAC	25	18,5073	6,0012	11,3432
i-7	PLACEBO	25	6,8012	2,6877	2,0012
	NAC	25	6,4087	2,3426	0,9897

La representación gráfica de los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (pg/ml) obtenidos en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) en los tiempos intraoperatorios estudiados se muestra en la figura 56.

Figura 56: Niveles plasmáticos de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (pg/ml) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



El perfil de TNF- α durante el periodo intraoperatorio estudiado es diferente en los pacientes receptores TOH tratados con NAC frente a placebo. El grupo tratado con NAC muestra un descenso durante la fase de hepatectomía y un ascenso durante la fase anhepática para luego volver a descender en la reperfusión (i-4) y posteriormente durante la fase neohepática vuelve a ascender con un nuevo valor máximo, próximo al valor inicial a los 60 minutos de la reperfusión (i-6) descendiendo sus valores al finalizar la intervención (i-7). Sin embargo el grupo tratado con placebo mantiene unos valores de TNF- α estables durante la fase de hepatectomía, iniciando después un ascenso paulatino durante la fase anhepática, alcanzando su valor máximo 5 minutos después de la reperfusión (i-4), para luego iniciar un descenso lento hasta el final de la intervención (i-7) situándose en valores similares a los iniciales. Si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas.

V.B.4.6. Interferón gamma (IFN- γ)

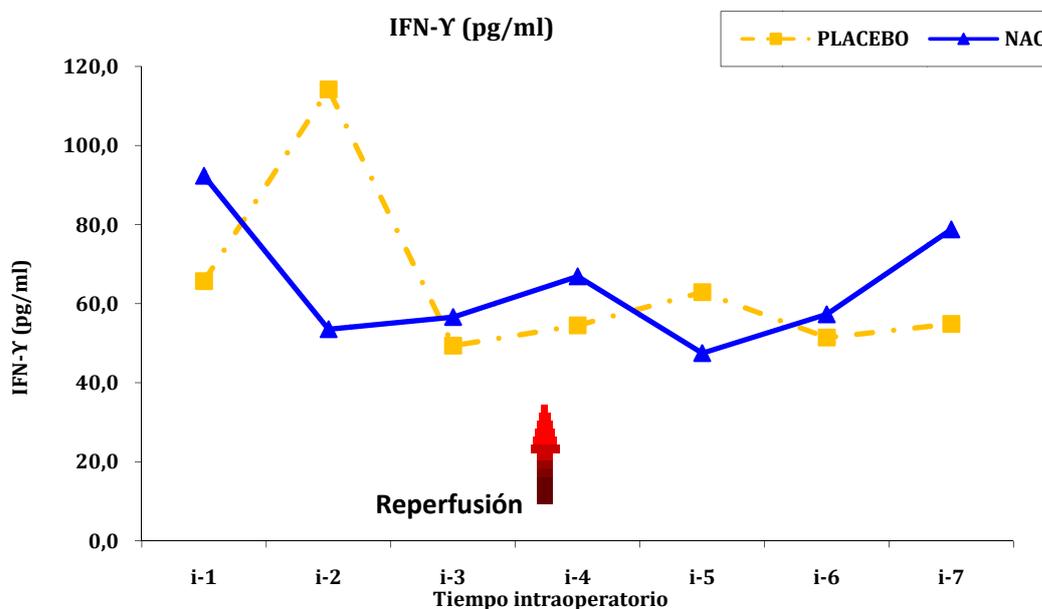
Los resultados obtenidos en la determinación de los niveles plasmáticos de interferon gamma (IFN- γ) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC) se muestran en la tabla 55.

Tabla 55: Niveles de interferón gamma (IFN- γ) (pg/ml) en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Valores media, desviación típica, y error típico de la media.

INF- γ (pg/ml)	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
i-1	PLACEBO	25	70,4941	59,5365	18,3104
	NAC	25	96,5053	52,4876	38,6238
i-2	PLACEBO	25	44,2765	29,3622	7,1213
	NAC	25	55,6632	27,8786	14,8458
i-3	PLACEBO	25	51,2000	32,7047	7,9320
	NAC	25	48,9368	36,8844	8,4618
i-4	PLACEBO	25	46,7059	29,1885	7,0792
	NAC	25	68,5000	33,5781	22,4147
i-5	PLACEBO	25	49,3471	30,9778	7,5132
	NAC	25	47,4842	42,9573	9,8551
i-6	PLACEBO	25	51,5471	29,3982	7,1301
	NAC	25	58,6158	45,9778	14,5624
i-7	PLACEBO	25	54,0765	26,6182	6,4558
	NAC	25	79,0579	58,9776	19,3087

La representación gráfica de los niveles plasmáticos de interferón gamma (IFN- γ) (pg/ml) obtenidos en los pacientes receptores de TOH en los tiempos intraoperatorios previamente referidos, se muestran en la figura 57.

Figura 57: Niveles de interferon gamma (IFN- γ) (pg/ml) en los pacientes receptores de TOH (grupo placebo y NAC) durante el periodo intraoperatorio estudiado.



Los niveles plasmáticos de IFN- γ durante el periodo intraoperatorio estudiado en el grupo tratado con NAC muestran unos valores más elevados inicialmente (i-1) que en el grupo placebo, presentando un descenso durante la fase de hepatectomía, para luego mantenerse en esos valores más bajos durante el resto de la intervención hasta el final de la cirugía (i-7) en que muestran un discreto ascenso situándose en los valores iniciales. Sin embargo el grupo placebo parte de valores inicialmente más bajos y muestra un ascenso brusco durante la fase de hepatectomía, presentando su valor máximo al final de dicha fase (i-2), durante la fase anhepática muestra un descenso brusco hasta 5 minutos antes de la reperusión (i-3), manteniéndose ya sus valores en estos niveles hasta el final de la intervención quirúrgica (i-7).

V.B.5. Clasificación histopatológica de la biopsia hepática postreperfusión

La tabla 56 muestra las alteraciones histopatológicas de la biopsia postreperfusión en pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC).

Tabla 56: Clasificación histopatológica de la biopsia postreperfusión en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC), presentaron lesiones severas, moderadas, leves o sin alteraciones significativas.

		ALTERACIONES 2ª A ISQUEMIA-REPERFUSIÓN				Total	
		SIN	LEVES	MODERADAS	SEVERAS		
	PLACEBO	Recuento	2	11	5	3	21
		%	9,52%	52,38%	23,8%	14,8%	100,0%
	NAC	Recuento	7	12	0	0	19
		% de	36,84%	63,15%	0%	0%	100,0%
Total		Recuento	9	23	5	3	40
		% de	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

La histopatología del injerto hepático tras la reperfusión muestra un porcentaje mayor sin lesiones secundarias a isquemia-reperfusión en el grupo NAC frente al grupo placebo (36,84% vs 9,52% respectivamente). La presencia de alteraciones leves secundarias a I-R son discretamente mayores en el grupo NAC que en el grupo placebo. Sin embargo en cuanto a lesiones moderadas o severas secundarias a I-R en el grupo NAC no se ha dado ningún caso, mientras que en el grupo placebo hubo un 23,8% de lesiones moderadas y un 14,8% de lesiones severas secundarias a I-R.

V.B.6. Incidencia del síndrome postreperfusión en los receptores de trasplante hepático, grupos placebo y NAC

Las tablas 57 y 58 presentan la incidencia de este síndrome en los pacientes receptores de TOH tratados con placebo o con NAC a la dosis descrita en el apartado de Material y Métodos.

Tabla 57: Incidencia del síndrome postreperfusión en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC). Frecuencias absoluta y relativa.

		INTENCIÓN DE TRATAR		Total	
		PLACEBO	NAC		
SPR	No	Recuento	15	24	39
		% de NAC	60,0%	96,0%	78,0%
	Sí	Recuento	10	1	11
		% de NAC	40,0%	4,0%	22,0%
Total		Recuento	25	25	50
		% de NAC	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 58: Análisis estadístico mediante test Chi-Cuadrado de la incidencia del síndrome postreperfusión en los pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC).

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	(b)		
Corrección por continuidad(a)	7,459	1	,006

La incidencia general de síndrome postreperfusión en los pacientes receptores de TOH objeto de estudio (n= 50) fue del 22% del total.

En el grupo placebo la incidencia de SPR fue del 40%, mientras que en el grupo tratado con N-acetilcisteína esta incidencia fue del 4%, siendo dicha diferencia estadísticamente significativa (p=0,06)

DISCUSION

VI. DISCUSIÓN

Los sujetos objeto de estudio de la presente Tesis Doctoral son pacientes receptores de trasplante hepático, incluidos en lista de espera activa en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada que han sido aleatorizados a dos grupos estudio: Grupo Placebo (n=25) compuesto por pacientes receptores de trasplante hepático que reciben tratamiento convencional y un placebo, tal y como se ha descrito en el apartado correspondiente de la sección Materiales y Métodos de la presente Tesis Doctoral; y Grupo NAC (n= 25) compuesto por pacientes receptores de trasplante hepático que reciben tratamiento convencional y N-acetilcisteína (NAC) en la dosis y forma de administración previamente descrita en el apartado correspondiente de la sección Materiales y Métodos de la presente Tesis Doctoral.

De todos los pacientes participantes en el estudio, a los cuales se solicitó la firma del correspondiente consentimiento informado (ver Anexo correspondiente) por ellos o sus familiares, se recogieron parámetros generales tales como edad y datos antropométricos (peso, talla, superficie cutánea e índice de masa corporal). La edad media fue de 50,88 años, el peso medio fue de 75,16 Kg, la talla media de 165,50 cm, superficie corporal media 1,82 m² e índice de masa corporal medio 27,51 Kg/cm². En cuanto al género de los pacientes receptores de TOH fue de un 32% mujeres y un 68% hombres, y respecto al grupo sanguíneo fue de un 40% de los pacientes A-positivo seguido de un 24% O-positivo, como grupos mayoritarios. Con respecto a la serología viral un 50% fue negativo, un 21% VHC+ y un 4% VHB+. Para valorar el estado de avanzado de la hepatopatía crónica se utilizó la clasificación de Child-Pugh, siendo un 60% de los pacientes receptores de TOH pertenecientes al grupo B. Con respecto a la gravedad de la enfermedad hepática, expectativa de vida y priorización en la recepción de un TOH la clasificación media MELD fue de 17,42, con un mínimo de 8 puntos y un máximo de 38.

La hipótesis de trabajo de la presente Tesis Doctoral se ha basado en la modulación o atenuación del proceso de isquemia-reperfusión (I-R) hepático subsecuente al proceso de trasplante hepático mediante la administración intraoperatoria de N-acetilcisteína (NAC) al inicio de la fase anhepática a dosis de

100 mg/kg de peso disueltos en 500 ml de glucosa al 5% en infusión continua durante 15 minutos en los pacientes con insuficiencia hepática terminal y receptores de TOH.

Brevemente, a modo de recordatorio, se exponen los tiempos intraoperatorios de recogida de muestras para determinación de las variables previstas de estudio:

- **i-1:** tras inducción anestésica y antes de la incisión quirúrgica.
- **i-2:** a los 15 minutos de inicio de la fase anhepática, previa administración de NAC o placebo.
- **i-3:** 5 minutos antes de la reperfusión.
- **i-4:** 5 minutos después de la reperfusión.
- **i-5:** 20 minutos después de la reperfusión.
- **i-6:** 60 minutos después de la reperfusión.
- **i-7:** 60 minutos después de finalizada la intervención quirúrgica.

Se han tomado estos tiempos como referencia por ser los más representativos de los cambios tanto hemodinámicos como bioquímicos que afectan al medio interno y tienen repercusión no sólo local sino también sistémica. Así, el tiempo (**i-1**) se ha considerado como basal: una vez realizada la inducción anestésica y establecida toda la monitorización requerida, con el paciente estable y previamente al inicio de la cirugía propiamente dicha. El tiempo (**i-2**) corresponde al cambio de fase de hepatectomía a fase anhepática donde se produce la exclusión hepática y del territorio mesentérico. El tiempo (**i-3**) es representativo de la repercusión del tiempo sin el metabolismo hepático y excluido el territorio esplácnico, además de utilizarlo de referencia previamente al momento de reperfusión del implante hepático. El tiempo (**i-4**), quizás el más importante para el estudio realizado en la presente Tesis Doctoral, corresponde al registro de las variables de estudio 5 minutos después de reperfundir el hígado, que es precisamente el momento de máxima expresión del daño inmediato por isquemia-reperfusión sufrido por el órgano trasplantado, donde se producen los cambios hemodinámicos y bioquímicos más representativos. Los tiempos (**i-5** e **i-6**) correspondientes a 20 y 60 minutos postreperfusión respectivamente, son

utilizados como control evolutivo del nuevo funcionalismo del órgano e incluso de cambios importantes tanto locales como sistémicos de la reperfusión en sí. El último tiempo (**i-7**) es tomado como referencia de la situación clínica del paciente al finalizar la intervención quirúrgica y reflejo final de lo acontecido durante el periodo intraoperatorio de estudio.

El patrón hemodinámico estudiado en pacientes receptores de TOH (grupos placebo y NAC), durante el periodo intraoperatorio estudiado ha sido similar a otros trabajos precedentes, como los de Bromley y cols. en 1995²⁷⁹ y Steib y cols. en 1998¹⁹³, en los cuales estos autores describieron las variaciones hemodinámicas en las distintas fases quirúrgicas de los pacientes receptores de TOH^{193,279}.

En cuanto a las variables hemodinámicas registradas durante todo el periodo intraoperatorio de estudio definido en la presente Tesis Doctoral, la **frecuencia cardiaca (FC)** muestra diferencias entre ambos grupos de estudio, placebo y NAC, si bien no se alcanza la significación estadística tal y como se ha presentado en la figura 18. Sin embargo, es importante reseñar que durante la fase de hepatectomía (**i-2**), en ambos grupos de estudio la frecuencia cardiaca asciende hasta el momento de exclusión hepática, por el sangrado, a veces importante, obligando al aporte de volumen para mantener unas presiones intravasculares adecuadas y a transfundir concentrados de hematíes por la anemia y utilizar plasma fresco congelado para evitar el deterioro progresivo de la coagulación. Esta elevación de la FC se produce como mecanismo de compensación a la pérdida hemática continua durante toda esta fase inicial. Posteriormente, durante la fase anhepática, el sangrado ha sido habitualmente controlado y el paciente desde el punto de vista hemodinámico tiende a la estabilización, precisando, por tanto, menos aporte de sueroterapia y hemoderivados, lo que queda reflejado en un descenso progresivo de la FC. Por otra parte, es al inicio de esta fase cuando tiene lugar la administración de NAC (100 mg/kg peso) en infusión durante 15 minutos, situación coincidente con un menor descenso de la FC a partir de entonces. Desde 5 minutos antes de la reperfusión (**i-3**) comienza a haber diferencias de la FC entre

ambos grupos, con un menor descenso en el grupo NAC que se mantiene hasta la finalización de la intervención. Esta situación es destacable sobre todo en el periodo postreperfusión y que se continúe durante la fase neohepática, puesto que, junto a la hipotensión, la bradicardia es uno de los signos principales del síndrome postreperfusión. Estos resultados son similares a los comunicados previamente por Bromley y cols. en 1995²⁷⁹.

La **presión venosa central (PVC)**, presenta, durante todo el periodo intraoperatorio estudiado, un comportamiento similar en ambos grupos de estudio: placebo y NAC. En la primera fase, tal y como se ha mostrado en la figura 19, a pesar de las pérdidas sanguíneas referidas, la PVC se mantiene gracias al aporte exógeno de volumen manteniendo la hemodinamia. En la reperfusión, paso del tiempo **i-3** a **i-4**, se produce el desclampaje vascular, momento en el que se desencadenan los principales cambios hemodinámicos y con mayor repercusión, siendo uno de estos cambios precisamente un aumento de las presiones de llenado cardiaco.

La **presión arterial media (PAm)**, es uno de los parámetros más significativos a tener en cuenta durante toda la intervención que supone un trasplante hepático, siendo fundamental los 5 primeros minutos tras la reperfusión, ya que un descenso puede ser significativo de la incidencia de síndrome postreperfusión (SPR). Del mismo modo que ocurre con la frecuencia cardiaca (FC) y la presión venosa central (PVC) en la fase de hepatectomía y anhepática la PAm se mantiene estable gracias a la compensación que se realiza con respecto a las pérdidas intraoperatorias, sobre todo sanguíneas. En la reperfusión se produce una caída mayor en el grupo placebo que en el tratado con NAC, si bien no es estadísticamente significativa, pero sí importante desde un punto de vista clínico para el mantenimiento hemodinámico e inclusive en una menor incidencia de SPR en el grupo tratado con NAC. Además la recuperación de los valores de PAm en la fase neohepática es mayor en el grupo NAC que en el placebo tal y como queda expuesto en la figura 20. Estos resultados son similares a los presentados en 1995 por Bromley y cols.²⁷⁹, si bien estos autores

administraron una dosis mayor de NAC basada en 150 mg/kg durante 15 min seguido de una infusión de 125 mg/kg durante 4h y continuando con 6,25 mg/kg hasta el final de la intervención quirúrgica.

La **presión media de arteria pulmonar (PAPm)**, cuyos resultados se han presentado en la figura 21, desciende ligeramente durante la fase de hepatectomía en ambos grupos de estudio, siendo esta situación un reflejo de la pérdida sanguínea mantenida como previamente se ha referido. Posteriormente los valores de PAPm ascienden desde (**i-3**), coincidiendo con el inicio de administración de NAC, hasta alcanzar un valor máximo en (**i-4**), si bien el ascenso es menos acusado en el grupo NAC, con un discreto descenso en la fase neohepática. Igualmente el valor de PAPm es reflejo de precarga y de presión de llenado cardiaco.

La **presión de oclusión de arteria pulmonar (POAP)**, muestra unos valores intraoperatorios similares a los de la presión venosa central (PVC) y a los de presión media de arteria pulmonar (PAPm) (ver figura 22) siendo igualmente consecuencia del estado de la volemia en cada momento, reflejando las presiones de llenado cardíaco, en este caso signo indirecto de las presiones de corazón izquierdo (presión telediastólica de ventrículo izquierdo). Por esto mismo lo más significativo es el aumento que experimenta en la reperfusión una vez producido el desclamlaje vascular en que se produce todo el flujo sanguíneo hacia el corazón desde el injerto y el lecho esplácnico. No hay diferencias en el grupo tratado con NAC respecto al grupo placebo, si bien hay una ligera tendencia a una POAP menor en el grupo que recibe NAC.

El **índice cardiaco (IC)** adopta durante el periodo intraoperatorio un patrón típico, al igual que el resto de variables descritas. En la fase de hepatectomía y anhepática se mantiene en unos valores en el límite superior de la normalidad, produciéndose un ascenso en ambos grupos de estudio (placebo y NAC) en la reperfusión, alcanzando el valor máximo 5 minutos tras la reperfusión (**i-4**), siendo este máximo más elevado en el grupo tratado con NAC tal como se ha mostrado en la figura 23. En la fase de revascularización o neohepática, el valor de IC continúa manteniéndose elevado, resultado coincidente con el previamente comunicado en el año 1995 por Bromley y cols.²⁷⁹ y por Steib y cols. en 1998¹⁹³.

La **saturación venosa mixta de oxígeno ($Sat_{vm}O_2$)** presenta un perfil diferente en las fases iniciales del trasplante en los pacientes tratados con placebo o con NAC, ascendiendo en la reperfusión y alcanzando su valor máximo a los 5 minutos postreperfusión (**i-4**), con un descenso progresivo similar en ambos grupos de estudio hasta la finalización de la intervención. Es de destacar el ascenso de este parámetro en fase anhepática, tras la infusión de NAC, al contrario de lo que ocurre en el grupo placebo tal y como se puede contemplar en la figura 24.

El **índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS)** se encuentra más elevado en el grupo NAC tras la inducción anestésica (**i-1**) que en el grupo placebo, situación que puede explicarse por el estado hiperdinámico que presentan los pacientes con cirrosis hepática, con un IC alto y unas IRVS bajas. En el grupo NAC el IRVS se mantiene en estos valores hasta la reperfusión, mientras que en el grupo placebo aumentan paulatinamente durante la fase de hepatectomía y fase anhepática, para producirse, posteriormente, en ambos grupos un descenso brusco en la fase de reperfusión. Manteniéndose ya en valores inferiores hasta el final de la intervención, junto con un IC elevado. Este estado hiperdinámico es característico de la fase de neohepática (ver figura 25).

El **índice de resistencias vasculares pulmonares (IRVP)** muestra durante el periodo intraoperatorio estudiado un ascenso brusco y un posterior descenso en el momento de la reperfusión (ver figura 26), con un valor máximo en ambos grupos a los 5 minutos tras la reperfusión (**i-4**). Este aumento es coincidente y relacionable al aumento de la presiones pulmonares que se produce tras la reperfusión del implante hepático por el aflujo de sangre desde éste y desde el territorio esplácnico. Posteriormente descienden los valores de IRVP en ambos grupos de estudio, más acusado en el grupo NAC, si bien este descenso no es estadísticamente significativo. Valores similares fueron comunicados por Steib y cols. en 1998¹⁹³, si bien estos autores administraron a 30 pacientes receptores de trasplante hepático 150 mg/Kg de NAC durante 30 min, seguido de 50 mg/Kg en infusión durante 4h y posteriormente 100 mg/Kg durante 16h, realizando la toma

de muestras de sangre para determinar los parámetros de interés 1h después de la inducción anestésica y antes de la incisión quirúrgica (T0), antes de la infusión de NAC durante la fase anhepática (T1), 15 min después de la reperfusión (T2) y 1h después de realizar la anastomosis de la arteria hepática (T3). Estos autores concluyen que la administración de NAC no manifestó ningún efecto beneficioso sobre los parámetros hemodinámicos aunque utilizaron dosis elevadas de NAC.

El **contenido arterial de oxígeno (CaO₂)** durante el periodo intraoperatorio estudiado se caracteriza fundamentalmente por un descenso en la fase de hepatectomía, descenso que se manifiesta algo más acusado en el grupo tratado con NAC frente al grupo placebo. Este descenso puede relacionarse a la pérdida de hemoglobina transportadora de oxígeno. Sin embargo al inicio de la fase anhepática y coincidiendo con la infusión de NAC, este grupo sufre un aumento de dicho contenido arterial de oxígeno. Manteniéndose ambos grupos en niveles similares hasta el final de la intervención quirúrgica como se ha expresado en la figura 27.

El **transporte de oxígeno (DO₂)**, como se ha presentado en la figura 28, muestra un incremento importante tras la reperfusión, alcanzado su valor máximo a los 20 minutos postreperusión, siendo este incremento mayor en el grupo tratado con NAC.

El **consumo de oxígeno (VO₂)** en los dos grupos de estudio presenta una tendencia descendente hasta la fase de reperfusión con un aumento a partir de este tiempo intraoperatorio (**i-4**), siendo este incremento mayor en el grupo tratado con NAC que en el grupo tratado con placebo, (ver figura 29). Estos resultados son similares a los presentados por Bromley y cols. en 1995²⁷⁹.

La **razón o "ratio" de extracción de oxígeno tisular (REO₂)**, muestra una tendencia similar en ambos grupos de estudio, excepto en el tiempo (**i-1**) en el cual este valor es más elevado en el grupo tratado con NAC que en el grupo placebo. Esta situación podría atribuirse a unos valores de hemoglobina discretamente más

elevados en el grupo NAC, aunque sin significación estadística. En el resto del periodo intraoperatorio estudiado el perfil es similar en ambos grupos de tratamiento como puede observarse en la figura 30.

En definitiva, la presión arterial media (PAm) desciende durante la reperfusión, junto con el índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS), mientras que el índice cardiaco (IC) asciende tras la reperfusión del injerto manteniéndose elevado durante la fase neohepática, proceso descrito inicialmente por Aggarwal y cols. en 1987¹⁹⁹. Este estado hiperdinámico es típico del síndrome postreperfusión pero no es exclusivo de él, ya que también se presenta en pacientes cirróticos, o en pacientes con sepsis. Como se ha comentado previamente en la sección de Introducción de la presente Tesis Doctoral, atribuyéndose una etiología multifactorial a este síndrome postreperfusión, pero sin que hasta el momento se haya podido esclarecer el grado de implicación de cada uno de estos factores (cardiaco, circulatorio, metabólico reflejo y/o quirúrgico)²⁰².

La saturación venosa mixta de oxígeno ($Sat_{vm}O_2$) es un dato que relaciona cuatro variables: índice cardiaco, saturación arterial de oxígeno, nivel de hemoglobina y consumo de oxígeno tisular. Refleja el balance entre el transporte y el consumo de oxígeno tisular. En los pacientes tratados con NAC, la $Sat_{vm}O_2$ presenta, inicialmente, valores más bajos que en el grupo placebo, si bien tiene un comportamiento ascendente en las fases de hepatectomía y anhepática, lo que reflejaría una mejor oxigenación tisular en el grupo tratado con NAC. En los estudios tomados como referencia de Bromley y cols. de 1995²⁷⁹ y de Steib y cols. de 1998¹⁹³ ya comentados esta variable no fue registrada.

El índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) presenta en el grupo tratado con NAC unos valores más elevados que en el grupo placebo, lo cual podría relacionarse con el estado hiperdinámico ocasionado por la cirrosis de estos pacientes, si bien menos acentuado que en el grupo placebo. No obstante, en el resto de parámetros hemodinámicos relacionados como índice cardiaco (IC) y resto de presiones y resistencias, no existe diferencia estadísticamente

significativa. Por contraposición en el estudio de Bromley y cols. de 1995²⁷⁹, estos autores sí encuentran una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo (**i-1**), con un IC más elevado, y un IRVS más disminuido en el grupo tratado con NAC; al contrario de lo obtenido por nuestro grupo de trabajo. Por otro lado Steib y cols. en 1998¹⁹³ no encontraron diferencias significativas en estos parámetros en el tiempo (**i-1**).

La presión venosa central (PVC), presión media de arteria pulmonar (PAPm) y la presión de oclusión de arteria pulmonar (POAP), presentan una elevación en la reperfusión, con un ligero descenso posterior, igual comportamiento presenta el índice de resistencias vasculares pulmonares. Esta situación podría relacionarse con la llegada de sangre procedente del injerto y del territorio esplácnico al corazón, aumentando de tal forma las presiones de llenado cardiaco, que conduciría a un fallo ventricular derecho, aunque se ha podido comprobar mediante ecocardiografía transesofágica intraoperatoria la ausencia de disfunción contráctil, descartando, pues, tal fallo de bomba²¹²

El contenido arterial de oxígeno (CaO_2) muestra un comportamiento similar en ambos grupos de estudio durante todo el periodo intraoperatorio, presentando un ascenso más elevado al inicio de la fase anhepática (**i-2**) el grupo NAC.

El transporte de oxígeno presenta un comportamiento similar en ambos grupos de estudio durante el periodo intraoperatorio estudiado. Si bien el grupo tratado con NAC presenta un ascenso más acusado en la reperfusión que el grupo placebo, alcanzando un valor máximo a los 20 minutos postreperfusión (**i-5**). Resultados acordes con los previamente comunicados por Bromley y cols. en 1995²⁷⁹, en donde estos autores encontraron un mayor transporte de oxígeno, estadísticamente significativo, en el grupo NAC, en todos los tiempos intraoperatorios de su estudio, concluyendo, entre otros aspectos, que la N-acetilcisteína podría ser útil en situaciones de hipoxia tisular. Sin embargo en el estudio de Steib y cols. de 1998¹⁹³, estos autores no hallaron diferencias en el transporte de oxígeno entre ambos grupos de tratamiento (placebo y NAC).

En los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral el consumo de oxígeno tisular en el grupo NAC se mantiene más elevado que en el grupo placebo desde el inicio de la fase anhepática (**i-2**), coincidiendo con la infusión de NAC, haciéndose esta diferencia más acusada durante la fase neohepática, aunque sin alcanzar significación estadística. En el estudio de Bromley y cols. de 1995²⁷⁵, estos autores sólo hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo (**i-2**), con un consumo de oxígeno más elevado en el grupo NAC. Por el contrario, en el estudio de Steib y cols. de 1998¹⁹³ no hallaron diferencias en este parámetro. No obstante en un estudio realizado por Devlin y cols de 1997²⁹⁹, en el cual estos autores utilizaron una infusión de N-acetilcisteína de 150 mg/kg en 15 pacientes con hepatopatía avanzada, encontraron un aumento significativo del transporte y consumo de oxígeno tisular en dichos enfermos, tras la infusión de de NAC²⁹⁹.

En general, se puede decir que en el estudio realizado en esta Tesis Doctoral el comportamiento hemodinámico intraoperatorio ha sido similar al descrito por Bromley y cols.²⁷⁹ y Steib y cols.¹⁹³ en sus estudios llevados a cabo en 1995 y 1998, respectivamente.

Realizando una revisión exhaustiva de trabajos precedentes, como el ya citado de Bromley y cols. en 1995²⁷⁹, puede apreciarse en sus resultados que para la presión arterial media postreperusión, estos autores no obtienen diferencias entre ambos grupos de estudio (placebo y NAC), ni tampoco indican el porcentaje de SPR que obtuvieron. No obstante, debe mencionarse que estos autores no describen la técnica anestésica ni quirúrgica realizada. Así mismo es importante reseñar que su tiempo de registro postreperusión fue a los 10 minutos de ocurrida ésta, con lo cual no siguieron los criterios de Aggarwal sobre la definición del síndrome post-reperusión (SPR) y donde con posterioridad en otros estudios igualmente se ha podido comprobar que los cambios hemodinámicos más importantes en el TOH ocurren en los primeros 5 minutos de la reperusión^{200,201}. En el estudio llevado a cabo por Steib y cols. en 1998¹⁹³, sobre una muestra de 60 pacientes receptores de TOH aleatorizados a grupo placebo o tratamiento (administrando 150 mg/kg de NAC en fase anhepática al igual que Bromley y cols),

con el objetivo de evaluar el efecto de NAC en los cambios hemodinámicos intraoperatorios del TOH, tampoco obtuvieron diferencias en la PAm postreperfusión entre los grupos de estudio, ni indicaron la incidencia de SPR obtenida. En este caso, sí mencionan la técnica anestésica, la cual fue una anestesia general balanceada con isoflurano, fentanilo y pancuronio y la técnica quirúrgica usada, que fue la utilización de “by-pass” porto-femoro-axilar veno-venoso.

Siendo estos dos estudios los hallados tras una exhaustiva búsqueda bibliográfica sobre la utilización de NAC en el TOH y el análisis de las variables hemodinámicas intraoperatorias, hemos de comentar las diferencias frente a los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral, no sólo en el resultado obtenido, sobre el menor descenso que hallamos en la PAm postreperfusión, en el grupo de tratamiento, sino que además la dosis de NAC administrada en fase anhepática es diferente, utilizando esos autores 150 mg/kg, mientras que en esta Tesis se han administrado 100 mg/kg. Por otra parte, en nuestro caso se ha reflejado como PAm postreperfusión el valor más bajo de ésta obtenido en los cinco primeros minutos tras la reperfusión, mientras que en el estudio de Bromley y cols.²⁷⁹ la medición de este parámetro se realizó a los diez minutos, y en el de Steib y cols.¹⁹³ a los 15 minutos postreperfusión. Sin embargo, es conocido que los cambios hemodinámicos más importantes achacables a la reperfusión del injerto, ocurren dentro de los primeros cinco minutos y por otro lado, como ya se ha mencionado, desconocemos la técnica anestésica y quirúrgica del estudio de Bromley y cols. mientras que en el trabajo de Steib y cols. la técnica anestésica y quirúrgica es distinta a la empleada en la presente Tesis Doctoral.

Este puede ser uno de los motivos por los que en la presente Tesis se ha obtenido una presión arterial media postreperfusión más baja en el grupo placebo que en el que recibe N-acetilcisteína, en comparación con los estudios precedentes ya citados. Si se comparan los valores media de las variables hemodinámicas durante el periodo intraoperatorio en cada tiempo de estudio, mediante el test estadístico T-Student entre los dos grupos de estudio (placebo y NAC), hallamos diferencias con PAm postreperfusión más baja en el grupo placebo, si bien no hay

significación estadística, posiblemente porque las diferencias no son lo suficientemente acusadas debido al tamaño de muestra ($n= 50$) utilizado en la presente Tesis Doctoral. Es probable que ampliando el tamaño de muestra se alcance significación estadística.

Con respecto al resto de variables hemodinámicas monitorizadas en esta Tesis como son la frecuencia cardíaca, presión venosa central, índice cardiaco, índice de resistencias vasculares sistémicas, presión media arteria pulmonar, presión de oclusión de arteria pulmonar, índice de resistencias vasculares pulmonares, saturación venosa mixta, transporte y consumo de oxígeno y "ratio" de extracción de oxígeno; se ha encontrado en los dos grupos de estudio (placebo y NAC) un comportamiento similar ya descrito previamente, con leves diferencias en los distintos tiempos de medición, pero sin alcanzar diferencias significativas al aplicar el estadístico T-Student para comparación de medias de muestras independientes.

Con respecto a las variables bioquímico/metabólicas registradas en la presente Tesis Doctoral se ha de plantear lo siguiente: El **pH** intraoperatorio es una de las variables en las que se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y el grupo tratado con NAC. Concretamente, se ha observado un descenso mayor de este parámetro desde el comienzo de la fase anhepática (**i-2**), coincidiendo con el inicio de la administración de NAC, manteniéndose estas diferencias significativas hasta 20 minutos después de reperfundir el injerto (**i-5**), para casi igualarse los valores en ambos grupos al final de la intervención quirúrgica, (**i-3**, $p= 0,051$; **i-4**, $p= 0,027$; **i-5**, $p= 0,031$) tal y como puede apreciarse en la figura 31.

Igualmente la concentración de **bicarbonato sódico** desciende también en el grupo tratado con NAC frente al grupo placebo, en estos mismos tiempos en concordancia con el descenso de pH, aunque en este caso la diferencia no es estadísticamente significativa, como se puede ver en la figura 32.

En cuanto al **déficit de bases**, hay un descenso más acentuado en el grupo NAC desde el comienzo de la fase anhepática (**i-2**) hasta 20 minutos postreperfusión (**i-5**), aunque en este caso tampoco alcanzó significación estadística (ver figura 33).

Las diferencias detectadas entre los grupos placebo y NAC en los valores de pH son mínimas aunque alcanzan la significación estadística, pero sin repercusión clínica negativa que se haya podido comprobar. Así a los 5 minutos postreperfusión (**i-4**) los valores de pH del grupo placebo son de 7,3192 frente a los valores del grupo NAC en el mismo tiempo de 7,2800. Se trata de una discreta acidosis metabólica sin repercusión clínica negativa para los pacientes receptores de TOH tratados con NAC durante el periodo intraoperatorio estudiado. Llama la atención estos resultados, precisamente porque la acidosis ha sido tradicionalmente considerada como uno de los factores que se ha pretendido relacionar con el SPR, sin embargo hay estudios en ambos sentidos, unos que relacionan y otros que no manifiestan relación alguna entre acidosis y SPR, y que se comentarán más adelante.

Debemos comentar que se ha de analizar la corrección ajustada al protocolo del déficit de bases que se ha realizado con bicarbonato sódico administrado de forma intravenosa durante el periodo intraoperatorio estudiado. Dicha corrección fue ajustada en todo momento al protocolo establecido en el trasplante hepático. Globalmente el grupo placebo recibe durante el intraoperatorio una dosis total de bicarbonato sódico 1M de 2,99 ml/kg, mientras que en el grupo tratado con NAC esta dosis fue de 1,87 ml/kg, una diferencia que se sitúa en el límite de la significación estadística ($p= 0,056$). Este hecho es consecuencia de un mayor consumo de bases por parte del grupo placebo que obliga a una mayor administración de bicarbonato al habernos ajustado estrictamente al protocolo. Dado que en el grupo placebo se sobrepasaban los valores-límite establecidos en el protocolo para la corrección de la acidosis metabólica esta situación obliga a su corrección con una mayor adición de bicarbonato exógeno.

Sin embargo, revisando la literatura científica se pueden encontrar datos en ambos sentidos. Así en el estudio de Aggarwal y cols. de 1993²⁰⁰, aunque ya se ha referido que la técnica anestésica y quirúrgica empleadas son distintas, estos autores hallan un déficit de bases a los 5 minutos de la reperfusión significativamente mayor en los pacientes que sufren SPR. También en el estudio retrospectivo de Nanashima y cols. del año 2002²⁷³, estos autores analizaron los casos de pobre función inicial del injerto hepático en relación a factores intraoperatorios, hallando en el grupo de pobre función inicial del injerto, entre otras variables, un leve descenso significativo del pH desde el inicio de la fase anhepática hasta el final de la intervención, además de hallar mayor prevalencia de SPR en este grupo con pobre función inicial del injerto.

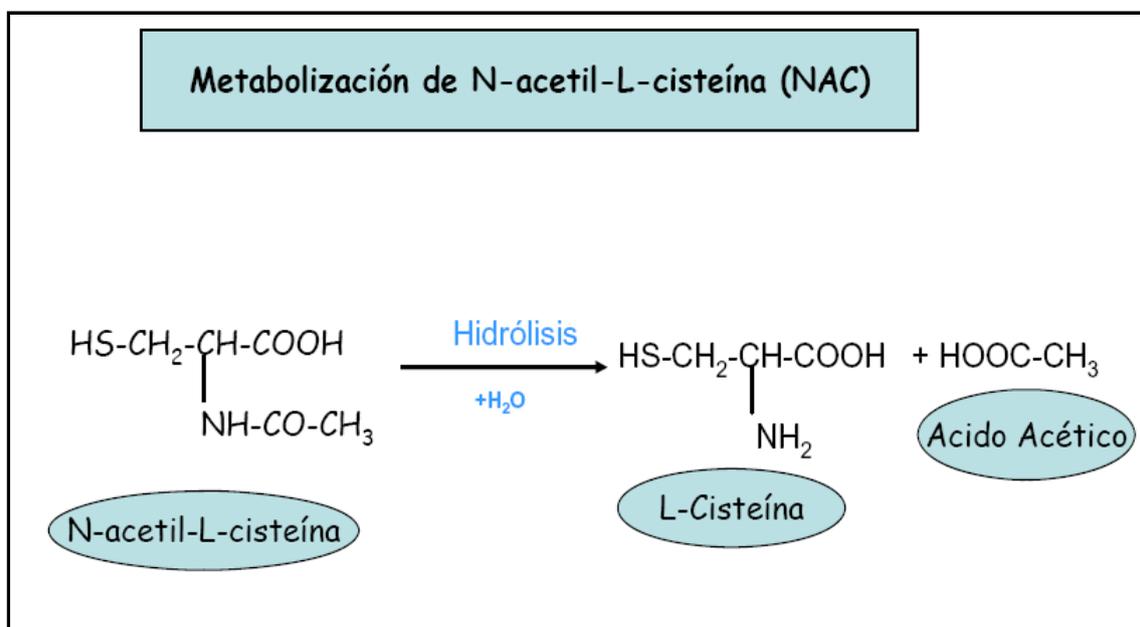
Esta situación podría “a priori” estar en contradicción con los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral con respecto a los valores de pH encontrados en el grupo tratado con NAC, que precisamente desarrolla menos SPR. Sin embargo otros estudios posteriores al de Nanashima y cols., como el de Ayanoglu y cols. en el año 2003²⁵⁹, en un estudio retrospectivo efectuado sobre una muestra de 145 receptores de TOH y analizando los factores intraoperatorios relacionados con la producción de SPR, estos autores no encontraron relación significativa entre el déficit de bases y el SPR. Es de destacar que este estudio presenta mayor similitud con el realizado en esta Tesis Doctoral, pues la técnica anestésica que utilizan estos autores es anestesia total intravenosa basada en la administración continúa de propofol, fentanilo y vecuronio, utilizando, así mismo, como técnica quirúrgica la técnica de “piggy-back” o preservación de vena cava inferior.

En el mencionado estudio de Bromley y cols. de 1995²⁷⁹, donde una de las variables de estudio fue el déficit de bases, estos autores precisamente hallan un déficit de bases ligeramente más elevado en el grupo tratado con NAC que en el grupo placebo. Déficit de bases que en el trabajo de estos autores se encuentra, incluso más sostenido hasta el final de la intervención que el encontrado en esta Tesis Doctoral, que tiende a igualarse. Además en comparación con el trabajo realizado en esta Tesis, los pacientes del estudio de Bromley y cols. presentan un

déficit de bases más acusado en los pacientes tratados con NAC, que el hallado por nosotros en ese mismo grupo tratado con NAC.

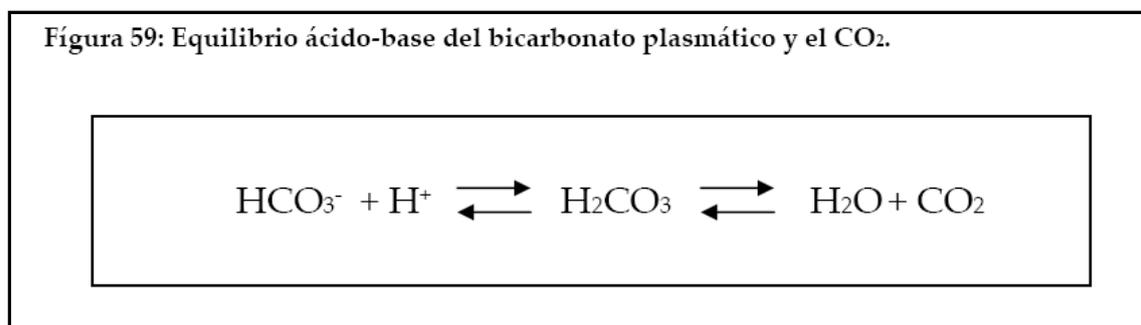
Finalmente, debe comentarse que en la metabolización de la N-acetilcisteína ésta molécula se hidroliza a cisteína y ácido acético, de modo que este ácido podría contribuir a la tendencia a la acidosis en el grupo tratado con NAC. Además se produce una deslocalización del par de e- del Nitrogeno en el grupo carbonilo que reduce la basicidad del nitrógeno y provoca la rotación restringida en torno al enlace C-N³⁰⁰.

Figura 58: Metabolización de la N-acetilcisteína³⁰⁰



La **presión parcial de anhídrido carbónico arterial** (CO₂), durante el periodo intraoperatorio estudiado tiene un comportamiento coherente con todo lo relatado previamente sobre el equilibrio ácido-base, ya que si se observa la figura 34 se aprecia cómo en el grupo NAC desde el inicio de la fase anhepática (**i-2**), coincidente con el inicio de la infusión de NAC, el CO₂ comienza un ascenso lento y progresivo hasta el final de la intervención quirúrgica (**i-7**). Es conocido como, por intervención de los mecanismos reguladores del medio interno, los distintos

sistemas tampón del organismo tratan de amortiguar cualquier cambio para evitar tanto la acidosis como la alcalosis, llevando los valores de pH a un rango de normalidad. Así, al haber esta disminución de la concentración de bicarbonato, el anhídrido carbónico tiende a aumentar como mecanismo compensatorio mediante la reacción del bicarbonato con los protones del medio generando ácido carbónico que posteriormente se descompone en agua y CO₂, como podemos observar en la siguiente figura 59.



Por otra parte, la **presión parcial de oxígeno arterial** mientras que en el grupo NAC permanece estable durante todo el intraoperatorio estudiado, en el grupo placebo presenta un ascenso durante la reperfusión (**i-3** a **i-4**), ascenso que es el resultado o reflejo de lo que acontece en este grupo, como son mayores variaciones hemodinámicas y bioquímicas que obligan a un aumento de la concentración de oxígeno suministrada a estos pacientes del grupo placebo hasta que se solventa la situación de inestabilidad la cual no se presenta en el grupo tratado con NAC, (ver figura 35).

En cuanto a los niveles de **potasio sérico** intraoperatorio obtenidos (ver figura 36), en el grupo NAC estos valores permanecen más bajos que en el grupo placebo a lo largo de los siete tiempos intraoperatorios estudiados (**i-1** a **i-7**). En el grupo placebo, en el tiempo (**i-4**), permanecen similares al tiempo pre-reperfusión (**i-3**), mientras que en el grupo NAC presentan un ligero descenso, manteniéndose

esta tendencia hasta el final de la intervención quirúrgica, si bien no se alcanza la significación estadística.

Es bien sabido por diversos estudios que el potasio ha sido asociado al SPR como factor independiente en su incidencia (Aggarwal y cols. en el año 1987¹⁹⁹, Chui y cols. en el año 2000²⁵⁸, o Nanashima y cols. en el año 2002²⁷³). En el estudio de Nanashima y cols. mencionado previamente, estos autores hallaron más casos de hiperpotasemia en los pacientes con SPR, que además fueron los que desarrollaron una pobre función inicial del injerto. Por tanto el mantener el K⁺ en cifras bajas aunque dentro del rango de normalidad ayuda a evitar el SPR.

En cuanto al ión **sodio**, tal como se puede ver en la figura 37, la evolución intraoperatoria de sus niveles en ambos grupos de estudio es similar, si bien en el grupo NAC se parte de unos niveles más elevados desde el comienzo de la intervención, con un ascenso progresivo, siendo estadísticamente significativa la diferencia en los tiempos **(i-1)** e **(i-6)**. La diferencia inicial de mayor sodio sérico en el grupo NAC (135,02 meq/l) frente al grupo placebo (131,28 meq/l), clínicamente no tiene relevancia ya que estos valores se hallan en los límites inferiores por la hiponatremia dilucional que habitualmente presentan los pacientes cirróticos en fase avanzada, además de haber algún caso más de síndrome hepatorenal en el grupo placebo que en el grupo NAC que lo justifique. A los 60 minutos postreperfusión **(i-5)** esa diferencia mayor en el grupo NAC puede ser motivada por dos hechos: bien un aporte exógeno, aunque en los dos grupos se ajustó a protocolo minimizando su aporte durante todo el intraoperatorio, o bien una mayor actividad enzimática de la bomba Na⁺/K⁺, con consumo de protones, que introduce K⁺ dentro de la célula y retira Na⁺ al medio extracelular. En otros estudios similares no hemos visto reflejado los niveles de este ión por lo que no disponemos de referencia bibliográfica para establecer una comparación.

En cuanto a la concentración de **ácido láctico** obtenida en los pacientes receptores de trasplante hepático objeto de esta Tesis Doctoral y cuyos resultados se han presentado en la figura 38, en el grupo tratado con NAC durante la fase neohepática, que corresponde a los tiempos **(i-6)** e **(i-7)**, los valores son más bajos que en el grupo placebo, si bien no llegan a alcanzar la significación estadística. Este descenso más acusado en los pacientes tratados con NAC pudiera corresponder con una mejor perfusión tisular (debe recordarse que en el grupo NAC había un aumento del transporte de oxígeno a los tejidos, aunque sin alcanzar la significación estadística) y un inicio más precoz de la función hepática, respectivamente. En el estudio de Bromley y cols. de 1995²⁷⁹, estos autores no hacen mención a la concentración de ácido láctico intraoperatorio. Sin embargo el estudio de Steib y cols. de 1998¹⁹³ sí determinaron los valores de ácido láctico sin encontrar diferencias significativas.

Posteriormente en el año 2002 Nanashima y cols.²⁷³, en su estudio retrospectivo sobre los factores asociados con una pobre función inicial del injerto, estos autores hallaron, precisamente en este subgrupo, unos niveles elevados de ácido láctico, desde la reperusión hasta el final de la intervención, valores estadísticamente significativos frente al grupo control.

Por lo que respecta a los niveles intraoperatorios de **calcio** iónico (ver figura 39), éstos permanecen más bajos en el grupo NAC que en el grupo placebo. En el grupo NAC el valor de Ca^{2+} es significativamente menor en el tiempo **(i-2)** ($p=0,051$), al comienzo de la fase anhepática, y es un valor previo a la infusión de NAC o placebo. En el resto de tiempos intraoperatorios los valores de Ca^{2+} continúan manteniéndose más bajos en el grupo NAC, incluso en el momento postreperusión **(i-4)**. La administración de cloruro cálcico, se ajustó al protocolo establecido (ver apartado Materiales y Métodos) y no hubo diferencias significativas en ambos grupos (grupo NAC: 42,23 mg/kg vs. grupo placebo: 44,12 mg/kg). En el estudio de Aggarwal y cols. del año 1993²⁰⁰, estos autores no encontraron diferencias en los niveles de calcio iónico intraoperatorio en los pacientes sometidos a TOH, independientemente de que desarrollaran SPR o no. En el estudio retrospectivo que realizaron Ayanoglu y cols. en el año 2003²⁵⁹, entre

las cuatro variables relacionadas de forma independiente con la producción de SPR, estos autores encontraron unos mayores requerimientos de calcio en estos pacientes. Por tanto la necesidad de un mayor aporte de calcio para corregir la hipocalcemia iónica en el TOH puede contribuir al SPR. En los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral en el grupo NAC, efectivamente se hallaron niveles inferiores de Ca^{2+} , sobre todo alrededor de la reperfusión, con un discreto menor aporte exógeno de este ión. Algunos autores como Acosta y Sabate aconsejan la profilaxis del SPR con 0,5-1,0 g de CaCl_2 prerreperfusion²⁰². Quizás los pacientes que requieren mayor aporte de calcio para mantener este ión dentro de rango durante el TOH, pueda ser una indicación de una mayor probabilidad de que desarrollen SPR, y podría plantearse si es una causa como decía Ayanoglu, o tal vez, estos pacientes que van a desarrollar SPR, requieren mayor aporte de calcio por otros motivos. Por lo que este aspecto resulta aún controvertido.

En cuanto a la concentración de **glucosa** sanguínea (ver figura 40) en el grupo tratado con NAC durante la fase neohepática que corresponde a los tiempos (i-6) e (i-7), ésta es más baja que en el grupo placebo, aunque no llega a alcanzar la significación estadística. Sin embargo clínicamente sí puede ser importante este descenso más precoz y acusado igual que ocurre con el ácido láctico en el caso de la perfusión tisular, pues al descender más la glucemia en el grupo tratado con NAC, puede ser indicación de un inicio más precoz de función del injerto con la captación de glucosa por éste para la gluconeogénesis.

Los niveles de **transaminasas** (GOT=AST y GPT=ALT) presentados en las figuras 41 y 42 respectivamente, en ambos grupos de estudio presentan un ascenso significativo en la reperfusión, de (i-3) a (i-4), manteniéndose los niveles elevados hasta el final de la intervención.

Regueira y cols., en el año 1997¹⁹⁷, llevaron a cabo un estudio retrospectivo sobre 62 pacientes sometidos a TOH, a 25 de los cuales se había administrado al donante 6 g de N-acetilcisteína, una hora antes de la extracción. Estos autores encontraron unos niveles de transaminasas el primer día de postoperatorio, menores en el grupo en que recibió NAC el donante, siendo estos valores

estadísticamente significativos, aunque en la evolución al 5º día de postoperatorio los valores se igualaron entre el grupo que recibió NAC y el que no recibió¹⁹⁷. En el estudio de Thies y cols. del año 1998²⁸⁰, en cuanto a los valores de las transaminasas (tanto GOT, como GPT), el valor máximo alcanzado tras el TOH es más elevado en el grupo control que en el grupo NAC, aunque no se alcanza la significación estadística²⁸⁰.

También en el estudio de Khan y cols. del año 2005³⁰¹, donde estos autores estudiaron 22 pacientes distribuidos en grupo NAC (el donante recibe una dosis de 150 mg/kg antes de la parada cardiaca y también vía portal otros 75 mg/kg) y otro grupo no-NAC, hallaron un máximo de transaminasas similar en ambos grupos³¹¹.

En otro estudio reciente, prospectivo, llevado a cabo por Ferrón-Orihuela y cols. en 2006²⁸¹, estudiaron 13 pacientes para recibir NAC a dosis de 100 mg/kg en la fase anhepática y analizaron en el postoperatorio inmediato la evolución de parámetros relacionados con la defensa antioxidante del organismo, viendo estos autores diferencias significativas favorables para el grupo NAC, en cuanto a niveles de malondialdehído (MDA) y actividades enzimáticas SOD, GPX y GR, si bien los valores de transaminasas fueron similares en ambos grupos (placebo y NAC)²⁸¹. Sin embargo no se han encontrado estudios que determinen exhaustivamente en distintos tiempos intraoperatorios los valores séricos de transaminasas, realizándose la mayoría de trabajos en el postoperatorio inmediato del TOH.

Con respecto a los valores intraoperatorios de **fosfatasa alcalina** (FA) y **gamma-glutamil transferasa** (GGT) presentados en las figuras 43 y 44 respectivamente, hay que destacar que en el grupo tratado con NAC ambos parámetros (FA y GGT) permanecen más bajos que en el grupo placebo durante todo el tiempo intraoperatorio estudiado. Tampoco se han encontrado estudios que registren estas variables de forma intraoperatoria.

En el estudio de Serrano y cols. del año 1999³⁰², en 40 pacientes sometidos a TOH de forma consecutiva y analizando, durante el periodo intraoperatorio, parámetros relacionados con la defensa antioxidante del organismo como los niveles de MDA y niveles de fosfatasa alcalina y GGT en las primeras 72 horas,

hallando una correlación significativa entre dichos parámetros de oxidación intraoperatorios y los parámetros de colestasis como son la FA y GGT en el postoperatorio inmediato. Estos autores concluyen que un tratamiento antioxidante podría mejorar la función hepática del órgano trasplantado, a la vista del descenso de los parámetros de colestasis en el postoperatorio de los pacientes con menores niveles de MDA intraoperatorio, como expresión de lesión por acción de los radicales libres de oxígeno sobre las membranas celulares³⁰².

Por lo que respecta a los valores de **bilirrubina total y directa** durante el periodo intraoperatorio, éstos parámetros siguen una evolución similar en ambos grupos de estudio (ver figuras 45 y 46), aunque siempre con unos valores ligeramente superiores en los pacientes tratados con NAC, si bien no son estadísticamente significativos.

En el estudio de Regueira y cols. del año 1997¹⁹⁷, citado anteriormente, estos autores hallaron en el grupo tratado un mayor flujo biliar en los primeros cinco días de postoperatorio frente al grupo control, aunque no aportan mediciones en sangre de este parámetro. De igual modo sucede con el resto de parámetros de función hepática en los trabajos que han utilizado NAC en TOH, no habiendo encontrado ningún trabajo que analizara intraoperatoriamente estos parámetros.

El uso de barredores de radicales libres de oxígeno generados durante el proceso de trasplante hepático como consecuencia del proceso de isquemia-reperfusión (I-R) puede minimizar el daño generado por el fenómeno de peroxidación lipídica ocasionada por la acción de estas especies reactivas de oxígeno (ROS) sobre las membranas celulares, reduciendo así los efectos negativos de la isquemia-reperfusión, y evitando la muerte de células endoteliales y hepatocitos, tal es el caso de la molécula NAC, que además de su efecto mucolítico³⁰³, a dosis más elevadas manifiesta esta actividad barredora de ROS^{72,281,304}.

En este sentido en esta Tesis Doctoral se ha procedido a efectuar la determinación de las actividades enzimáticas antioxidantes que se mencionan a

continuación en los tiempos intraoperatorios ya referidos. Así se ha realizado la determinación de las actividades enzimáticas superóxido dismutasa (y sus isoenzimas: Cu,Zn-SOD y Mn-SOD), catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa.

La actividad enzimática **catalasa** (CAT), como parte del sistema antioxidante manifiesta su actividad en la destrucción del H_2O_2 generado durante el metabolismo celular. Esta enzima se caracteriza por su alta capacidad de reacción si bien presenta relativamente poca afinidad por el sustrato. Se encuentra localizada principalmente en los peroxisomas. En los resultados presentados en esta Tesis Doctoral, los niveles de catalasa (ver figura 47) aumentan en el grupo NAC a partir del tiempo (**i-2**), comienzo de la fase anhepática e inicio de la infusión intravenosa de N-acetilcisteína o de placebo. Por otra parte, en el grupo placebo, durante la fase anhepática en lugar de aumentar los niveles de catalasa, éstos descienden. En la fase de reperfusión continúan más elevados los niveles de catalasa en el grupo NAC, manteniéndose así hasta la última medición al finalizar la intervención quirúrgica, mientras en el grupo placebo los valores de catalasa continúan hasta el final más bajos. Es de destacar el valor máximo coincidente con la administración de NAC.

En un estudio experimental en ratas ($n=23$), de Chen y cols. del año 2007⁷², estos autores distribuyeron los animales de experimentación en tres grupos: uno sin I-R, en otro provocaron un modelo de I-R clammando durante 90 minutos vena porta y arteria hepática, y un tercer grupo al cual también se le provocó I-R y además se les administró NAC en dosis de 20 mg/kg antes de la I-R. Estos autores comprobaron cómo aumenta la expresión de SOD y catalasa tisular de forma estadísticamente significativa en las ratas que sufren I-R con respecto al grupo que no se le provoca I-R. Posteriormente analizaron en los tres grupos de estudio los niveles plasmáticos de ON, $OH\cdot$ y ALT, comprobando cómo primero aumentan estos parámetros para luego descender de forma estadísticamente significativa. Lo cual lleva a pensar el papel de la N-acetilcisteína como barredor de radicales libres de oxígeno al disminuir los niveles plasmáticos de ON, $OH\cdot$ y ALT⁷².

La enzima **glutation peroxidasa** (GPX) cataliza la descomposición de hidroperóxidos a la forma más estable de hidróxidos, utilizando específicamente la forma reducida del glutatión (GSH) como donador de electrones. En esta acción enzimática el GSH pasa a su forma oxidada (GSSG). La peroxidación de los lípidos insaturados presentes en las membranas celulares es el mecanismo más importante que conduce a lisis celular. Por tanto, GPX actúa evitando la acción de los hidroperóxidos lipídicos sobre los lípidos de las membranas. En los resultados presentados en esta Tesis Doctoral (ver figura 48) la actividad GPX se manifiesta más elevada en el grupo NAC al inicio del estudio que en el grupo placebo. En el tiempo (i-2) se produce un descenso estadísticamente significativo, aunque a partir del inicio de la fase anhepática coincidiendo con la infusión de NAC, se produce una recuperación de los valores de actividad de esta enzima.

La enzima **glutation reductasa** (GR) cataliza la reducción del glutatión oxidado (GSSG) a glutatión reducido (GSH) utilizando como cofactor NADPH, jugando un importante papel en la defensa antioxidante. En este sentido, en los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral, los valores de actividad GR durante el periodo intraoperatorio del TOH se encuentran ligeramente elevados en el grupo NAC siendo estadísticamente significativos en momentos claves del trasplante hepático como es el periodo postreperfusión en los tiempos (i-5) e (i-6), tal y como se muestra en la figura 49. Este aumento de actividad enzimática GR en los pacientes tratados con NAC, por contraposición a los que no recibieron el fármaco, es un índice de incremento de los depósitos de GSH como resultado del tratamiento con N-acetilcisteína, dado que este enzima necesita GSH para manifestar su actividad.

La enzima **superóxido dismutasa** (SOD) cataliza la dismutación del radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) a peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y O_2 proporcionando una importante defensa frente a este radical. Se conocen tres isoenzimas con distintos metales en su centro activo: Cu,Zn-SOD, Mn-SOD y Fe-SOD. La localización de estas isoenzimas es diferente, así Cu,Zn-SOD se encuentra en el citosol y en el espacio

extracelular. Mn-SOD se encuentra en las mitocondrias y Fe-SOD se ha descrito localizada en el citosol. Los valores de actividad SOD presentados en la figura 50 muestran en el grupo placebo una ligera tendencia al descenso durante el periodo intraoperatorio estudiado, mientras que en el grupo tratado con NAC muestra un aumento en los tiempos (i-3) e (i-4) del TOH. Esta situación parece indicar una disminución en la producción de los radicales libres de oxígeno generados durante la isquemia-reperfusión en los pacientes que reciben el tratamiento, por la contribución de la NAC como barredor de RLO.

Los valores relativos al porcentaje de actividad enzimática **Cu,Zn-SOD** en el grupo tratado con NAC permanecen más elevados durante todo el periodo intraoperatorio estudiado respecto al grupo placebo siendo la diferencia estadísticamente significativa a los 5 minutos postreperfusión (i-4), tal como se muestra en la figura 51. Los valores presentados en esta Tesis Doctoral indican que en el momento de la reperfusión se liberan gran cantidad de radicales libres de oxígeno procedentes del injerto y territorio esplácnico. Los pacientes que fueron tratados con NAC presentan un porcentaje de Cu,Zn-SOD más elevado y de forma estadísticamente significativa que en el grupo placebo, a pesar del descenso en (i-4), poniendo de manifiesto igualmente el efecto ejercido por la molécula N-acetilcisteína como antioxidante³⁰⁴.

Como ya se ha mencionado en la sección de Introducción de esta Tesis Doctoral, el trasplante ortotópico de hígado implica un proceso de inflamación en el cual están implicados diversos mediadores inflamatorios entre los que se encuentran las citoquinas, tanto pro- como anti-inflamatorias.

Interleuquina-2 (IL-2) es una citoquina de origen linfóide que pertenece al grupo de los mediadores pro-inflamatorios. En su modo de acción estimula la producción de una cascada de interleuquinas, interferones, y TNF- α . Los resultados presentados en la presente Tesis Doctoral muestran en la figura 52 los valores de interleuquina-2 obtenidos en los tiempos intraoperatorios estudiados durante el trasplante hepático en los dos grupos de estudio (placebo y NAC). Precisamente en la figura 52 se muestra cómo a los 5 minutos postreperfusión descienden de forma

estadísticamente significativa los niveles de IL-2 en los pacientes tratados con NAC frente a los tratados con placebo. Esto nos lleva a pensar la contribución de NAC en el proceso de I-R reduciendo la respuesta inflamatoria sistémica que se produce por medio de su acción a través de la modulación sobre los radicales libres de oxígeno generados en el TOH.

Por lo que respecta a **interleuquina-4** (IL-4), esta citoquina es producida principalmente por linfocitos T, mastocitos y basófilos. Sus efectos más destacados incluyen la proliferación de linfocitos B e inmunidad mediada por inmunoglobulina E (IgE). Se ha demostrado su efecto inhibitorio sobre la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de los macrófagos, incluyendo IL-1, TNF- α e IL-6, y además promueve la producción de IL-1ra. En concordancia con lo acontecido intraoperatoriamente con IL-2, con respecto a IL-4, se puede observar en la figura 53 cómo en el tiempo intraoperatorio (**i-3**) e (**i-4**) correspondientes a 5 minutos antes y 5 minutos después de la reperusión, los pacientes tratados con NAC presentan unos niveles plasmáticos más elevados y estadísticamente significativos, de esta interleuquina precisamente después de la administración de NAC. Aumento que no se produce en el grupo placebo. Además es especialmente importante este incremento en estos tiempos intraoperatorios pues es donde se pone de manifiesto de forma más relevante la I-R sufrida por el injerto y las subsecuentes manifestaciones sistémicas.

Respecto a los valores detectados de **interleuquina-6** (IL-6), ésta es producida por monocitos/macrófagos, células endoteliales y también por los linfocitos T y B, fibroblastos, queratinocitos y otros tipos celulares. La fuente de IL-6 tras las agresiones no se conoce bien, pero el intestino y las heridas parecen producirla en respuesta a las lesiones. Se ha sugerido el intestino como una fuente de IL-6 tras la cirugía y traumatismos, lo que se ha confirmado en modelos experimentales animales. Por otra parte, IL-6 parece ser producida en lugares alejados de forma posterior a la agresión, incluyendo el pulmón. Ejerce sus acciones al unirse a un receptor de membrana compuesto por una subunidad de unión de 80 KDa y una glicoproteína encargada de la transducción de la señal, de

130 KDa. En cuanto a los niveles plasmáticos de IL-6 durante todo el periodo intraoperatorio estudiado en el trasplante hepático, tal y como se aprecia en la figura 54, éstos permanecen más elevados en el grupo tratado con NAC frente al grupo placebo, presentando un perfil de evolución similar en ambos grupos de estudio. Sin embargo parece que la administración de N-acetilcisteína no consigue modular la actividad proinflamatoria de IL-6 durante la realización del TOH. En el estudio de Arranz y cols. del año 2003³⁰⁵, estos autores determinaron niveles de IL-6 y TNF- α en pacientes sometidos a TOH y las variables hemodinámicas intraoperatorias, hallando una correlación significativa entre los niveles de IL-6 en la reperfusión y el descenso del IRVS. Estos autores concluyen que los niveles basales de IL-6 podrían considerarse como un factor predictor del comportamiento hemodinámico en las distintas fases quirúrgicas de estos pacientes sometidos a TOH³⁰⁵.

En cuanto a la citoquina anti-inflamatoria **interleuquina-10** (IL-10), es liberada por macrófagos y células T en respuesta a diversos estímulos incluyendo las endotoxinas, si bien su producción se encuentra retrasada respecto a la de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1 y TNF- α , siendo la expresión de IL-10 inducida por éstas e inhibida por sí misma de modo autocrino. Se trata de una citoquina anti-inflamatoria, efecto que ejerce frente a varios tipos celulares entre los que se encuentran macrófagos y células endoteliales. IL-10 es, por tanto, un componente normal del proceso inflamatorio y actúa disminuyendo su duración y magnitud. Los niveles plasmáticos de IL-10 durante el periodo intraoperatorio estudiado en los pacientes tratados con NAC presenta un ascenso estadísticamente significativo frente al grupo placebo en el tiempo (**i-3**), tal y como se observa en la figura 55. Así pues sí parece que la NAC es capaz, en este caso, de ejercer una modulación positiva sobre el proceso de isquemia-reperfusión hepática al aumentar los niveles plasmáticos de esta interleuquina con acción antiinflamatoria.

En cuanto a **TNF- α** , se ha descrito como la primera y más potente citoquina en responder en el individuo tras producirse una lesión o infección aguda. Las principales fuentes de producción de TNF- α son monocitos/macrófagos y también linfocitos T, abundantes en la zona peritoneal y esplénica. La vida media del TNF- α circulante es de 14-18 minutos, y es degradado en diversos órganos incluyendo hígado, piel, tracto gastrointestinal y riñón. Entre los efectos negativos de TNF- α se encuentran el colapso circulatorio y el daño de órganos sólidos como puede ser el caso de la I-R del TOH. Estos efectos dependen de múltiples factores; el efecto procoagulante del TNF- α favorece los fenómenos trombóticos de la microcirculación, que puede llevar a la necrosis celular y a un aumento de la permeabilidad. Además, el TNF- α contribuye a producir una depresión miocárdica y una acumulación de macrófagos y leucocitos polimorfonucleares (PMNs) activados en los lugares de inflamación o lesión.

Durante el periodo intraoperatorio estudiado en la presente Tesis Doctoral, el grupo tratado con NAC presenta un perfil irregular de los valores plasmáticos de TNF- α , con varios ascensos y descensos, (ver figura 56), mientras que el grupo tratado con placebo mantiene unos niveles más estables durante toda la intervención. Es conocida la capacidad proinflamatoria de esta citoquina sin que se haya observado que la administración de NAC sea capaz de modularla.

En cuanto a **interferón-gamma** (IFN- γ), ésta es una citoquina producida principalmente por linfocitos T y macrófagos. Puede actuar sinérgicamente con TNF- α para producir actividad citotóxica y citostática; de forma sinérgica incrementa la liberación de TNF- α promovida por IL-2 y facilita la producción de anticuerpos por las células B. IFN- γ aumenta la adhesión de linfocitos a las células endoteliales, induce cambios morfológicos en éstas y estimula la activación y acumulación de PMNs. Durante el periodo intraoperatorio estudiado en la presente Tesis Doctoral se observa una diferencia fundamental en el tiempo (**i-2**), que corresponde al inicio de la fase anhepática y coincidente con la administración de NAC, como puede apreciarse en la figura 57. Dicha diferencia en (**i-2**) se manifiesta en la elevación brusca de los niveles plasmáticos de IFN- γ que se producen en el grupo placebo seguido de un descenso, manteniendo ya unos valores estables

durante todo el periodo estudiado, mientras que en el grupo tratado con NAC no sólo no se produce este ascenso sino que muestra un descenso en (i-2) que se mantiene en los mismos niveles hasta el tiempo (i-6) en que manifiesta un ascenso aunque no alcanza los valores iniciales. Esta situación lleva a pensar en una posible modulación sobre la actividad proinflamatoria de esta citoquina que ejerce la administración de NAC.

En cuanto a la **biopsia postreperfusión** realizada en los pacientes objeto de estudio de esta Tesis Doctoral, se han hallado diferencias en cuanto al número y severidad de la lesión por isquemia-reperfusión del hígado trasplantado. Así en el grupo de tratamiento con NAC se han obtenido un 36,84% de biopsias postreperfusión sin alteraciones significativas secundarias a I-R, un 63,15% con alteraciones leves, y ninguna biopsia presentaba lesiones moderadas o severas secundarias a I-R. En el grupo placebo los resultados de la biopsia postreperfusión fueron un 9,52% sin alteraciones significativas, un 52,38% con alteraciones leves, un 23,8% con alteraciones moderadas y con lesiones severas un 14,8%. Debe mencionarse que del total de la muestra a estudiar hubo una pérdida de 10 biopsias por diferentes motivos, concretamente 4 en el grupo placebo y 6 en el grupo NAC. De todos modos resulta llamativo que en el grupo de tratamiento con NAC haya mayor nº de pacientes sin alteraciones significativas en la biopsia, o que el nº de lesiones leves sean mayores en este grupo y que además no se encuentren tampoco casos de lesión moderada o severa; mientras que en el grupo placebo, eran menos los pacientes sin lesiones significativas, menor nº también con lesiones leves y que haya 5 casos con lesiones moderadas y 3 con lesiones severas secundarias a I-R.

En 1996 Koepfel y cols.¹⁹⁶ en estudios experimentales en ratas, compararon un grupo tratado con NAC (n= 8) y un grupo control (n=8), provocando una isquemia hepática y obteniendo una biopsia hepática entre 30-90 minutos tras la reperfusión. Analizando los resultados estos autores observaron que en el grupo NAC el nº de sinusoides no perfundidos era menor, 15,7% en el grupo NAC frente

al 52,4% en el grupo control, ($p=0,0001$). Además de lograr una reducción significativa de la adhesión leucocitaria al endotelio, un mayor flujo biliar en el grupo de tratamiento. Estos autores concluyeron que altas dosis de NAC se muestran eficaces para atenuar la lesión por I-R, mejorando la microcirculación hepática¹⁹⁶.

En el estudio llevado a cabo por Thies y col. en 1998²⁸⁰, sobre una muestra de 60 receptores de TOH, donde aleatorizaron a los pacientes en dos grupos de tratamiento: los que reciben 150 mg/kg de NAC antes de la reperusión del injerto, y los que reciben un placebo. Entre las variables que analizaron se encontraba la biopsia postreperusión encontrando estos autores un 13,8% de lesiones moderadas en el grupo NAC, frente a un 3,4% en el grupo placebo, si bien en el grupo NAC no encontraron ningún caso de lesión severa secundaria a I-R, mientras que en el grupo placebo sí se presentaron un 13,8% de casos. Con respecto al estudio de la biopsia postreperusión estos autores concluyen que NAC es eficaz en disminuir el grado de lesión tras la reperusión, siendo menos importante la destrucción de la microarquitectura hepática tras la administración de este fármaco²⁸⁰.

Estos datos son parcialmente coincidentes con los hallados en esta Tesis, pues en nuestro caso tampoco se han encontrado en el grupo NAC casos de lesión severa (como en el trabajo de Thies y cols.), ni casos de lesión moderada, mientras que en el grupo placebo sí, como ya se ha mencionado anteriormente.

En el año 2005 Khan y cols.³⁰¹ llevaron a cabo un estudio a doble ciego randomizado sobre 22 pacientes receptores de trasplante hepático, pero en este caso realizaron estos autores la administración de NAC al donante antes de la extracción hepática, a una dosis de 150 mg/kg. y administrando también otra dosis de 75 mg/kg a través de la vena porta durante la fase de disección en el periodo de isquemia fría. Entre las variables de estudio figuraba la biopsia postreperusión del injerto y hallaron también menos casos de lesión severa secundaria a I-R, aunque no había significación estadística³⁰¹.

Las lesiones celulares son, en definitiva, el resultado de las acciones lesivas de las moléculas y mediadores que se disparan en el proceso de trasplante hepático, en el cual confluyen diversos escenarios: isquemia fría, isquemia caliente, reperfusión,.. provocando un proceso inflamatorio cuya modulación con N-acetilcisteína, administrada en un momento preciso del TOH, ha provocado un control sobre determinados mediadores inflamatorios, actividades enzimáticas antioxidantes, con una disminución de la lesión ocasionada por los radicales libres de oxígeno que juegan un papel importante en todo este proceso, y resultando en una mejoría del estado tisular.

En cuanto a la **variable principal de estudio: Síndrome postreperfusión (SPR)** debe comentarse lo siguiente: En los sujetos objeto de estudio pacientes receptores de trasplante hepático (n=50) en el HUVN de Granada hemos hallado una incidencia de síndrome postreperfusión de 11 pacientes del total de 50, lo que supone un porcentaje relativo de un 22% de la muestra. Para establecer los límites de descenso de la presión arterial media en la reperfusión se han seguido los criterios propuestos por Aggarwal y cols. en 1987, cuando describió en un estudio observacional sobre 69 receptores de TOH, por primera vez este síndrome característico del TOH, hallando además una incidencia del 30% en dicho trabajo¹⁹⁹. Es de destacar que Aggarwal y cols. utilizaron en los pacientes receptores de trasplante hepático estudiados la técnica de “by-pass” venovenoso, frente a la de “piggy-back” que se ha llevado cabo en esta Tesis Doctoral.

Posteriormente en el trabajo de Mayoral y cols. del año 1995, estos autores hallan una incidencia de SPR del 9,6%²⁵². Otros trabajos más recientes como los de Chui y cols. del año 2000²⁵⁸ encuentran, en un estudio retrospectivo sobre 321 pacientes sometidos a TOH una incidencia de SPR del 12,8%. Sin embargo hay que destacar que no citan la técnica quirúrgica empleada y además no siguen los criterios del grupo de Pittsburg (U.S.A.) sino que ellos consideran el SPR cuando la PAm en los primeros 5 minutos de la reperfusión desciende por debajo de 60 mmHg, y no un 30% de la basal del receptor²⁵⁸. Nanashima y cols. en el año

2002²⁷³ publicaron un trabajo retrospectivo sobre un total de 93 receptores de TOH, hallando una incidencia media de SPR del 26,88% (usando técnica quirúrgica de “by-pass” veno-venoso y el mismo criterio para definir el síndrome que Chui y cols.).

En el año 2003, Ayanoglu y cols. en su estudio descriptivo observacional retrospectivo sobre 145 TOH, en los que se llevó a cabo la técnica de “piggyback” y los criterios de Aggarwal para valorar la hipotensión postreperusión, comunicaron una incidencia de SPR del 48,9%²⁵⁹.

En referencia a la hipótesis de trabajo de la presente Tesis Doctoral, alusiva a la posibilidad de modular el proceso de isquemia-reperusión y fundamentalmente su efecto sobre el SPR, con la utilización de N-acetilcisteína en el trasplante hepático. Se ha encontrado que en el grupo de tratamiento con NAC se produjo síndrome postreperusión en 1 paciente de los 25 tratados (4%) mientras que en el grupo placebo se produjo en 10 pacientes de los 25 (40%). La incidencia de SPR en el total de los pacientes objeto de estudio fue de un 22%. Aplicando el test estadístico de Chi-Cuadrado se observa que existe una diferencia estadísticamente significativa en el descenso de casos de SPR en el grupo NAC con respecto al placebo ($p=0,006$). Para ello se ha tomado como presión arterial media basal el tiempo (i-1), es decir tras realizar la inducción anestésica, una vez estabilizado el paciente y antes de la incisión quirúrgica. Como descenso de la presión arterial media tras la reperusión se ha tomado el valor más bajo de ésta, en los primeros cinco minutos postreperusión (i-4). Para catalogar a un paciente de haber padecido un SPR, nos hemos basado en la definición de Aggarwal (“cuadro de hipotensión brusca, con una caída superior al 30% de la PAm basal y acompañado o no de bradicardia y/o trastornos del ritmo cardíaco que sucede en los cinco primeros minutos de la reperusión y dura más de un minuto”)^{199,200}.

Tras revisar la literatura científica al respecto, no hemos encontrado ningún trabajo que compare la incidencia de síndrome postreperusión (SPR) en el trasplante hepático ortotópico (TOH) en pacientes tratados con N-acetilcisteína en

la fase anhepática frente a un grupo control tratado con placebo, ni lógicamente que fuera prospectivo aleatorizado a doble ciego.

Una de las novedades, en el campo del Trasplante Hepático, que aporta la presente Tesis Doctoral es la demostración, de que la utilización de N-acetilcisteína durante la fase anhepática, ha disminuido la incidencia de síndrome postreperusión de forma estadísticamente significativa, hecho que no había sido descrito previamente en la literatura científica.

Así mismo y para concluir este apartado de la presente Tesis Doctoral debe mencionarse que el estudio aquí presentado es el único estudio prospectivo, a doble ciego y aleatorizado en trasplante hepático, utilizando NAC frente a placebo sobre una muestra total de 50 pacientes sometidos a TOH en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves. En estudios anteriores se ha utilizado N-acetilcisteína para valorar los cambios hemodinámicos intraoperatorios, o se han valorado algunos parámetros de oxidación, o algunas citoquinas en otros estudios y algunos otros han valorado la eficacia de esta sustancia con la biopsia postreperusión y su estudio histopatológico. No obstante, todos ellos se han realizado con un reducido número de pacientes y a veces con resultados contradictorios. En esta Tesis Doctoral se ha pretendido en primer lugar ver la repercusión de la administración de NAC sobre el síndrome postreperusión, a la vez que se han valorado los cambios hemodinámicos intraoperatorios, parámetros de defensa antioxidante y moléculas involucradas en el proceso inflamatorio como las citoquinas, complementando finalmente el estudio con el análisis histopatológico del injerto a través de la biopsia postreperusión. Todo ello en el mismo estudio, a diferencia de trabajos anteriores en los cuales, como ya se ha comentado, estaban parcelados en un determinado campo científico concreto.

Así pues se ha conseguido demostrar la hipótesis de estudio prevista, observando una disminución de la incidencia del síndrome postreperusión en el trasplante ortotópico hepático de una forma estadísticamente significativa.

Paralelamente se ha comprobado a través de la biopsia realizada tras la reperusión cómo la histopatología en el grupo NAC era más favorable que en el grupo placebo. Además de las restantes variables y parámetros ampliamente comentados en este apartado y precedentes.

La importancia del trabajo realizado en esta Tesis Doctoral viene dada por el hecho que ya se ha comentado al final de la sección de Introducción y que debe servir para concluir esta sección de Discusión. Puesto que en estudios realizados recientemente en nuestro país, concretamente en el Hospital La Fe de Valencia por Galán y cols. se ha comprobado que el síndrome postreperusión tiene una gran importancia dentro del TOH. Así en el estudio de Galán y cols. del año 2003, pertenecientes al Hospital Universitario La Fe de Valencia⁵, estos autores analizaron de forma retrospectiva 827 TOH, hallando un 10,4% de mortalidad global perioperatoria (para el periodo intraoperatorio y postoperatorio inmediato, un 0,85% y un 9,63% respectivamente). En cuanto a las complicaciones que han evidenciado tener significación estadística, con respecto a la mortalidad, se encuentran el síndrome postreperusión, la fibrilación auricular, el fracaso renal agudo y la presencia de infección. Por otro lado, estos autores observaron que en los pacientes que desarrollan un SPR tienen una tasa aumentada de infección, bajo gasto cardíaco, insuficiencia renal, ascitis, edema agudo de pulmón y disfunción del injerto, todo ello con una estancia hospitalaria media mayor y una tasa de mortalidad más elevada que las medias de la serie. En el grupo que sobrevive en el postoperatorio inmediato hallaron un 13,8% de SPR, mientras que en el grupo de fallecidos este porcentaje asciende al 33,7%⁶.

El SPR está relacionado de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de procesos infecciosos en el TOH (odd-ratio: OR=1,82), con un intervalo de confianza del 95% (IC=1,03-3,21). En general todas las complicaciones intraoperatorias influyen en la presencia de infecciones en el postoperatorio inmediato, sobre todo el SPR y hemorragia quirúrgica intraoperatoria^{5,6}.

Por tanto es evidente que los resultados obtenidos y presentados en la presente Tesis Doctoral son importantes, esperanzadores y deben llevar a ampliar el tamaño muestral continuando con el estudio realizado para, así, corroborar los resultados obtenidos de forma aún más fehaciente o con un nivel de evidencia mayor.

CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

1. La administración en pacientes receptores de trasplante hepático de 100 mg de N-acetilcisteína en infusión intravenosa durante la fase anhepática es capaz de modular los valores de pH intraoperatorios en el trasplante ortotópico hepático.
2. La administración en pacientes receptores de trasplante hepático de 100 mg de N-acetilcisteína en infusión intravenosa durante la fase anhepática no es capaz de modificar la evolución de los niveles de transaminasas (GOT y GPT) durante el periodo intraoperatorio del trasplante ortotópico hepático.
3. La administración en pacientes receptores de trasplante hepático de 100 mg de N-acetilcisteína en infusión intravenosa durante la fase anhepática es capaz de modular la defensa antioxidante durante el periodo intraoperatorio del trasplante ortotópico hepático, mediante un aumento de las actividades enzimáticas catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y Cu,Zn-SOD.
4. La administración en pacientes receptores de trasplante hepático de 100 mg de N-acetilcisteína en infusión intravenosa durante la fase anhepática se muestra eficaz para disminuir los niveles de IL-2 durante la reperusión.
5. La administración en pacientes receptores de trasplante hepático de 100 mg de N-acetilcisteína en infusión intravenosa durante la fase anhepática es capaz de aumentar los niveles plasmáticos de IL-4 tras su administración.
6. La administración en pacientes receptores de trasplante hepático de 100 mg de N-acetilcisteína en infusión intravenosa durante la fase anhepática es capaz de modular la respuesta inflamatoria sistémica del TOH, mediante un aumento de la IL-10.

7. La administración en pacientes receptores de trasplante hepático de 100 mg de N-acetilcisteína en infusión intravenosa durante la fase anhepática es capaz de modular la lesión por isquemia-reperfusión del TOH, reduciendo el número y severidad de lesiones secundarias al proceso de I-R, no presentándose ningún caso de lesión moderada o severa en el grupo tratado con NAC.

8. La administración en pacientes receptores de trasplante hepático de 100 mg de N-acetilcisteína en infusión intravenosa durante la fase anhepática es capaz de modular el síndrome postreperfusión en el trasplante ortotópico hepático, reduciendo su incidencia desde un 40% en el grupo placebo hasta un 4% en el grupo NAC, ($p=0,006$).

BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez PM, Martin P. Update on liver transplantation: indications, organ allocation and long-term care. *Mt Sinai J Med.* 2006 Dec;73(8):1056-66.
2. Neuberger J. Liver transplantation. *J Hepatol* 2000; 32: 198-207.
3. Lama Borrajo C, Ramos Rubio E, Figueras Felip J, Rafecas Renal A, Fabregat Proas J, Torras Torra J, Busquets Barenys J, Mora López L, López Ben S, Baliellas Comellas CE, Jaurrieta, Mas E. Mortalidad en el trasplante hepático: causas y período de máxima incidencia. *Cir Esp* 2001; 70: 177-181.
4. De Felipe C, Naya MT, Frutos MA. Trasplante hepático. *Rev Esp Traspl* 2000; 9: S26-44.
5. Galan JM, Silla Aleixandre I, Chiveli MA, Rodriguez G, López C. Mortalidad precoz en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2003;50: 444-50.
6. Mayo M, Galan J, Moreno A, Yacer F, Moreno I. Prevalencia y factores de riesgo asociados a la infección en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005;52: 200-07.
7. Piñero A, Ramírez P, Chávez Cartaya R, Marín JM, Canteras M, Parrilla P. Evaluación de la microcirculación hepática y la lesión por reperfusión en un modelo experimental de hepatectomía parcial. *Cir Esp* 1998; 64: 412-415.
8. Palombo JD, Blackburn GL, Forse RA. Endothelial cell factors and response to injury. *Surgery* 1991; 173: 505-519.
9. Glantzounis GK, Yang W, Koti RS, Mikhailidis DP, Seifalian AM, Davidson BR. The role of thiol en liver ischemia-reperfusion injury. *Curr Pharm Des.* 2006;12(23):2891-901.
10. Husted TL, Luntsch AB. The role of cytokines in pharmacological modulation of ischemia/reperfusion injury. *Cur Parm Des.* 2006;12(23):2867-73.

11. McKelvey TG, Höllwarth ME, Granger DN, Engerson TD, Landler U, Jones HP. Mechanisms of conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase in ischemic rat liver and kidney. *Gastrointest Liver Physiol* 1988; 17: 753-760.
12. Tribble DL, Yee T, Jones DP. The pathophysiological significance of lipid peroxidation in oxidative cell injury. *Hepatology* 1987; 7: 377-387.
13. Díaz J, Serrano E, Acosta F, Carbonell L. Lipoperoxides kit evaluated for measuring lipoperoxides in biological samples: reference intervals for human plasma. *Clinical Biochemistry* 1998; 31: 277-279.
14. Cho WH, Kim DG, Murase N, Mischinger HJ, Todo S, Starzl TE. Comparison of superoxide dismutase allopurinol coenzyme Q10 and glutathione for the preservation of warm ischemic injury. *Transplantation* 1990; 50: 353-355.
15. Stark ME, Szurszewski JH. Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. *Gastroenterology* 1992; 103: 1928-1949.
16. Peralta C, Hotter G, Closa D, Gelpi E, Bulbena O, Roselló-Catafau J. Protective effect of preconditioning on the injury associated to hepatic ischemia-reperfusion in the rat: role of nitric oxide and adenosine. *Hepatology* 1997; 25: 934-937.
17. Koo A, Komatsu H, Tao G, Inoue M, Guth PH, Kaplowitz N. Contribution of no-reflow phenomenon to hepatic injury after ischemia-reperfusion: evidence for a role for superoxide anion. *Hepatology* 1992; 15: 507-514.
18. Chávez-Cartaya RE, Ramírez P, Jamieson NV. Haemoglobin saturation in the rat liver after ischaemia and reperfusion: study using a laser photometry technique and correlation with changes in liver tissue blood flow. *Eur Surg Res* 1995; 27: 82-92.
19. Walsh TR, Rao PN, Makowka L, Starzl TE. Lipid peroxidation is a nonparenchymal cell event with reperfusion after prolonged liver ischemia. *J Surg Res* 1990; 49: 18-22.
20. Risby TH, Maley W, Scott RPW, Bulkley GB, Kazui M, Sehnert SS, Schwarz KB, Potter J, Mezey E, Klein AS. Evidence for free radical-mediated lipid peroxidation at reperfusion of human orthotopic liver transplants. *Surgery* 1994; 115: 94-101.

21. Tang HS, Yoa PU, Hu OR. Assessment of liver function using a novel galactose single point method. *Digestion* 1992; 52: 222-231.
22. Chávez-Cartaya R, Ramírez P, Fuente T, DeSola GP, Marín J, Piñero A, Parrilla P, Jamieson NV. Blood clearance of ^{99m}Tc-trimethyl-Br-IDA discriminates between different degrees of severe liver ischaemia-reperfusion injury in the rat. *Eur Surg Res* 1997; 29: 346-355.
23. Kerrigan CL, Stotland MA. Ischemia reperfusion injury: a review. *Microsurgery* 1993; 14: 165-175.
24. Arnaoutoglou H, Vretzakis G, Souliotis D, Cambili M, Galaris D, Papadopoulos G. The effects of propofol or sevoflurane on free radical production after tourniquet induced ischaemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2007;58(1):3-6.
25. White SA, Psasad KR. Liver transplantation from non-heart-beating donors. *BMJ*. 2006 18;332(7538):376-7.
26. Welbourn CRB, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury: central role of neutrophil. *Br J Surg* 1991; 78: 651-655.
27. Pretto JR. Reperfusion injury of the liver. *Transpl Proc* 1991; 23: 1912-1914.
28. Ambros JT, Herrero-Fresneda I, Borau OG, Boira JM. Ischemic preconditioning in solid organ transplantation: from experimental to clinics. *Transpl Int.* 2007 Mar;20(3):219-29.
29. Hardy KJ, Tancheroen S, Shulkes A. Comparison of continuous versus intermittent ischaemia-reperfusion during liver resection in an experimental model. *Br J Surg* 1995; 82: 833-836.
30. Rodríguez AA, LaMorte WW, Hanrahan LM, Hopkins SR, O'Keane C, Cachecho R, Hirsch EF. Liver viability after ischemia-reperfusion. *Arch Surg* 1991; 126: 767-772.
31. Vollmar B, Glasz J, Leiderer R, Post S, Menger MD. Hepatic microcirculatory perfusion failure is a determinant for liver dysfunction in warm ischemia-reperfusion. *Am J Pathol* 1994;145:1421-31.

32. Marzi I, Takei Y, Rucker M, Kawano S, Fusamoto H, Walcher F, Kamada T. Endothelin-1 is involved in hepatic sinusoidal vasoconstriction after ischemia and reperfusion. *Transplant Int* 1994; 7:503-6.
33. Jaeschke H, Farhood A, Smith CW. Neutrophils contribute to ischemia/reperfusion injury in rat liver in vivo. *FASEB J* 1990;4:3355-9.
34. Cywes R, Packham MA, Tietze L, Sanabria JR, Harvey PR, Phillips MJ, Strasberg SM. Role of platelets in hepatic allograft preservation injury in the rat. *Hepatology* 1993;18:635-47.
35. Vollmar B, Richter S, Menger MD. Leukocyte stasis in hepatic sinusoids. *Am J Physiol* 1996;270:798-803.
36. Clavien PA, Harvey PRC, Sanabria JR, Cywes R, Lavy GA, Strasberg SM. Lymphocyte adherence in the reperfused rat liver: mechanisms and effects. *Hepatology* 1993; 17: 131-142.
37. Shiragusi N, Wakabayashi G, Shimazu M, Oshima A, Shito M, Kawachi S, Karahashi T, Kuyamamoto Y, Yoshida M, Kitajima M. Up-regulation of oxygen derived free radicals by interleukin-1 in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Transplantation* 1997;64:1398-403.
38. Colletti LM, Kunkel SL, Walz A, Burdick MD, Kunkel SL, Walz A, Burdick MD, Kunkel RG, Wilke CA, Strieter RM. The role of cytokine networks in the local liver injury following hepatic ischemia/reperfusion in the rat. *Hepatology* 1996;23:506-14.
39. Serracino-Inglott F, Nagy A, Habib ChM, Robert T, Mathie BSc. Hepatic ischemia-reperfusion injury *Am J Surg.* 2001;181:160-6.
40. Homer-Vanniasinkam S, Crinion JN, Gough MJ. Post-ischaemic organ dysfunction: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 195-203.
41. Nauta RJ, Tsimoyiannis E, Uribe M, Walsh DB, Miller D, Butterfield A. The role of calcium ions and calcium channel entry blockers in experimental ischemia-reperfusion-induced liver injury. *Ann Surg* 1991; 213: 137-142.
42. Chávez-Cartaya RE, Pino G, Ramírez P, Calne Y, Jamieson NV. Ischemia and reperfusion injury of the rat liver: the role of nimodipine. *Eur Surg Res* 1996; 60: 199-206.
43. Kito K, Arai T, Mori K, Morikawa S, Inubushi T. Hepatic blood flow and energy metabolism during hypotension induced by prostaglandin E1 and

- nicardipine in rabbits: an in vivo magnetic resonance spectroscopic study. *Anesth Analg* 1993; 77: 606-612.
44. Takei Y, Marzi I, Kauffman FC, Currin RT, Lemasters JJ, Thurman RG. Increase in survival time of liver transplants by protease inhibitors and a calcium channel blocker nisoldipine. *Transplantation* 1990; 50: 14-20.
45. Ar'Rajab A, Ahren B, Bengmark S. Improved liver preservation for transplantation due to calcium channel blockade. *Transplantation* 1991; 51: 965-967.
46. De-Broin E, Urata K, Giroux L, Lepage R, Huet PM. Effect of calcium antagonists on rat liver during extended cold preservation-reperfusion. *Transplantation* 1997; 63: 1547-1554.
47. Ryan US. The endothelial surface and responses to injury. *Federation Proceeding* 1988; 45: 100-106.
48. Fong Y., Lowry S. Cytokines and the cellular response to infection. En: Fong Y., Lowry S. *Care in de ICU. Vol 2.* New York: Scientific American; 1996.
49. Loppnow H, Bil R, Hirt S, Schonbeck U, Herzberg M, Werdan K, Rietschel ET, Brandt E, Flad HD. Platelet-derived interleukin-1 induces cytokine production, but not proliferation of human vascular smooth muscle cells. *Blood.* 1998; 91: 134-141.
50. Shirasugi N, Wakabayashi G, Shimazu M, Shito M, Kawachi S, Kitajima M. Interleukin-1 receptor blockade attenuates oxygen-derived free radical production and microcirculatory disturbances in ischemia/reperfusion injury in the liver. *Transplant-Proc* 1997; 29: 371-373.
51. Ota T, Hirai R, Urakami A, Soga H, Nawa S, Shimizu N. Endothelin-1 levels in portal venous blood in relation to hepatic tissue microcirculation disturbance and hepatic cell injury after ischemia/reperfusion. *Surgery Today* 1997; 27: 313-320.
52. Jutila MA, Berg EL, Kishimoto TK, Picker LJ, Bargatze RF, Bishop DK, Orosz CG, Wu NW, Butchet EC. Inflammation-induced endothelial cell adhesion to lymphocytes, neutrophiles and monocytes. *Transplantation* 1989; 48: 727-731.
53. Harlan JM. Leukocyte-endothelial interactions. *Blood* 1985; 3: 513-525.

54. Clavien PA, Morgan GR, Sanabria JR, Petrunka C, Levy GA, Robert P, Harvey C, Strasberg SM. Effect of cold preservation on lymphocyte adherence in the perfused rat liver. *Transplantation* 1991; 52: 412-417.
55. Banga NR, Homer-Vanniasinkam S, Graham A. Ischaemic preconditioning in transplantation and mayor resection of the liver. *Br J Surg.* 2005;92:528-38.
56. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury an preconditioning. *Amj Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284:15G-16G.
57. Jaeschke H. Mechanisms of reperfusion injury after warm ischemia of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998;5402-8.
58. Jaeschke H. Preservation injury: mechanisms, prevention and consequences. *J Hepatol* 1996; 25: 774-780.
59. Chávez-Cartaya RE, Metcalfe S, Ramírez P, Calne R, Jamieson NV. Rat liver blood flow after ischemia and reperfusion. The effects of the platelet-activating factor antagonist. WEB-2170 and of removing circulating leukocytes. *Transplantation* 1994; 57: 1440-1444.
60. Adams DH, Wang LF, Burnett D, Stockley RA, Neuberger JM. Neutrophil activation an important cause of tissue damage during liver allograft rejection? *Transplantation* 1990; 50: 86-91.
61. Halliwell B, Gutteridge JMC (1989) *Free radicals in Biology and Medicine.* 2nd Edition. Clarendon Press-Oxford.
62. Zhao W, Diz DI, Robbins ME. Oxidative damage pathways in relation to normal tissue injury. *Br J Radiol.* 2007 Sep;80 Spec No 1:S23-31.
63. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals, and disease. *J Biol Chem* 1988;263:9692-96.
64. Romero Alvira D, Bueno Gómez J. Radicales libres del oxígeno y antioxidantes en medicina (Editorial). *Rev Clin Española* 1998;184(7):345-6.
65. Fraga CG, Shigenaga MK, Park JW, Degan P. Oxidative damage to DNA during aging. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:4533-7.
66. Cadet J, Berger M, Dauky T. Oxidative damage to DNA: formation, measurement, and biological significance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1997;131:1-87.

67. Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J* 1996;S13:17-29.
68. Halliwell B. The antioxidant paradox. *The Lancet* 2000;355:1179-84.
69. Naqui A, Britton C, Cadenas E. Reactive oxygen intermediates in biochemistry. *Annu Rev Biochem* 1996;55:137-66.
70. Jakoby WB, Ziegler DM. The enzymes of detoxication. *J Biol Chem* 1990;265:20715-8.
71. Jones DP, Carlson JL, Mody VC, Cal J. Redox state of glutathione in human plasma. *Free Radic Biol Med* 2000;28(4):625-35.
72. Vives-Bauza C, Startov A, Garccia-Arumi E. Measurements of the antioxidant enzyme activities of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase. *Methods Cell Biol.* 2007;80:379-93.
73. Chiu C, Toledo-Pereyra LH. Effect of catalase and/or allopurinol or N-t-Butyl-(-Phenylnitron) on hepatic ischemia. *Transpl Proc* 1987; 19: 1077-1079.
74. Chen CF, Hsueh CW, Tang TS, Wang D, Shen CY, Pei JS. Reperfusion liver injury-induced superoxide Dismutase and Catalase Expressions and protective effects of N-Acetyl Cysteine. *Transplant Proc* 2007;39:858-860.
75. Okado-Matsumoto A, Batinic-Haberle I, Fridovich I. Complementation of SOD-deficient *Escherichia coli* by manganese porphyrin mimics of superoxide dismutase activity. *Free Radic Biol Med.* 2004 Aug 1;37(3):401-10.
76. Yu P. Enhancing survival of *Escherichia coli* by increasing the periplasmic expression of Cu,Zn superoxide dismutase from *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2007 Sep;76(4):867-8.
77. Chaiswing L, Cole MP, Ittarat W, Szweda LI, St Clair DK, Oberley TD. Manganese superoxide dismutase and inducible nitric oxide synthase modify early oxidative events in acute adriamycin-induced mitochondrial toxicity. *Mol Cancer Ther.* 2005 Jul;4(7):1056-64.
78. Murphy ME, Sies H. Reversible conversion of nitroxyl anion to nitric oxide by superoxide dismutase. *Biochemistry* 1991; 88: 10860-10864.

79. Hamblin AS. Cytokines. En: Rickwood D., Male D. Cytokines and cytokine receptors. New York: Oxford University Press; 1993. p. 1-19.
80. A.E, Gunther B, Hartl W, Ackenheil M, Heberer G. Altered hormonal activity in severely ill patients after injury or sepsis. *Arch. Surg.* 1984; 119: 1125-1132.
81. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to a different functional properties. *Ann. Rev. Immunol.* 1989; 7: 145-173.
82. Hensler T, Hecker H, Heeg K, Heidecke CD, Bartels H, Barthlen W, Wagner H, Siewert JR, Holzmann B. Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery. *Infect. Immun.* 1997; 65: 2283-2291.
83. Rumalla V, Lowry SF. Counterregulation of severe inflammation: When more is too much and less is inadequate. En: Baue AE, Faist E, Fry DE. Multiple Organ Failure: Pathophysiology, prevention and therapy. New York: Springer; 2000. p: 155-166.
84. Lang CH, Fan J, Wojnar MM, Vary TC, Cooney R. Role of central IL-1 in regulating peripheral IGF-I during endotoxemia and sepsis. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: R956-962.
85. Lang D, Knop J, Wesche H, Raffetseder U, Kurrle R, Boraschi D, Martin MU. The type II IL-1 receptor interacts with the IL-1 receptor accessory protein: a novel mechanism of regulation of IL-1 responsiveness. *J. Immunol.* 1998; 161: 6871-6877.
86. Eisenberg SP, Evans RJ, Arend WP, Verderber E, Brewer MT, Hannum CH, Thompson RC. Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. *Nature.* 1990; 343: 341-346.
87. Saltini C, Richeldi L, Holroyd KJ. Lymphocytes. En: Crystal R.G., West J.B. The Lung: Scientific foundations. New York: Raven Press; 1991. p. 459-482.
88. Torre D, Tambini R, Aristodemo S, Gavazzeni G, Goglio A, Cantamessa C, Pugliese A, Biondi G. Anti-inflammatory response of IL-4, IL-10 and TGF-beta in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Mediators Inflamm.* 2000; 9: 193-195.

89. Wortel CH, Van Deventer SJ, Aarden LA, Lygidakis NJ, Buller HR, Hoek FJ, Horikx J, Cate JW. Interleukin-6 mediates host defense responses induced by abdominal surgery. *Surgery*. 1993; 114: 564-570.
90. Deitch EA, Xu D, Franko L, Ayala A, Chaudry IH. Evidence favoring the role of the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock. *Shock*. 1994; 1: 141-145.
91. Meyer TA, Wang J, Tiao GM, Ogle CK, Fischer JE, Hasselgren PO. Sepsis and endotoxemia stimulate intestinal interleukin-6 production. *Surgery*. 1995; 118: 336-342.
92. Biffl WL, Moore EE, Moore FA, Barnett CC. Jr. Interleukin-6 delays neutrophil apoptosis via a mechanism involving platelet-activating factor. *J. Trauma*. 1996; 40: 575-578.
93. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R, Fabra R, Heinrich PC. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett*. 1989; 242: 237-239.
94. Moore KW, O'Garra A, De Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin-10. *Annu. Rev. Immunol*. 1993; 11: 165-90.
95. Wanidworanun C, Strober W. Predominant role of tumor necrosis factor alpha in human monocyte IL-10 synthesis. *J. Immunol*. 1996; 151: 6853-6861.
96. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*. 2000; 127: 117-126.
97. Bevilacqua MP, Poher JS, Majeau GR, Fiers W, Cotran RS, Gimbrone MA. Jr. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 1986; 83: 4533-4537.
98. Streieter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumour necrosis factor in disease states and inflammation. *Crit Care Med* 1993;21:S447-63.
99. Colletti LM, Kunkel SL, Walz A. The role of cytokine networks in the local liver injury following hepatic ischemia/reperfusion in the rat. *Hepatology* 1996;23:506-14.

100. Fong Y, Moldawer L, Shires GT, Lowry SF. The biological characteristic of cytokine and implications in surgical injury. *Surg Gynecol Obstet.* 1990;170:363-78.
101. Thornton AJ, Strieter RM, Lindley I, Baggiolini M, Kunkel SL. Cytokine-induced gene expression of a neutrophil chemotactic factor/IL-8 in human hepatocytes. *J Immunol.* 1990 Apr 1;144(7):2609-13.
102. Pober JS. Cytokine-mediated activation of vascular endothelium physiology and pathology. *Am J Pathol.* 1998;133:426-33.
103. Shiratori Y, Kiriyaama H, Fukushi Y, Nagura T, Takada H, Hai K, Kamii K. Modulation of ischemia-reperfusion-induced hepatic injury by Kupffer cells. *Dig Dis Sci.* 1994 Jun;39(6):1265-72.
104. Suzuki S, Toledo Pereyra LH. Interleukin 1 and tumor necrosis factor production as the initial stimulants of liver ischemia and reperfusion injury. *J Surg Res.* 1994 Aug;57(2):253-8.
105. Arai S, Monden K, Adachi Y, Zhang W, Higashitsuji H, Furutani M, Mise M, Fujita S, Nakamura T, Imamura M. Pathogenic role of Kupffer cell activation in the reperfusion injury of cold-preserved liver. *Transplantation.* 1994 Nov 27;58(10):1072-7.
106. Kiuchi T, Oldhafer KJ, Schlitt HJ, Nashan B, Deiwick A, Wonigeit K, Ringe B, Tanaka K, Yamaoka Y, Pichlmayr R. Background and prognostic implications of perireperfusion tissue injuries in human liver transplants: A panel histochemical study. *Transplantation.* 1998 Sep 27;66(6):737-47.
107. Yoshidome H, Kato A, Edwards MJ, Lentsch AB. Interleukin-10 suppresses hepatic ischemia/reperfusion injury in mice: implications of a central role for nuclear factor kappa β . *Hepatology.* 1999 Jul;30(1):203-8.
108. Lentsch AB, Kato A, Yoshidome H, McMasters KM, Edwards MJ. Inflammatory and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology.* 2000;32:169-73.
109. Minor T, Isselhard W, Yamaguchi T. Involvement of platelet activating factor in microcirculatory disturbances after global hepatic ischemia. *J Surg Res.* 1995 May;58(5):536-40.
110. Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. *N Engl J Med* 1990; 323: 645-655.

111. Forty J, Hasan R, Cary N, White DJG, Wallwork J. Hyperacute rejection of rabbit hearts by human blood is mediated by the alternative pathway of complement. *Transpl Proc* 1992; 24: 488-489.
112. Frank MM. Complement in the pathophysiology of human disease. *N Engl J Med* 1987; 316: 1525-1530.
113. Jaeschke H, Farhood A, Smith W. Contribution of complement-stimulated hepatic macrophages and neutrophils to endotoxin-induced liver injury in rats. *Hepatology* 1994; 19: 973-979.
114. Jaeschke H, Farhood A, Bautista AP, Spolarics Z, Spitzer JJ, Smith CW. Functional inactivation of neutrophils with a Mac-1 (CD11b/CD18) monoclonal antibody protects against ischemia-reperfusion injury in rat liver. *Hepatology* 1993; 17: 915-923.
115. White DJ, Oglesby T, Liszewski MK, Tedja I, Hourcade TD, Wang MW, Wallwork J, Atkinson JP. Expression of human decay accelerating factor or membrane cofactor protein genes on mouse cells inhibits lysis by human complement. *Transpl Proc* 1992; 24: 474-476.
116. Pruitt SK, Baldwin WM 3rd, Marsh HC Jr, Lin SS, Yeh CG, Bollinger RR. Effect of soluble complement receptor type 1 on natural antibody levels during xenograft rejection. *Transpl Proc* 1992; 24: 477-478.
117. Arora AS, Gores GJ. The role of metals in ischemia/reperfusion injury of the liver. *Semin Liver Dis.* 1996; Feb (16)1:31-8.
118. Kirschner RE, Fantini GA. Role of iron and oxygen-derived free radicals in ischemia-reperfusion injury. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 103-117.
119. Kukielka E, Cederbaum AI. Ferritin stimulation of hydroxyl radical production by rat liver nuclei. *Arch Biochem Biophys* 1994; 308: 70-77.
120. Dabbagh AJ, Mannion T, Lynch SM, Frei B. The effect of iron overload on rat plasma and liver oxidant status in vivo. *Biochem J* 1994; 300: 799-803.
121. McCord JM. Oxygen-derived radicals: a link between reperfusion injury and inflammation. *Federation Proc* 1987; 46: 2402-2406.
122. McCord JM. The superoxide free radical: Its biochemistry and pathophysiology. *Surgery* 1983; 94: 412-414.
123. Gutierrez E (1978) *Química Inorgánica*. Editorial Reverté

124. Shibuya H, Ohkohchi N, Seya K, Satomi S. Kupffer cells generate superoxide anions and modulate lipid peroxidation and mitochondrial proton ATP-ASE activity in the perfused rat liver cold preservation. *Transpl Proc* 1997; 29: 1328-1330.
125. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163.
126. Jarasch ED, Bruder G, Heis HW. Significance of xanthine oxidase in capillary endothelial cells. *Acta Physiol Scand* 1986; S548: 39-46.
127. Ratych RE, Chuknyinska RS, Bulkley GB. The primary localization of free radical generation after anoxia/reoxygenation in isolated endothelial cells. *Surgery* 1987; 102: 122-131.
128. Marubayashi S, Dohi K, Yamada K, Kawasaki T. Role of conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat liver cell injury. *Surgery* 1991; 110: 537-43.
129. Brass CA, Nunes F, Nagpal R. Increased oxyradical production during reoxygenation of perfused rat liver. *Transplantation* 1994; 58: 1329-1335.
130. Nunes FA, Kumar C, Chance B, Bras CA. Chemiluminescent measurement of increased free radical formation after ischemia/reperfusion. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1045-1053.
131. Chávez-Cartaya R, Jamieson NV, Ramírez P, Marín J, Pino-Chávez G. Free radical scavengers to prevent reperfusion injury following warm liver ischemia. *Transplant Proc* 1999; 31: 2439-2440.
132. Chávez-Cartaya R, Jamieson NV, Ramírez P, Marín J, Pino-Chávez G. Free radical scavengers to prevent reperfusion injury following experimental warm liver ischaemia. Is there a real physiological benefit? *Transpl Int* 1999; 12: 213-221.
133. Ao PN, Walsh TH, Makowka L, Rubin RS, Weber T, Snyder JT, Starzl TL. Purine nucleoside phosphorylase: a new marker for free oxygen radical injury to the endothelial cell. *Hepatology* 1990; 11: 193-198.
134. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1988; 255: H1269-H1275.
135. Prasad K, Kalra J, Chaudhary AK, Pharm M, Debnath D. Effect of polymorphonuclear leukocyte-derived oxygen free radicals and

- hypochlorous acid on cardiac function and some biochemical parameters. *Am Heart J* 1990; 3: 538-550.
136. Cetinkale O, Belce A, Konukoglu D, Senyuva C, Gumustas MK, Tas T. Evaluation of lipid peroxidation and total antioxidant status in plasma of rats following thermal injury. *Burns* 1997; 23: 114-116.
137. Kanematsu T, Higashi H, Takemara K, Matsumata Y, Maehara Y, Sugimachi K. Bioenergy status of human liver during and after warm ischemia. *Hepato Gastroenterol* 1990; 37 (Supl II): 160-162.
138. Díaz J, Serrano E, Acosta F, Carbonell L. Reference intervals for four biochemistry analytes in plasma for evaluating oxidative stress and lipid peroxidation in human plasma. *Clin Biochem* 1998; 44: 320-324.
139. Olthoff KM, Wasef E, Seu P, Imagawa DK, Freischlag JA, Hart J, Busuttil RW. PGE1 reduces injury in hepatic allografts following preservation. *J Surg Res* 1991; 50: 595-601.
140. Landa JI, Llanos K, Moreno A, Gómez M, Grau M, Balibrea JL. Papel de la prostaciclina y nucleótidos cíclicos en el efecto citoprotector de la somatostatina-14 en un modelo de isquemia-reperfusión en ratas. *Cir Esp* 1992; 6: 396-400.
141. Bauer C, Walcher F, Kalweit U, Larsen R, Marzi I. Role of oxide in the regulation of the hepatic microcirculation in vivo. *J Hepatol* 1997; 27: 1089-1095.
142. Harbrecht BG, Di Silvio M, Chough V, Kim Y-M, Simmons RL, Billiar TR. Glutathione regulates nitric oxide synthase in cultured hepatocytes. *Surgery* 1997; 225: 76-87.
143. Murphy ME, Sies H. Reversible conversion of nitroxyl anion to nitric oxide by superoxide dismutase. *Biochemistry* 1991; 88: 10860-10864.
144. Beckman JS, Beckman TW, Chien J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1620-1624.
145. Harbrecht BG, Billiar TR, Stadler J, Demetris AJ, Ochoa J, Curran RD, Simmons RL. Inhibition of nitric oxide synthesis during endotoxemia

- promotes intrahepatic thrombosis and an oxygen radical-mediated hepatic injury. *J Leukocyte Biol* 1992; 52: 390-394.
146. Marín JM. Alteraciones de la microcirculación (fluximetría láser-Doppler) y de la función (aclaramiento plasmático 99 m Tc-IDA) hepática en un modelo de isquemia-reperfusión hepática en ratas. Estudio del efecto protector de diversos antioxidantes (SOD, vitamina E, captopril, alopurinol, propranolol) [tesis doctoral]. Universidad de Murcia, 1998.
147. Sergent O, Griffon B, Morel I, Chevanne M, Dubos M-P, Cillard P, Cillard J. Effect of nitric oxide on iron-mediated oxidative stress in primary rat hepatocyte culture. *Hepatology* 1997; 25: 122-127.
148. Pannen BHJ, Al-Adili F, Bauer M, Clemens MG, Geiger KK. Role of endothelins and nitric oxide in hepatic reperfusion injury in the rat. *Hepatology* 1998; 27: 755-764.
149. Schiller HJ, Reilly PM, Bulkley GB. Antioxidant therapy. *Crit Care Med* 1993; 21: S92-S102.
150. Cuzzocrea S, Dennis P, Riley P, Achille P, Cputi A, Salvemini D. Antioxidant Therapy: Pharmacological, approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001;51:135-159.
151. Ramírez P, Marín JM, Piñero A, Chávez-Cartaya R, Parrilla P. Investigación experimental aplicada a la clínica: isquemia-reperfusión hepática. *Cir Esp* 2000;67:281-91.
152. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *J Surg* 1994; 81: 637-647.
153. Caraceni P, Gasbarrini A, Van Thiel DH, Borle AB. Oxygen free radical formation by rat hepatocytes during postanoxic reoxygenation: scavenging effect of albumin. *Gastrointest Liver Physiol* 1994; 24: G451-G458.
154. Dunne JB, Davenport M, Williams R, Tredger M. Evidence that S-adenosylmethionine and N-acetylcysteine reduce injury from sequential cold and warm ischemia in the isolated perfused rat liver. *Transplantation* 1994; 57: 1161-1168.
155. Sewerynek E, Reiter RJ, Melchiorri D, Ortiz GG, Lewinski A. Oxidative damage in the liver induced by ischemia-reperfusion: protection by melatonin. *Hepato Gastroenterology* 1996; 43: 898-905.

156. Ozaki N, Nakamura M, Teraoka S, Ota K. Ebselen, a novel anti-oxidant compound protects the rat liver from ischemia-reperfusion injury. *Transpl Int* 1997; 10: 96-102.
157. Adkison D, Hollwarth ME, Benoit JN, Parks DA, McCord JM, Granger DN. Role of free radicals in ischemia-reperfusion injury to the liver. *Acta Physiol Scand Suppl* 1986; 548: 101-107.
158. Ontell SJ, Makowka L, Trager J, Mazzaferro V, Ove P, Starzl TE. Pharmacologic modulation of experimental postischemic hepatic function. *Ann Surg* 1989; 209: 200-210.
159. Kobayashi K, Nonami T, Kurokawa T, Sugiyama S, Ozawa T, Takagi H. Mechanism and prevention of ischemia-reperfusion-induced liver injury in rats. *J Surg Res* 1991; 51: 240-244.
160. Foschi D, Castoldi L, Lesma A, Musazzi M, Benevento A, Trabucchi E. Effects of ischaemia and reperfusion on liver regeneration in rats. *Eur J Surg* 1993; 159: 393-398.
161. Metzger J, Lauterburg H. Effect of allopurinol on oxidant stress and hepatic function following ischemia and reperfusion in the rat. *Liver* 1988; 8: 344-349.
162. Matsumoto F, Sakai H, Yamaguchi M, Nakano H, Matsumiya A, Kumada K, Yoshida K, Shimura H, Machida H, Takeuchi S, Sasaya S, Midorkawa T, Sanada Y. et al Allopurinol reduces hepatic ischemia-reperfusion injury exacerbated by inhalation of high-concentration oxygen in rats. *Eur Surg Res* 1997; 29: 429-437.
163. Nordström G, Seeman T, Hasselgren PO. Beneficial effect of allopurinol in liver ischemia. *Surgery* 1985; 97: 679-685.
164. Karwinski W, Ulvik R, Farstad M, Svardal A, Berge R, Soreide O. Effect of allopurinol on the concentration of endogenous glutathione in hepatocytes after an hour of normothermic liver ischemia. *Eur J Surg* 1993; 159: 355-359.
165. Chiu C, Toledo-Pereyra LH. Effect of catalase and/or allopurinol or N-t-Butyl-(-Phenyl)nitron on hepatic ischemia. *Transpl Proc* 1987; 19: 1077-1079.

166. Klein AS, Joh JW, Rangan U, Wang D, Bulkley GB. Allopurinol discrimination of antioxidant from enzyme inhibitory activities. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 713-717.
167. Karwinski W, Farstad M, Ulvik R, Soreide O. Sixty-minute normothermic liver ischemia in rats. *Transplantation* 1991; 52: 231-234.
168. Karwinski W, Soreide O. Allopurinol improves scavenging ability of the liver after ischemia/reperfusion injury. *Liver* 1997; 17: 139-143.
169. Cohen PJ. Allopurinol administered prior to hepatic ischaemia in the rat prevents chemiluminescence following restoration of circulation. *Can J Anaesth* 1992; 39: 1090-1093.
170. Packer JE, Slater TF, Wilson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature* 1979; 278: 737-738.
171. Sugino K, Dohi K, Yamada K, Kawasaki T. The role of lipid peroxidation in endotoxin-induced hepatic damage and the protective effect of antioxidants. *Surgery* 1987; 101: 746-752.
172. Sugino K, Dohi K, Yamada K, Kawasaki T. Changes in the levels of endogenous antioxidants in the liver of mice with experimental endotoxemia and the protective effects of the antioxidants. *Surgery* 1989; 105: 200-206.
173. Sokol RL, McKim JM, Goff MC, Ruyle SZ, Devereaux MW, Han D, Packer L, Everson G. Vitamin E reduces oxidant injury to mitochondria and the hepatotoxicity of taurochenodeoxycholic acid in the rat. *Gastroenterology* 1998; 114: 164-174.
174. Wu TW, Hashimoto N, Au JX, Wu J, Mickle DAG, Carey D. Trolox protects rat hepatocytes against oxyradical damage and the ischemic rat liver from reperfusion injury. *Hepatology* 1991; 13: 575-580.
175. Marubayashi S, Dohi K, Ochi K, Kawasaki T. Role of free radicals in ischemic rat liver cell injury: prevention of damage by tocopherol administration. *Surgery* 1986; 99: 184-192.
176. Douglas CE, Chan AC, Choy PC. Vitamin E inhibits platelet phospholipase A2. *Biochim Biophys Acta* 1986; 876: 639-645.

177. Marubayashi S, Dohi K, Ochi K, Kawasaki T. Protective effects of free radical scavenger and antioxidant administration on ischemic liver cell injury. *Transpl Proc* 1987; 19: 1327-1328.
178. Ota Y, Kuyotaka K, Sugiyama S, Ohgushi M, Matsumura T, Doi H, Ogata N, Oka H, Yasue H. Impairment of endothelium-dependent relaxation of rabbit aortas by cigarette smoke extract-role of free radicals and attenuation by captopril. *Atherosclerosis* 1997; 131: 195-202.
179. De-Cavanahgh EM, Fraga CG, Ferder L, Inserra F. Enalapril and captopril enhance antioxidant defenses in mouse tissues. *Am J Physical* 1997; 272: R514-518.
180. Djordjevic VC, Pavlovic D, Pejovic M, Cvetkovic T, Lecic N, Deljanin-Ilic M. Changes of lipid peroxides and antioxidative factors levels in blood of patients treated with ACE inhibitors. *Clin Nephrol* 1997; 47: 243-247.
181. Khaper N, Singal PK. Effects of afterload-reducing drugs on pathogenesis of antioxidant changes and congestive heart failure in rats. *JACC* 1997; 29: 856-861.
182. Noda Y, Mori A, Parker L. Free radical scavenging properties of alapril metabolites and lisinopril. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997; 96: 125-136.
183. Anderson B, Khaper N, Dhalla AK, Singal PK. Anti-free radical mechanisms in captopril protection against reperfusion injury in isolated rat hearts. *Can J Cardiol* 1996; 12: 1099-1104.
184. Chopra M, Scott N, McMurray J, McLay J, Bridges A, Smith WE, Belch JJ. Captopril: a free radical scavenger. *Br J Pharmacol* 1989; 27: 396-397. 122.
185. Bagchi D, Prasad R, Das DK. Direct scavenging of free radicals by captopril an angiotensin converting enzyme inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158: 52-57.
186. De-Cavanahgh EM, Inserra F, Ferder L, Romano L, Ercole L, Fraga CG. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities are increased by enalapril and captopril in mouse liver. *FEBS Lett* 1995; 361: 22-24.
187. Güllüoğlu BM, Aktan AO, Yegen C, Kurtel H, Yalin R. Endothelin release is augmented with captopril in rat ischemia-reperfusion of the liver. *Res Exp Med* 1996; 196: 227-233.

188. Dukes MNG Meyler's side effects of drugs (11.a ed.). Nueva York: Elsevier, 1988; 19: 360-371.
189. Kendall MJ. Clinical relevance of pharmacokinetic differences between beta blockers. *Am J Cardiol* 1997; 80: 15J-19J.
190. López BL, Christopher TA, Yue TL, Ruffolo R, Feuerstein GZ, Ma XL . Carvedilol a new beta-adrenoreceptor bloker antihypertensive drug protects against free-radical-induced endothelial dysfunction. *Pharmacology* 1995; 51: 165-173.
191. Van den Brandem C, Gabriels M, Vamecq J, Houte KV, Verbeelen D. Carvedilol protects against glomerulosclerosis in rat remnant kidney without general changes in antioxidant enzyme status. *Nephron* 1997; 77: 319-324.
192. Salom MG, Ramírez P, Carbonell LF, López Conesa E, Cartagena J, Quesada T, Parrilla P, Fenoy FJ. et al Protective effect of N-acetyl-L-cysteine on the renal failure induced by inferior vena cava occlusion. *Transplantation* 1998; 65: 1315-1321.
193. Steib A, Freys G, Collin F, Launoy A, Mark G, Boudjema K. Does N-acetylcysteine improve hemodynamics and graft function in liver transplantation? *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 152-157.
194. Wang Z. Mice lacking ADPRT and poly(ADP-ribosyl) develop normally but are susceptible to skin disease. *Genes Develop* 1995; 9: 509-520.
195. Demir S, Inal-Erden M. Pentoxifylline and N-acetylcysteine in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Clin Chim Acta.* 1998 Jul 28;275(2):127-35.
196. Koepfel TA, Lehmann TG, Thies JC, Gehrcke R, Gbhard MM, Herfarth C, Otto G, Post S. Impact of N-acetylcysteine on the hepatic microcirculation after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996;61:1397-402.
197. Regueira FM, Cienfuegos JA, Pardo F, Hernandez JL, Diez-Caballero A, Sierra A, Nwose E, ESpi A, Baixauli J, Rotellar F. Improvement in early function of the hepatic graft after treatment of the donor with N-acetylcysteine: clinical study. *Transplant Proc.* 1997;29:3350-2.
198. Szabo C. DNA strand breakage activation of poly(ADP-ribose) synthetase and cellular energy depletion are involved in the cytotoxicity in

- macrophages and smooth muscle cells exposed to peroxynitrite. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1753-1758.
199. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc.* 1987;19:54-5.
200. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL Jr, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: hypotension after reperfusion of the transplanted liver. *J Crit Care.* 1993;8:154-60.
201. Aggarwal S, Kang Y, Freeman J, De Wolf A, Begliomini B. Is there a postreperfusion syndrome? *Transplant Proc* 1989;21:3497-99.
202. Acosta F, Sabaté A. El síndrome de posreperfusión en el trasplante ortotópico de hígado. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 1996;43:276-80.
203. Acosta F. Estudio de las alteraciones hemodinámicas peroperatorias en el trasplante ortotópico de hígado. (tesis doctoral). Universidad de Murcia 1993.
204. Zetlaoui P, Catoire OP, Gillon M, Descorps-Declere A. Changes in cardiac output during liver reperfusion in hepatic transplantation (resumen). *Anesthesiology* 1989;71:182.
205. Ellis J, Lichtor JL, Fenstein SB, Chung MR, Polk SI, Broelsch C, Emond J, Thistlethwaite JR, Roizen MF. Right heart dysfunction pulmonary embolism, and paradoxical embolization during liver transplantation. *Anesth Analg* 1989;68:777-82
206. Wolf RF, Sluiter WJ, Gallast A, Verwer R, Van Dam RM, Sloof MJ. Venous air embolism, preservation-reperfusion injury, and presence of intravascular air collection in human donor livers: a retrospective clinical study. *Transpl Int* 1995;8:201-6.
207. Gabriel A, Müller C, Tüchy G, Hacki W, Zimpfer M. Reperfusion during orthotopic liver transplantation: analysis of right ventricular dynamics. *Transplant Proc* 1993;25:1811-12.
208. Acosta F, Diaz J, Parrilla P, Lizan L, Sansano T, Bento M, Contreras RF, Belmonte JG, Bueno FS, Ramirez P. Right ventricular function during the anhepatic phase in liver transplantation. *Transplant Proc* 1994;26:3671-72.

209. Acosta F, Diaz J, Parrilla P, Belmonte JG, Contreras RF, Marquez M, Sansano T, Bueno FS, Robles R, Ramirez P. Right ventricular function on reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:2304.
210. De Wolf A, Begliomini B, Gasior T, Kang Y, Pinsky M. Right ventricular function during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1993;76:562-68.
211. Estrim J, Belani K, Ascher K, Lura D, Payne W, Najariam JS. Hemodynamic changes on clamping and unclamping of mayor vessels during liver transplantation. *Transplant Proc* 1989;21:3500-5.
212. De la Morena G, Acosta F, Villegas M, Bento M, Sansano T, Bueno FS, Ramirez P, Ruiperez JA, Parrilla P. Ventricular function during liver reperfusion in hepatic transplantation. A transesophageal echocardiographic study. *Transplantation* 1994;58:306-10.
213. Sabaté A. Agresión quirúrgica y estado de shock, predicción y posibilidades de protección (tesis doctoral). Universitat de Barcelona, 1991.
214. Henderson JM, Mackay GJ, Hooks M, Chezmar JI, Galloway JR, Dodson TF, Kutner MH. High cardiac output of advanced liver disease persists alter orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992;15:258-62.
215. Henderson JM, Gilmore GT, Mackay GJ, Galloway JR, Dodson TF. Hemodynamics during liver transplantation: the interaction between cardiac output an portal venous and hepatic arterial flows. *Hepatology* 1992;16:715-18.
216. Gadano A, Hadengue A, Widmann JJ, Vachier F, Moreau R, Yang S, Soupison T, Sogni P, Degott C, Durand F. Hemodynamics after orthotopic liver transplantation study of associated factors and long-term effects. *Hepatology* 1995;22:458-65.
217. Takaya S, Nonami T, Selby R, Doyle H, Murray G, Kramer D, Kang Y, Starzl TE. The relationship of systemic hemodynamics and oxygen consumption to early allograft failure after liver transplantation. *Trasnpl Int* 1993;6:73-6.
218. Frenette L, Poplawski S, Gelman S, Boyd G, Doblaz D, Ranjan D. Hepatic oxygen supply and uptake during anesthesia for orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1807-8.

219. Kaisers U, Langrehr J, Haack M, Mohnhaupt A, Neuhaus P, Rossaint R. Hepatic venous catheterization in patients undergoing positive end-expiratory pressure ventilation after OLT technique and clinical impact. *Clin Transplantation* 1995;9:301-6.
220. Donica S, Saunders C, Paulsen A, Hellman C, Gawey B, Ramsay M. Effects of potassium and temperature changes on hemodynamics at reperfusion during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1993;76:586.
221. Acosta F. Influencia de la temperatura corporal y los niveles de potasio en los cambios hemodinámicos observados tras la revascularización en el trasplante hepático. *Cir Esp* 1994;56:272-4.
222. Martin TJ, Kang Y, Robertson KM, Virji MA, Marquez JM. Ionization and hemodynamic effects of calcium chloride and calcium gluconate in the absence of hepatic function. *Anesthesiology*. 1990 Jul;73(1):62-5.
223. Díaz J, Acosta F, Parrilla P, Sansano T, Contreras RF, Bueno FS, Martínez P. Correlation among ionized calcium, citrate and total calcium levels during hepatic transplantation, *Clin Biochem* 1995;28:315-17.
224. Díaz J, Acosta F, Martínez P, Parrilla P. Tratamiento de la hipocalcemia iónica durante el trasplante hepático. *Med Clin* 1994;103:118-9.
225. Díaz J, Acosta F, Parrilla P, Sansano T, Bento M, Cura S, Contreras RF, Belmonte JF, Bueno FS, Robles R. Citrate intoxicación and blood concentration of ionized calcium in liver transplantation. *Transplant Proc* 1994;26:3669-70.
226. Díaz J, Acosta F, Parrilla P, Sansano T, Tornel Pl, Robles R, Ramirez P, Bueno FS, Martínez P. Serum ionized magnesium monitoring during orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996;61:835-7.
227. Acosta F, Díaz J, Sansano T, Parrilla P. Disritmias cardíacas e hipomagnesemia iónica durante el trasplante hepático. *Med Clin* 1996;106:196-7.
228. Aggarwal S. The role of protacyclin and thromboxane ion reperfusion hypotension during liver transplantation. *Anesthesiology* 1989;71:72.
229. Acosta F. Perioperative productions of tumor necrosis factor in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1994;5:113-5.

230. Blanot S, Gillon MC, Lopez I, Ecoffey C. Circulating endotoxins and postreperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1995;60:103-6.
231. Acosta F, Lizán L, Fuente T, Bento M, Cura S, Belmonte J. Perioperative productions of tumor necrosis in orthotopic liver transplantation. *Transplantology* 1994;5:113-115.
232. McNicolo PL, Liu G, Shulkes A, Hardy KJ, Jones Rm. Vasoactive intestinal peptide and calcitonin gene-related peptide levels and hemodynamics during human liver transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1830-31.
233. Piccinni P, Rossaro L, Graziotto A, Tripepi A, Menegghetti L, Inturri P. Human natriuretic factor in cirrhotic patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Trasnpl Int* 1995;8:51-4.
234. Langle F, Rorht F, Steininger R, Winkler S, Muhlbacher F. Arginasa release following liver reperfusion. Evidence of hemodynamic action of arginase infusions. *Transplantation* 1995;59:1542-49.
235. El-Din HH, Bellamy MC, Goode HF, Webster NR. The effects of antioxidants on haemodynamics and coagulation following reperfusion in orthotopic liver transplantation (OLT). *Liver Traspl Surg* 1995;1:418.
236. Goode HF, Webster NR, Howdle PD, Leek JP, Lodge JP, Sadek SA, Walker BE. Reperfusion injury, antioxidants and hemodynamics during orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994;19:354-9.
237. Peakman M, Klein NJ, Hart IL, Pannell M, Milroy S, Potter D. Changes in adhesion molecule expression during liver transplant show neutrophil activation as an early post-reperfusion event. *Liver Transpl Surg* 1995;1:418.
238. Ronholm E, Tomasdottir H, Runeborg J, Bengtsson JP, Stenqvist O, Friman S. Complement system activation during orthotopic liver transplantation in man. Indications of preoperative complement system activation in the gut. *Transplantation* 1994;47:1594-7.
239. Tanigawa K, Zar HA, Kim YM, Lancaster J. Nutricional stress weakens significantly hepatic defense mechanisms againts free radical mediated reperfusion injury in perfused rat livers. *Anesthesiology* 1994;81:286.

240. Shen Y, Knight D, Thomas J, Vatuer S. Relative roles of cardiac receptors and arterial baroreceptors during hemorrhage in conscious dogs. *Cir Res* 1990;66:397-405.
241. Paulsen A, Valek T, Ramsay M, Swygert T, Whitten Cw. Effects of atropine pre-treatment on the revascularization syndrome. *Transplant Proc* 1989;21:2341-2.
242. Acosta F, Díaz J, Parrilla P, Vidal JL, Contreras RF, Marquez MG. Influence of cardiac reflexes in the postreperfusion syndrome (PRS) during orthotopic liver transplantation (OLT). *Liver Transpl Surg* 1995;1:418.
243. Jagan E, Albaladejo P, Jayais, Ecoffey C. The failure of venovenous bypass to prevent graft liver postreperfusion syndrome. *Transplantation* 1992;54:81-4.
244. Sabaté A, Figueras J, Segura R, Fuentelsanz T, Camprubí I, Jaurrieta E. Utilización de derivación intravenosa en el trasplante ortotópico de hígado. *Rev Esp Anestsiol Reanim* 1993;40:12-6.
245. Cherqui D, Rotman N, Julián M, Fagniez PL. Transplantation hepatique avec preservation des flux porte et cave. Comparaison avec la technique conventionnelle. *Ann Chir* 1994 ;48 :980-85.
246. Steib A, Freys G, Stojeba N, Ocquidant PH, Collin F, Boudjema K. Piggy back with temporary portocaval anastomosis or liver transplantation with venovenous bypass. Hemodynamics, biology, hemostasis graft function. *Liver Transpl Surg* 1995;1:415.
247. Sabaté A, Figueras J, Drudis R, Camprubi I, Dalmay A, Barolome C, Jaurrieta E. Circulatory status and arterial-mixed venous gradients in liver transplantation. *Trasplant Proc* 1995;27:2332-3.
248. Campubrí I. Percutaneous venovenous bypass (VVB) in liver transplantation. Preliminary results. *Liver Transpl Surg* 1995;1:415.
249. Riaño D, Perez-Cerda F, Martinez P, Davila P, Cisneros C, Moreno E, Segovia D, Bonet H, Del Campo I. Why does mixed venous oxygen saturation fall at the moment of graft reperfusion in liver transplantation ? *Transplant Proc* 1991;23:1963-3.
250. Crawford DH, Halliday JW, Cooksley WG, Murphy TL, Golding SD, Wallace JD, Cuneo RC, Lynch SV, Strong Rj, Powell LW. Distribution of body water in

- patients with cirrhosis: the effect of liver transplantation. *Hepatology* 1993;17:1016-21.
251. Lladó L, Lama C, Busquets J, Ibáñez L, Dalmau A, Caprubí I, Sanzol R, Jaurrieta E. Hemodinamia del paciente cirrótico durante el trasplante hepático. Influencia de la preservación del flujo portal y de la vena cava. *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*. 2002; 49: 13-16.
252. Mayoral V. Postreperfusion syndrome (PRS). Predictive factors. *Liver Transplant Surg* 1995 ;1 :418.
253. Taurá P, Beltran J, Zavala E, Balust J, Boada J, Anglada T, Lacy AM, Grande L, Garcia-Valdecasas JC. Hemodynamic preconditioning of the need for venovenous bypass in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:1951-2.
254. Adam R, Bismuth H, Diamond T, Ducot B, Morino M, Astarcioglu I, Johann M, Azoulay D, Chiche L, Bao YM. Effect of extended cold ischemia with UW solution on graft function after liver transplantation. *Lancet* 1992;340:1373-6.
255. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, Sasaki T, Solliger HW, Belzer FO, Kalayoglu M. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation* 1993;55:807-13.
256. Figueras J, Sabaté A, Rafecas A, Fabregat J, Torras J, Jaurrieta E. The deleterious effect of increased warm ischemia in OLT. *Liver Transpl Surg* 1995;1:420.
257. Paulsen AW, Klintmalm GB. Direct measurement of hepatic blood flow in native and transplanted organs, with accompanying systemic hemodynamics. *Hepatology* 1992;16:100-11.
258. Chui AK, Shi L, Tanaka K, Rao AR, Wang LS, Bookallil M, Mayr M, Chiu E, Verran DJ, Mears D, Sheil AG. Postreperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:2116-7.
259. Ayanoglu HO, Ulukaya S, Tkat Y. Causes of postreperfusion syndrome in living or cadaveric donor liver transplantations. *Transplant Proc* 2003;35:1442-4.

260. Webster NR, Bellamy MC, Lodge JPA, Sadek SA. Haemodynamics of liver reperfusion: comparison of two anesthetic techniques. *Br J Anaesth* 1994;72:418-21.
261. Acosta F, Diaz J, Sansano T, Bento M, Cura S, Contreras RF, Belmonte JG, Parrilla P, Bueno FS, Robles R. Prophylactic treatment of metabolic alterations at revascularization in liver transplantation. *Transplant Proc* 1994;26:3667-8.
262. Doblár DD, Lim YC, Frenette L, Poplawski S, Ranjan D, Ronderos J. The effect of acute hypocapnia on middle cerebral artery transcranial Doppler velocity during orthotopic liver transplantation: changes at reperfusion. *Anesth Analg*. 1995 Jun;80(6):1194-8.
263. Raghavan M, Marik PE. Therapy of intracranial hypertension in patients with fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care*. 2006;4(2):179-89.
264. De Wolf A, Frenette L, Kang Y, Tang C. Insuline decreases the serum potassium concentration during the anhepatic stage of liver transplantation. *Anesthesiology* 1993;78:677-8.
265. Müller CM, Gabriel A, Adel H, Steltzer H, Langenecker S, Steininger R, Tuchy GL, Zimpfer M. Glucose-insulin to adjust potassium levels during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1835-6.
266. Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ. Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *J Surg Res*. 2007 Jun 15;140(2):227-33
267. De Wolf A, Frenette L, Kang Y, Tang C. Insuline decreases the serum potassium concentration during the anhepatic stage of liver transplantation. *Anesthesiology* 1993;78:677-8.
268. Kang YG, Freeman JA, Aggarwal A, De Wolf A. Hemodynamic instability during liver transplantation. *Transplant Proc* 1989;21:3489-92.
269. Mora NP, Klintmalm GB, Solomon H, Goldstein RM, Goonwa TA, Husberg BS. Survival after liver transplantation in 300 consecutives patients. The influence of age, clinical status and pretransplant disease. *Transplant Proc* 1992;24:156-7.
270. Díaz J, Acosta F, Parrilla P, Sansano T, Contreras RF, Marquez M, Tovar I, Bueno FS, Robles R, Martinez P. Intraoperative evolution of active osmotic

- agents during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:2307-8.
271. Wenzel V, Russo S, Arntz HR, Bahr J, Baubin MA, Bottiger BW, Dirks B, Dorges V, Eich C, Fischer M, Wolcke B, Schwab S, Voelckel WG, Gervais HW; European Resuscitation Council. The new 2005 resuscitation guidelines of the European Resuscitation Council: comments and supplements. *Anaesthetist*. 2006 Sep;55(9):958-66, 968-72, 974-9.
272. Acosta F, Sansano T, Contreras RF, Reche M, Roques V, Beltrán R, Rodríguez MA, Robles R, Bueno FS, Ramirez P, Parrilla P. Phenylephrine treatment of the postreperfusion syndrome in liver transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 2373-2374.
273. Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, Painter D, Makasuji M, Crawford M, Shi L, Ross AG. Análisis of inicial poor graft function alter orthotopic liver transplantation : Experience of an Austalia single liver transplantation Center 2002;34:1231-5
274. Santiago F, Bueno P, Olmedo C, Comino A, Hassan L, Ferron-Celma I, Muffak K, Serradilla M, Mansilla A, Ramia JM, Villar JM, Garrote D, Ramirez A, Ferrón JA. Time Course of Intraoperative Cytokine Levels in Liver. *Transplant Recipients Transplant Proc* 2006; 38: 2492–2494.
275. Murabayashi S, Dohi K, Ochi K, Kawasaki T. Role of free radicals in ischemic rat liver cell injury: prevention of damage by alpha-tocopherol administration. *Surgery* 1986;99:184-92.
276. Murabayashy S, Dohi K, Yamada K, Kawasaki T. Changes in the levels of endogenous coenzyme Q homologs, alpha-tocopherol, and glutathione in rat liver after hepatic ischemia and reperfusion, and the effect of pre-treatment with coenzyme Q10. *Biochim Biophys Acta* 1984;797:1-9.
277. Mizoe A, Kondo S, Azuma T, Fujioka H, Tanaka K, Hashida M, Kanematsu T. Preventive effects of superoxide dismutase derivatives modified with monosaccharides on reperfusion injury in rat liver transplantation. *J Surg Res* 1997;73:160-5.
278. Kusomoto K, Morimoto T, Minor T, Uchino J, Isselhard W. Allopurinol effects in rat liver transplantation on recovery of energy metabolism and free radical-induced damage. *Eur Surg Res* 1995;27:285-91.

279. Bromley PN, et al. Effects of intraoperative N-acetylcysteine in orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth.* 1995;75:352-4.
280. Thies JC, Teklote J, Clauer U, Tox U, Klar E, Hofmann WJ, Herfarth C, Otto G. The efficacy of N-acetylcysteine as a hepatoprotective agent in liver transplantation. *Transpl Int.* 1998;11:390-2.
281. Ferrón-Orihuela JA, Bueno P, Garrote D, Hassan L, Villar JM, Ferrón-Celma I, Garrera L, Gómez-Bravo MA, Bernardos-Rodríguez A. Trasplante hepático: tratamiento con N-acetilcisteína en receptores de un donante marginal. *Med Clin Monogr (barc).* 2006;7(5):54-7.
282. Kerr F, Dawson A, Whyte IM, The Australasian clinical toxicology investigators collaboration randomized trial of different loading infusion rates of N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 2005;45:402– 8.
283. Casillas-Ramírez A, Mosbah I, Franco-Gou R, Rimola A, Roselló-Catafau J, Peralta C. Síndrome de isquemia-reperfusión asociado al trasplante hepático: una visión actualizada. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29(5):306-13.
284. De Carlis L, Sansalone CV, Rondinara GF, Colella G, Slim AO, Rossetti O, Aseni P, Della Volpe A, Belli LS, Alberti A, Fesce R, Forti D. Is the use of marginal donors justified in liver transplantation? Analysis of results and proposal of modern criteria. *Transpl Int.* 1996;9:414-7.
285. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1-85
286. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973 Aug;60(8):646-9.
287. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl.* 2001 Jul;7(7):567-80.
288. Keats AS. The ASA classification of physical status. A recapitulation. *Anesthesiology.* 1978 Oct;49(4):233-6.
289. Tietz NW (Ed.) *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3 ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1995: 76-77.
290. Greiling H, Gressner AM, eds. *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*, 3ª ed.

291. Thomas L, ed Labor und Diagnose, 4^a ed. Marburg: Die Medizinische Verlagsgesellschaft, 1992.
292. Malloy HT, Evelyn KA. The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. *J Biol Chem* 1937;119:481-490.
293. Tietz NW, ed. *Clinical Guide to Laboratory tests*, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders;1995:88.
294. Mc Cord J.M., Fridovich I, Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem* 1969. 244: 6049-6055
295. Aebi H., Catalase in vitro. *Method Enzymol* 1984. 105: 121-126.
296. St Clair D.K., Chow Ch.K., Glutathione peroxidase: activity and steady-state level of mRNA. In: *Free Radicals: A practical approach*. N.A. Punchard and F.J. Kelli eds. Oxford University Press 1996. pp 227-240.
297. Kang Y.J., Chen Y., Epstein P.N., Suppression of doxorubicin cardiotoxicity by overexpression of catalase in the heart of transgenic mice. *J Biol Chem* 1996. 271: 12610-12616.
298. Gaffey MJ, Boyd JC, Traweek ST, Ali A, Rezeig M, Caldwell SH, et al. Predictive value of intraoperative biopsies and liver function tests for preservation injury in orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1997;25:184-189.
299. Devlin J, Ellis AE, McPeake J, Heaton N, Wendon J, Williams R. N-acetylcysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction. *Crit Care Med* 1997;25:236-42.
300. Litter M. "Farmacología experimental y clínica. 7^a edición. 1986. Ed El Ateneo. Buenos Aires.
301. Khan AW, Fuller Bj, Shah Sr, Davidson BR, Rollex K. A prospective randomized trial of N-acetylcysteine administration during cold preservation of the donor liver for transplantation. *Ann Hepatol.* 2005. 4(2):121-6.
302. Serrano E, Diaz J, Acosta F, Parrilla, Carbonell LF. Plasma Redox Imbalance During Reperfusion and Early Posttransplantation Cholestasis Parameters in Human Liver Transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:2378-9.
303. Webb WR, Degerli IU. "Acetylcysteine as a mucolytic agent in clinical Practice. *Clin Med* 1964, 71: 1531.

304. Olmedo C, Bueno P, Comino A, Hassan L, Santiago F, Muffak K, Garrote D, Villar J, Ferrón JA." Effect of N-acetylcysteine on intraoperative Cu,Zn-SOD values liver transplant recipients". *Liver Transplant* 13(6)S1 2007. S155.
305. Arranz J, Soriano A, García I, García I, Concepción MT, Navarro J, Arteaga A, Filella X, Bravo P, Barrera M, Escribano S, Jiménez A, MonevaE, Fernandez J, Varona A, Herrero E, Dominguez D. Effect of Proinflammatory Cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β) on Hemodynamic Performance During Orthotopic Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:1884-87.

ANEXOS

IX. ANEXOS

ANEXO IA

DOCUMENTO DE PARTICIPACION EN ENSAYO CLINICO

Según R.D. 56/1993 de 16 de abril, B.O.E. de 13 de mayo de 1993 y la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD 15/1999 de 13 de diciembre, B.O.E. de 14 de diciembre de 1999).

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Modulación con N-acetilcisteína del proceso de isquemia-reperfusión en el trasplante hepático.

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es profundizar en el conocimiento y prevención de los fenómenos de isquemia-reperfusión (lesión que se produce el hígado durante el tiempo que permanece sin riego sanguíneo y se aumenta al iniciarlo posteriormente), por medio de la administración de un compuesto antioxidante. Esta lesión puede dañar de forma importante el órgano trasplantado pudiendo influir negativamente tanto en su capacidad de funcionar correctamente o incluso de no llegar a hacerlo inicialmente (lo que se denomina pobre función inicial o no función primaria del injerto respectivamente).

METODOLOGIA

Para participar en el estudio se le asignará al azar a uno de los grupos que componen el estudio. A uno de ellos se le administrará el medicamento y al otro grupo una sustancia sin tal efecto, en este caso suero fisiológico, que denominamos placebo.

Durante la intervención se medirán parámetros clínicos, fundamentalmente hemodinámicos y bioquímicos que ya se hace habitualmente por protocolo a todos los pacientes que se someten a un trasplante hepático y adicionalmente se le extraerá una pequeña cantidad de sangre que coincidirá con las extracciones que se hacen también de forma protocolizada.

Posteriormente serán analizadas para valorar los parámetros de oxidación y respuesta orgánica inflamatoria durante el trasplante hepático, comentados brevemente en el apartado de objetivos. Dichas muestras de sangre serán utilizadas exclusivamente para el estudio de este proyecto de investigación. Los resultados obtenidos serán utilizados para profundizar en el conocimiento del objetivo del trabajo.

BENEFICIOS ESPERADOS Y RIESGOS POTENCIALES

Hasta el momento y por la literatura científica disponible la administración de N-acetilcisteína en pacientes quirúrgicos de alto riesgo se ha manifestado como beneficiosa reduciendo el riesgo de isquemia que se presenta en estos casos. Así mismo, en ensayos experimentales ha mostrado su eficacia en la reducción de estos fenómenos y en ensayos clínicos se ha visto que mejora ciertos parámetros relacionados con la isquemia-reperusión.

Riesgos potenciales son mínimos y prácticamente no se han descrito con la utilización de este tipo de productos. En casos aislados pueden producirse náuseas, vómitos transitorios, hipocaliemia, aumentos de presión y acidosis metabólica. En personas especialmente sensibles a n-acetilcisteína han sido descritas reacciones anafilácticas caracterizadas por la aparición de rash eritematoso cutáneo, taquicardia, hipotensión, dificultad respiratoria y edema. Raros casos de broncoespasmo en pacientes asmáticos. Estos trastornos se resuelven habitualmente y con rapidez con la suspensión del tratamiento.

El empleo de este tipo de sustancias podría ser ampliamente beneficioso al tratarse de moléculas bien conocidas y de bajo coste económico.

VOLUNTARIEDAD EN LA PARTICIPACIÓN

La decisión de participar en este estudio es absolutamente VOLUNTARIA y la negativa NO tiene ninguna repercusión en la atención médica que se le va a realizar. En cualquier momento usted puede revocar su decisión de participar, aún después de haber firmado el documento sin tener que dar explicación alguna.

CONFIDENCIALIDAD

La información de este estudio es CONFIDENCIAL y solamente será utilizada con fines estrictamente científicos.

ANEXO IB**CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN ENSAYO CLÍNICO**

TÍTULO DEL ENSAYO: Modulación con N-acetilcisteína del proceso de isquemia-reperfusión en el trasplante hepático.

Yo
como paciente que se va a someter a un trasplante hepático he leído el documento informativo que se me ha entregado, y se me han realizado todas las aclaraciones sugeridas por el Dr. comprendo que mi participación es totalmente voluntaria, que puedo retirarme del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos, por lo que presto libremente mi conformidad para la participación.

Granada de 2005

Firma del paciente

Firma del médico

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo

ANEXO II

 <p>Servicio Andaluz de Salud CONSEJERÍA DE SALUD</p> <p>Hospital Universitario Virgen de las Nieves</p>	<p>DOCUMENTO DE INFORMACIÓN CLÍNICA ESPECÍFICA PARA OTORGAR EL CONSENTIMIENTO INFORMADO</p>
<p>ANESTESIA GENERAL</p>	<p>SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA, REANIMACIÓN Y TERAPEUTICA DEL DOLOR</p>

El propósito principal de la anestesia general es permitir que sea operado sin sufrir dolor, mediante la administración de fármacos anestésicos por vía intravenosa y/o inhalatoria, procurándole la máxima seguridad, comodidad y vigilancia durante el acto quirúrgico.

La anestesia general consiste en proporcionarle un estado reversible de pérdida de conciencia, de analgesia y relajación muscular. Para ello, es preciso pinchar una vena por la que se administrarán los sueros y los fármacos necesarios según su situación y el tipo de cirugía prevista. Durante la anestesia general, al estar inconsciente, es preciso colocarle un tubo, a través de la boca o la nariz, que llega hasta la tráquea. Este tubo se conecta a una maquina cuya función es mantener la respiración. Unos adhesivos con unos cables permitirán la vigilancia de su corazón, presión arterial etc. El **médico anesthesiólogo** es el encargado de controlar todo el proceso de principio a fin y tratar las posibles complicaciones que pudieran surgir. La administración de la anestesia tiene un riesgo específico, distinto al del acto quirúrgico, del cual le informará el cirujano. En cuanto al riesgo anestésico, debe saber que millones personas se operan y anestesian todos los años sin complicaciones. No obstante, los riesgos de la anestesia general son: complicaciones menores, que se sitúan en torno al 5% (vómitos, retención de orina, dolor de cabeza, etc.); las de grado medio sobre el 3% (p.e. rotura de dientes...) que en ocasiones necesitan tratamiento o dejan pequeñas secuelas; y que las complicaciones muy graves, se sitúan en torno a 1/5.000 (p.e. Insuficiencia respiratoria, edema pulmonar, aspiración de contenido gástrico, fallo cardiaco, coma y muerte).

Excepcionalmente, la introducción del tubo hasta la tráquea puede entrañar alguna dificultad y, a pesar de hacerlo con cuidado, ocasionar alguna lesión traumática en dientes, labios, mucosa orofaríngea, o laríngea, o daño en la traquea de distinta gravedad, (aunque es muy poco frecuente). Igualmente es excepcional la situación en la que sea imposible la colocación del tubo traqueal y por tanto la administración de oxígeno a sus pulmones, originando una situación de extrema gravedad que puede conducir a la muerte, por lo que su anesthesiólogo se puede ver obligado a modificar el procedimiento, ante esta situación de urgencia vital.

Durante la colocación del tubo puede pasar parte de contenido del estómago y ocasionar problemas respiratorios graves. Una forma de prevenir esta complicación es guardar ayuno absoluto, al menos durante 6 horas antes de la intervención programada, si es posible, aunque esto no da una garantía absoluta. Esta complicación es seria, pero poco frecuente. También se pueden producir dificultad respiratoria, alteraciones del ritmo cardiaco o de la presión arterial, de distinta gravedad.

Después de la anestesia general, durante algunas horas, pueden aparecer algunas molestias como ronquera, nauseas y vómitos.

Durante el acto anestésico puede ser necesario la colocación de una vía central en una vena, que consiste en la colocación, previa punción con una aguja a través de la piel, de un tubito fino de plástico llamado catéter, en una vena próxima al corazón (vena yugular, subclavia etc.). Esta técnica, a veces, es necesaria para algunas de las siguientes situaciones: administración de alimentación intravenosa, administración de determinados medicamentos, imposibilidad de canalización de vías periféricas, valoración de la función del corazón, o por las propias características de la intervención o de su estado clínico, que lo hagan preciso. La realización de la técnica no está exenta de complicaciones. La posibilidad de que ocurra una complicación es muy baja, pero debe conocer que los riesgos más frecuentes son: molestias en la zona de punción, producirse un coágulo (trombo) en la vena

ANEXO II

que se pincha, sangrado por el sitio de la punción (hematoma), infección local o generalizada, embolismo gaseoso (paso de aire a la circulación sanguínea), lesión de otras estructuras vecinas como nervios o arterias, o que se pinche la capa que rodea el pulmón (pleura), pudiendo entrar aire en ella y producir lo que se denomina neumotórax (si la cantidad es pequeña, se resuelve sola, pero si es mayor puede requerir la colocación de un tubo de drenaje para facilitar su salida), o también provocar un sangrado hacia la pleura produciéndose un hemotórax que podría precisar, al igual que en el caso del aire, la colocación de un tubo para facilitar su salida). Estas complicaciones son poco frecuentes, y es raro que sean de gravedad. Las ventajas de este procedimiento compensan ampliamente la posibles complicaciones derivadas de la técnica; la relación riesgo/beneficio es favorable.

También puede hacerse necesario por el tipo de intervención quirúrgica o su situación clínica particular la canalización de una vía arterial (radial, femoral etc.) con un catéter de forma similar a la anterior técnica, siendo las complicaciones infrecuentes pero posibles, como son: hematoma en el lugar de punción, lesiones nerviosas, vasculares (trombosis, embolización...), infección, lesión de tejidos blandos.

La administración de sueros y fármacos que son imprescindibles durante el acto anestésico pueden producir, excepcionalmente, reacciones alérgicas. Estas reacciones pueden llegar a ser graves o incluso con riesgo vital de forma excepcional, pero tienen un carácter extraordinario. Está desaconsejada la práctica sistemática de pruebas de alergia a los fármacos anestésicos, ya que no es adecuado hacerlo en pacientes sin historia previa de reacción adversa a los mismos, al igual que ocurre con el resto de fármacos. Además, estas pruebas no están exentas de riesgos y, aún siendo su resultado negativo, los fármacos anestésicos probados podrían producir reacciones adversas durante el acto anestésico.

Como consecuencia de su estado clínico, puede ser necesario transfundiéndole sangre (o algún derivado de ella) que procede de donantes sanos que no reciben ninguna compensación económica por la donación. Cada donación es analizada con técnicas de máxima precisión para la detección de enfermedades infecciosas (p.e. hepatitis, sida, etc.) que se transmiten por la sangre. A pesar de ello, la sangre y/o sus componentes pueden seguir transmitiendo esas enfermedades, aunque con un riesgo de muy baja frecuencia. Al igual que los medicamentos, la sangre y sus componentes pueden originar también reacciones adversas.

También puede producirse, aunque de forma muy infrecuente, una reacción febril aguda y severa de causa no infecciosa que conlleva alta mortalidad (Hipertermia Maligna).

Otras complicaciones, poco frecuentes, son lesiones oculares, nerviosas, dificultad para orinar en el postoperatorio, inflamación de las venas o formación de trombos o coágulos (flebitis o trombosis), y quemaduras cutáneas o electrocución por la utilización intraoperatoria de instrumentación eléctrica.

En un porcentaje muy bajo, se puede producir despertar durante la intervención, con o sin dolor, y producir pesadillas o neurosis postanestésica.

También cabe la posibilidad de que durante la anestesia general haya que realizar modificaciones del procedimiento por la evolución o incidencias intraoperatorias, tanto anestésicas como quirúrgicas, para proporcionarle el tratamiento más adecuado en cada momento.

Todo acto quirúrgico/anestésico lleva implícitas una serie de complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos, y que por su situación vital actual (diabetes, cardiopatía, hipertensión, anemia, edad avanzada, obesidad....) pueden aumentar riesgos o producir complicaciones:

como.....

El/la anesthesiólogo/a me ha explicado también que, de todas formas, en el momento actual y en mi situación particular la anestesia general es la mejor opción de tratamiento.

También comprendo que en cualquier momento, y sin necesidad de dar ninguna explicación, se puede revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos que implica la administración de anestesia general.

Después de leer este documento y antes de firmar el formulario genérico no dude en solicitar cualquier aclaración adicional que desee a su médico anesthesiólogo

ANEXO III.A

MODULACIÓN CON N-ACETILCISTEÍNA DEL SINDROME DE REPERFUSIÓN EN RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPATICO.

DATOS FILIACIÓN

GRUPO ESTUDIO:

Nombre:	Edad:	Sexo:	SS:	Hª:	Fecha:	nº
---------	-------	-------	-----	-----	--------	----

MONITORIZACIÓN CARDIO-RESPIRATORIA

	I-1	I-2	I-3	I-4	I-5	I-6	I-7
FC							
Pas							
Pad							
PAM							
PVC							
PAP							
POAP							
GC							
IC							
SvO ₂							
SaO ₂							
RVS/IRVS	/	/	/	/	/	/	/
RVP/IRVP	/	/	/	/	/	/	/
TeCO ₂							

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS SANGUÍNEOS

	I-1	I-2	I-3	I-4	I-5	I-6	I-7
Ph							
O ₂							
CO ₂							
Sat..O ₂							
bicarbonato							
EB							
Anion gap							
lactato							
k							
Na							
Ca ionico							
glucosa							
cloro							
Hemoglobina							



I-1: después de la inducción, I-2: después de iniciar la fase anhepatica, I-3: 5 minutos antes de la reperfusión, I-4: 5 minutos después de la reperfusión, I-5: 20 minutos después de la reperfusión, I-6: 1 hora después de la reperfusión, I-7: al finalizar la intervención

ANEXO III.B

ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA				
A.P.:		Diagnostico:	Complicaciones Ci.	Patología sobreañ:
Peso:	Grupo	ECO/TAC	Chid-Pugh	Tr. Previo:
Talla:	Rh			
IMC:	VIRUS:		MELD	
	Rx torax	ECG		

ANALÍTICA PRETRASPLANTE				
Hties:	Leucocitos:	Hb:	Ht.:	VCM:
Plaquetas:	Act. Prot.:	INR:	TTPA:	Ca
Glucosa:	Urea:	Creat.:	Na	K
FA	PT	LDH	GOT	GPT
BT	BD	BI	Amilasa	CpK

ANALÍTICA POSTRASPLANTE				
Hties:	Leucocitos:	Hb:	Ht.:	VCM:
Plaquetas:	Act. Prot.:	INR:	TTPA:	Ca
Glucosa:	Urea:	Creat.:	Na	K
FA	PT	LDH	GOT	GPT
BT	BD	BI	Amilasa	CpK

HEMODERIVADOS	
Concentrados de plaquetas en unidades	
Concentrados hematíes en ml.	
PFC en ml.	

TEMPERATURA Y DIURESIS			
	Fase preanh	Fase anh	Fase posanH
Temperatura orofaríngea media			
Diuresis media en ml/h			

Tiempos				
Duración intervencion inicio final duración	Tiempo de isquemia fría	Duración fase preanhepática	Duración fase anhepática	Duración fase postanhepática

FARMACOS (dosis total miligramos)

lidocaina	Cl calcio	bicarbonato	atropina	efedrina	Fenilefrina	furosemida

Otros fármacos
OBSERVACIONES

