

# Estudio sobre preservación hepática. Efecto de la adición de la solución UW a la de Eurocollins

J. C. García-Valdecasas, F. J. González, L. Grande, A. Rimola, J. Fuster, A. M. Lacy, E. Cugat, J. Robusté y J. Visa  
Departamento de Cirugía. Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

## RESUMEN

En junio de 1989, con la aparición en España del líquido de preservación de la Universidad de Wisconsin, el Grupo de Trasplante Hepático del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona inició un método de preservación hepática en el que se combinaba la solución de la Universidad de Wisconsin (UW) y la de Eueo-Collins (EC). El objetivo de este estudio retrospectivo es comparar la función hepática postoperatoria de los injertos según la solución de preservación utilizada (EC vs EC + UW). Desde junio de 1988 a junio de 1990 se han realizado un total de 73 TOH en 67 pacientes. La solución de Euro-Collins ha sido usada en la perfusión y preservación de 26 injertos, mientras que en 36 se añadió la solución de la UW en la perfusión portal, manteniendo la perfusión arterial con EC (CO). A pesar de que los tiempos de isquemia fría fueron superiores en el grupo CO ( $253,8 \pm 16$  vs  $380,4 \pm 15$  minutos), la función hepática postoperatoria inmediata fue mejor, en el grupo CO, con respecto a los niveles de SGOT, SPGT y tiempo de protrombina. Sin embargo, no hubo diferencia estadística en cuanto a las cifras de bilirrubina, plaquetas y producción de bilis en veinticuatro horas. No apareció ninguna malfunción primaria del injerto y el rechazo crónico se ha distribuido por igual en ambos grupos. La probabilidad de supervivencia también fue similar. Como conclusión se sugiere que la adición de la solución de la Universidad de Wisconsin al líquido de preservación de Euro-Collins mejora la función hepática inmediata incluso en períodos de isquemia prolongados.

## EUROCOLLINS PLUS U.W. SOLUTION: ITS EFFECTS ON HEPATIC PRESERVATION

### SUMMARY

This is a retrospective study in which we compared postoperative hepatic function achieved in 26 patients with a hepatic graft preserved with EC versus 36 patients in which UW solution was added to portal perfusion while keeping EC for arterial perfusion (EC + UW).

Although cold ischemia time was greater in EC + UW group ( $380,4 \pm 15$  v.s.  $253,8 \pm 16$  min.), postoperative graft function was better with respect to SGOT, SGPT and prothrombin time levels. There were no significant differences in bilirubin levels, platelet count nor bile output. Survival rate, and chronic rejection rate were similar.

It is concluded that the addition of UW solution to Euro-Collins improved early hepatic graft function even with prolonged periods of ischemia.

Correspondencia: Dr. J. C. García-Valdecasas.  
Departamento de Cirugía.  
Unidad de Trasplante Hepático.  
Hospital Clínic i Provincial.  
Villaruel, 170.  
08036 Barcelona.

## Introducción

Desde 1983<sup>1</sup>, el trasplante ortotópico de hígado (TOH) se considera un método terapéutico para el tratamiento de las enfermedades hepáticas en estadio terminal. Desde 1987<sup>2</sup>, la solución de preservación hepática más empleada ha sido la Euro-Collins (EC), con la que se obtienen unas funciones postoperatorias inmediatas aceptables tras períodos de isquemia de hasta ocho horas. Posteriormente, los resultados obtenidos por Beltzer y su grupo de la Universidad de Wisconsin<sup>3</sup>, con una nueva solución, representó un gran avance en la preservación de órganos para trasplante al permitir tiempos de isquemia sensiblemente superiores, sin perjudicar la función hepática postoperatoria inmediata o a supervivencia<sup>4,7</sup>. Sin embargo, presenta como inconveniente un precio elevado que limita su utilización. Con la finalidad de reducir los costos del trasplante hepático (TOH), el Grupo de Trasplante Hepático del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona decidió usar desde junio de 1989 un método de preservación hepática en el que se combinaba la solución de UW con la EC. Se ha sugerido<sup>6-8</sup> que el empleo de este método de preservación combinado puede ser perjudicial para el injerto hepático así conservado, por alterar los efectos de la solución UW. El objetivo de este estudio retrospectivo es comparar la función postoperatoria inmediata de los injertos, según las soluciones de preservación utilizadas.

## Material y métodos

Desde junio de 1988 a junio de 1990 se han utilizado en el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona un total de 73 TOH en 67 pacientes. La solución de Euro-Collins ha sido utilizada en la perfusión y preservación de 26 injertos y el método combinado en 36. Los restantes 11 injertos fueron excluidos de este estudio al haber sido, por diferentes razones, perfundidos y preservados únicamente con la solución de UW (obtención conjunta de páncreas). La tabla I muestra las características de los receptores según la solución empleada en la preservación del injerto. Los dos grupos de donantes han sido similares en relación a la edad, sexo, causa de muerte, tiempo de hospitalización y función hepática (tabla 2).

### Obtención del órgano

Todos los hígados se extrajeron mediante un procedimiento similar. Tras la disección del hilo hepático y el tronco celiaco, y antes de la movilización completa del hígado, se realiza la perfusión, que se realiza siempre a través de la vena porta y aorta. La perfusión portal se hace con dos litros de EC o UW, según el método de preservación, mientras que por la aorta se perfunden siempre alrededor de tres litros de Euro-Collins. No se realizó nun-

**Tabla I.** Datos receptor

	EC	CO	
N.º de pacientes	23	33	
Edad media $\pm$ SE	44,4 $\pm$ 11	43,8 $\pm$ 9	ns
Sexo (hombre/mujer)	14/12	21/15	ns
N.º total de injertos	26	36	ns
Indicaciones de TOH:			
1. Hepatitis fulminante	3	5	
2. Cirrosis:			
– Hepatitis crónica activa	7	6	
– Hepatitis criptogenética	4	5	
– Hepatitis autoinmune	1	0	
– Hepatitis alcohólica	2	8	
– Cirrosis biliar primaria	4	7	
– Colangitis esclerosante	1	0	
3. Carcinoma hepatocelular	0	2	
4. Síndrome Budd-Chiari	1	0	
5. Retrasplantes	3	3	

**Tabla II.** Datos donantes

	EC	CO	P
Número donantes	26	36	
Edad	24,8 $\pm$ 8	22,9 $\pm$ 10	ns
Sexo (hombre/mujer)	11/15	21/15	ns
Estancia media en hospital	3,6 $\pm$ 0,5	2,4 $\pm$ 0,7	ns
Función hepática (media $\pm$ ES):			
SGOT	77 $\pm$ 11	76 $\pm$ 9	ns
SGPT	93 $\pm$ 34	66 $\pm$ 17	ns
Bilirrubina (mg/dl)	1,0 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	ns

ca «pre-cooling». Todos los injertos fueron obtenidos a partir de extracciones multiorgánicas, en las que en el 100 % de los donantes se obtuvieron los riñones, mientras que en el 60 % se incluyó el corazón.

### Intervención en el receptor

La hepatectomía y el implante hepático se realizaron según las técnicas descritas previamente<sup>9,10</sup>. Antes de la reperfusión sanguínea, el injerto es lavado mediante la perfusión, a través de la porta de 500 ml. de Hemo C<sup>®</sup>. Los requerimientos de sangre fueron de 11  $\pm$  2 unidades en el grupo de EC y 11,5  $\pm$  3 en el grupo CO. Los tiempos quirúrgicos fueron también similares en ambos grupos. Los cuidados postoperatorios se realizaron según un protocolo establecido. Como pauta de inmunosupresión se utilizó la triple terapia, con azatioprina, ciclosporina y corticosteroides, desde el postoperatorio inmediato.

En ambos grupos se han estudiado los siguientes parámetros: el tiempo de isquemia fría y la función hepática postoperatoria desde el primero al quinto día, evaluada según los niveles de: SGOT, SGPT, tiempo de protrombina, bilirrubina, plaquetas y bilis obtenida por el drenaje de la vía biliar durante veinticuatro horas. La supervi-

vencia actuarial de los injertos ha sido calculada en un período de seguimiento máximo de doce meses.

Para el análisis estadístico se han utilizado el test de la *t* de student y el análisis de la varianza para datos repetidos. Las curvas de supervivencia actuarial han sido calculadas según el método de Kaplan y Meier y comparadas por el Log-rank test. Las figuras se han representado en valores absolutos  $\pm$  error estándar (ES).

## Resultados

### Tiempo de preservación

El período de isquemia se ha considerado como el tiempo transcurrido desde el inicio de la perfusión hepática hasta la reperusión sanguínea por vía portal en el receptor. El tiempo medio de isquemia en el grupo de EC fue de  $253,8 \pm 16$  minutos (límites entre 180 a 430), mientras que en grupo CO fue superior, con  $380,4 \pm 15$  minutos (límites entre 216 a 720). La diferencia entre ambos grupos es estadísticamente significativa ( $t = 2,34$ ,  $p = 0,022$ ).

### Función hepática postoperatoria

No hubo ninguna malfunción primaria. Los niveles de SGOT durante el postoperatorio fueron más altos en el grupo de EC. El análisis de la varianza muestra una  $F = 9,669$  y una  $p = 0,0001$ . Sin embargo, al comparar los niveles según el día, sólo se aprecia una diferencia estadísticamente significativa al tercero ( $t_3 = 2,998$ ,  $p = 0,004$ ) (fig. 1).

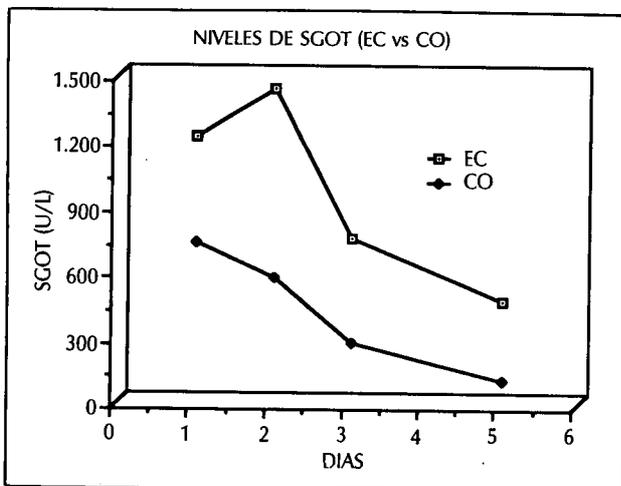


Fig. 1.—Función hepática postoperatoria inmediata. Los niveles de SGOT son más altos en el grupo de EC (ANOVA,  $F = 9,669$ ,  $p = 0,0001$ ).

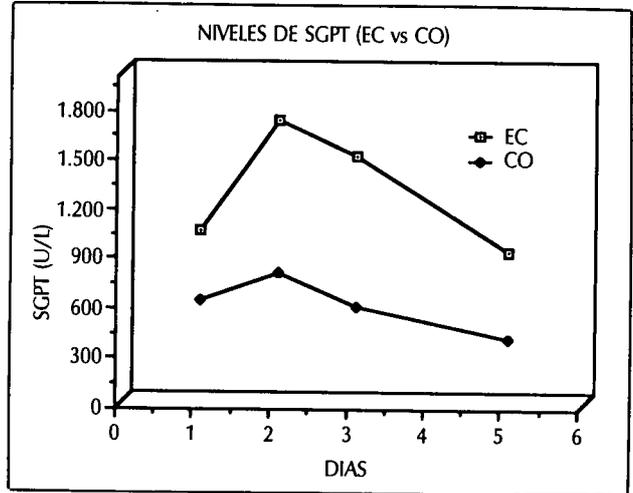


Fig. 2.—Función hepática postoperatoria inmediata. Los niveles de SGPT son significativamente más altos en el grupo de EC (ANOVA,  $F = 8,971$ ,  $p = 0,0001$ ).

Los niveles postoperatorios de SGPT también fueron más altos en el grupo de EC. El análisis de la varianza muestra una  $F = 8,971$  y una  $p = 0,0001$ . Al comparar de forma aislada ambos grupos, la diferencia sólo es significativa en el tercer día ( $t_3 = 3,095$ ,  $p = 0,003$ ) (fig. 2).

El tiempo de protrombina fue siempre mejor en el grupo de CO. La figura 3 muestra la evolución en los dos grupos. El tiempo de protrombina a partir de las veinticuatro horas es estadísticamente más alto en el grupo CO, excepto en el quinto día (ANOVA,  $F = 8,984$ ,  $p = 0,0001$ ).

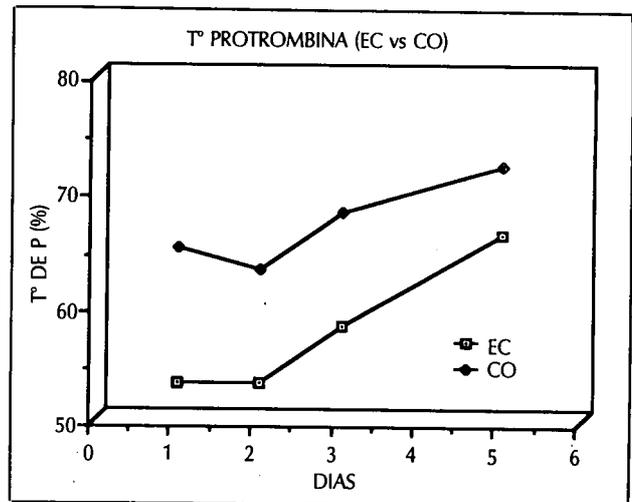


Fig. 3.—Función hepática postoperatoria inmediata. El tiempo de protrombina evaluado a partir de las veinticuatro horas es significativamente mejor en el grupo CO (ANOVA,  $F = 8,984$ ,  $p = 0,0001$ ).

Los niveles de bilirrubina en el postoperatorio, si bien parecen mejores ( $F = 0,955$ ,  $p = 0,33$ ), no hubo diferencia estadística en cuanto a la evolución. Lo mismo ocurrió con el recuento de plaquetas ( $F = 3,851$ ,  $p = 0,0056$ ) y la producción de bilis en veinticuatro horas ( $F = 1,723$ ,  $p = 0,19$ ).

#### Indicación de retrasplante y supervivencia del injerto

Se realizó un retrasplante en el postoperatorio inmediato, por trombosis arterial en el grupo de EC. Durante el período de seguimiento se retrasplantaron, por rechazo crónico, un total de cinco pacientes, dos en el grupo de EC y tres en el CO.

La probabilidad de supervivencia a los doce meses fue similar en ambos grupos. La supervivencia actuarial es del 70 % en el grupo EC y del 73 % en el grupo CO. (fig. 4). Durante el período de seguimiento no se ha producido ninguna muerte atribuible al método de preservación.

#### Discusión

A pesar de que han sido numerosas las soluciones descritas para la conservación de los órganos para trasplante, el método de preservación estándar hasta el año 1987 utilizaba la solución de Euro-Collins de forma sistemática. Con ella se obtuvieron buenas funciones hepáticas postoperatorias mientras el tiempo de isquemia fuera inferior a nueve horas<sup>11</sup>. En 1987, Beltzer y cols.<sup>4,7</sup> presentaron la solución de la Universidad de Wisconsin como una alternativa revolucionaria en la preservación

de órganos, al permitir períodos prolongados de isquemia, sin tener efectos perjudiciales. Con posterioridad, Kalayoglu y cols.<sup>4,7</sup> obtuvieron excelentes resultados con la solución UW con tiempos de preservación de hasta veinte horas, valiendo así la eficacia de la solución. Todo y cols.<sup>5,6</sup> sugirieron en otro estudio que la solución de la UW mejora incluso la tasa de retrasplante, la incidencia de malfunción primaria y la trombosis de la arteria hepática. Recientemente, Olthoff y cols.<sup>11</sup>, con la solución de la UW, obtienen excelentes resultados incluso en períodos prolongados de isquemia, pero no hallan diferencias en la incidencia de trombosis arterial o retrasplante.

El método de preservación combinado, con diferentes variantes, a pesar de ser utilizado por otros centros, todavía no ha sido publicado. Aunque en el Hospital Clínico Provincial el trasplante hepático se sigue realizando en base a un período de isquemia lo más corto posible, el método de preservación combinado permite prolongar los períodos de isquemia sin dejar de ser un procedimiento seguro y con un riesgo aceptable en la aparición de malfunción primaria. Los 36 injertos preservados con el método combinado han mostrado una mejor función hepática postoperatoria si se consideran las cifras SGOT, SGPT y el tiempo de protombina; además, igual que Olthoff y cols.<sup>11</sup>, no hemos hallado diferencias respecto a la incidencia de trombosis de la arteria hepática ni en el índice de retrasplantes inmediatos. El rechazo crónico y la supervivencia del injerto a los doce meses ha sido similar en ambos grupos.

Como conclusión se sugiere que el empleo del método de preservación combinado en la obtención y preservación hepática no es perjudicial, sino que mejora la función hepática postoperatoria respecto a la solución de EC incluso en períodos de isquemia prolongados (mayores de doce horas).

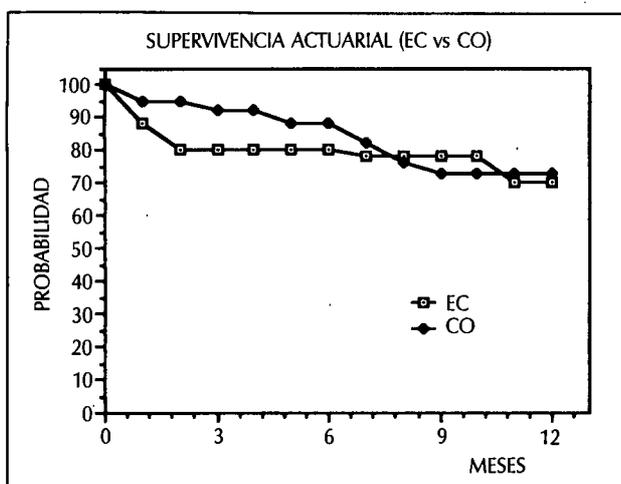


Fig. 4.—Curva de supervivencia actuarial. A los doce meses los dos grupos presentan una probabilidad de supervivencia alrededor del 72 %.

#### Bibliografía

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: liver transplantation. *Hepatology*, 4 (suppl):107, 1984.
2. Collins GM, Bravo-Shugarman M y Terasaki PI: Kidney preservation for transportation; initial perfusion and 30 hours'ice storage. *Lancet*, 2:1219-1220, 1969.
3. Jamieson NV, Sundberg R y Lindell S y cols.: Preservation of the canine liver for 24-48 hours using simple cold storage with UW solution. *Transplantation*, 46:517-520, 1988.
4. Kalayoglu M, Sollinger HW y Stratta RJ y cols.: Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet*, 1:617-619, 1988.
5. Todo S, Tzakis A y Starzl TE: Preservations of livers with UW or Euro-Collins solution. *Transplantation*, 46:925-927, 1988.
6. Todo S, Nery J, Katsuhiko Y, Podesta L, Gordon RD y Starzl TE: Extended preservation of human livers graft with UW solution. *JAMA*, 261:711-714, 1989.
7. Kalayoglu M, Stratta RJ, Sollinger HW, Hoffman RM, D'Alessandro

J. C. GARCIA-VALDECASAS y cols.

- AM, Pirsch JD y Belzer FO: Clinical results in liver transplantation using UW solution for extended preservation. *Transplantation*, 21:1342-1343, 1989.
8. Belzer FO y Southard JH: Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation*, 45:673, 1988.
  9. Starzl TE: *Experience in hepatic transplantation*. Philadelphia, WB Saunders (ed.), 1-545, 1969.
  10. Calne RY: *Liver transplantation: the Cambridge/King's College Hospital experience*. Orlando, Fla., Grune and Stratton (ed.), 3-540, 1987.
  11. Olthoff KM, Millis JM, Imagawa DK, Nuesse BJ, Derus LJ, Rosenthal JT, Lilewicz AI y Busuttill RW: Comparison of UW solution and Euro-Collins solutions for cold preservation of human liver grafts. *Transplantation*, 49:284-290, 1990.