

Nuestra experiencia con la solución de la Universidad de Wisconsin en el trasplante hepático

A. Rafecas, E. Jaurrieta, J. Figueras, J. Fabregat, R. Segura, J. de Oca, R. Riera y J. Torras

Unitat de Trasplantament Hepàtic. Ciutat Sanitària de Bellvitge. Hospital Prínceps d'Espanya. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

RESUMEN

La introducción de la solución de la Universidad de Wisconsin en la preservación del hígado para trasplante ha supuesto un mayor tiempo de isquemia, lo que facilita la programación del acto quirúrgico en el receptor.

Se han comparado los primeros veinte casos preservados con esta solución con los 20 casos previos preservados con la solución Euro-Collins.

El tiempo de isquemia para el primer grupo fue de 448 ± 199 minutos y para el segundo de 312 ± 60 ($p < 0,01$). No hubo alteraciones significativas en el funcionalismo hepático y se apreció un mejor tiempo de protrombina en el grupo de pacientes cuyos órganos fueron preservados con la solución de la Universidad de Wisconsin. La evolución de los pacientes no se vio afectada, aunque hubo dos casos de injerto primariamente no funcionante (10 %).

El hecho de poder disponer de un tiempo de isquemia mayor permite organizar la intervención quirúrgica en el receptor de una forma más adecuada y realizar la hepatectomía y la hemostasia durante la fase anhepática sin el apremio de tiempo que comportaba la anterior solución de preservación.

Palabras clave: *Trasplante hepático. Preservación de órganos. Tiempo de isquemia. Solución UW.*

OUR EXPERIENCE WITH UNIVERSITY OF WISCONSIN SOLUTION IN LIVER TRANSPLANTATION

SUMMARY

University of Wisconsin solution (UW) in liver transplantation allows the transplant surgeon to increase the ischemic period, without noxious effects on the liver.

We have compared the effect on liver graft function of UW versus Eurocollins solution (E-C) in two groups (20 liver grafts each).

Correspondencia: Dr. Antonio Rafecas.
Unitat de Trasplantament Hepàtic.
Hospital Prínceps d'Espanya.
Ciutat Sanitària de Bellvitge.
Feixa Llarga s/n.
08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

The livers preserved in UW group had a mean ischemia time of 448 ± 199 minutes versus 312 ± 60 minutes for the E-C group ($p < 0,01$).

There were no significant differences in liver function tests. The protrombin time reached normal values sooner in the UW group than in the E-C group.

Although there were two primary non-functioning grafts (10%), patient survival was higher in the UW group.

The greatly increased margin of safe time can be invested in the performance of a more perfect recipient hepatectomy and better hemostasis in the anhepatic phase.

Key words: Liver transplantation. Organ preservation. Ischemia time. UW solution.

Introducción

Desde los años sesenta en que dos importantes estudios demostraron que los riñones podían ser preservados durante treinta horas con enfriamiento simple y hasta setenta y dos horas con perfusión continua^{1,2}, el objetivo de los diferentes grupos investigadores fue el poder prolongar el tiempo de isquemia.

La solución modificada de Collins, Euro-Collins (E-C) permitía prolongar el tiempo de isquemia en los trasplantes renales hasta cuarenta y ocho horas³. Sin embargo esta solución no permitía superar las diez horas en los trasplantes de hígado. En 1988 los trabajos de la Universidad de Wisconsin^{5,6} demostraron que la infusión descrita por Wahlberg⁷ en experimentos de preservación de páncreas era útil también en la preservación del hígado tanto a nivel experimental como clínico, permitiendo prolongar el tiempo de isquemia hasta treinta horas.

La experiencia del grupo de Pittsburgh⁸ con la solución de la Universidad de Wisconsin (UW) confirmaron las esperanzas que la descripción inicial había abierto para poder prolongar el tiempo de isquemia y planificar el trasplante sin el apremio de tiempo que representaba el tope máximo de ocho-diez horas.

En este trabajo presentamos nuestra experiencia con los primeros 20 casos de trasplante hepático preservados con la solución UW y comparamos los resultados de forma retrospectiva con los 20 casos previos preservados con la solución de Euro-Collins, utilizada en nuestro hospital desde el inicio del programa de trasplante hepático en 1984^{9,10}.

Material y métodos

Desde octubre de 1989 hasta junio de 1990, 17 pacientes recibieron 20 hígados preservados con la solución UW.

Otros 19 pacientes recibieron 20 hígados preservados con la solución E-C en el período mayo 1987-septiembre 1989.

Donantes

GRUPO E-C

La media de edad de los donantes era de $25,4 \pm 7,4$ años. La estancia media en la Unidad de Cuidados Intensivos fue de $3,13 \pm 1,9$ días. Todas las extracciones fueron multiorgánicas, en 12 casos junto con los riñones y en ocho con los riñones y el corazón. La técnica de extracción fue la clásica¹¹ en 17 ocasiones y la «rápida»¹² en tres. La cantidad media de solución E-C perfundida fue de 1.250 ± 605 cc por vena porta y de 4.727 ± 1.304 centímetros cúbicos por aorta.

GRUPO UW

La media de edad de los donantes era de $23,1 \pm 9,4$ años. La estancia media en la Unidad de Cuidados Intensivos fue de $3,05 \pm 2,7$ días. Todas las extracciones fueron multiorgánicas, en nueve casos con los riñones, en seis además corazón, en dos páncreas y corazón, en dos pulmón y corazón y en uno páncreas. La técnica de extracción fue la clásica en 16 casos y la rápida en los otros cuatro. La cantidad de solución UW perfundida fue de 1.920 ± 261 cc por vena porta y de 1.990 ± 670 cc por aorta.

Receptores

GRUPO E-C

Trece varones y seis hembras con una edad media de $47,1 \pm 10,4$ años. Los diagnósticos quedan expuestos en la tabla I. Un paciente recibió un segundo órgano por recidiva de la cirrosis hepática a los diecisiete meses del primer trasplante. Un paciente recibió un doble trasplante, hepático y renal, por insuficiencia hepática y renal avanzadas.

Tabla I. Diagnósticos

Grupo E-C	Grupo UW
Hepatocarcinoma 5	Cirrosis alcohólica 6
Cirrosis alcohólica 4	Cirrosis biliar primaria 4
Colangitis esclerosante 3	Hepatocarcinoma 2
Cirrosis biliar primaria 2	Hepatitis fulminante 2
Cirrosis criptogenética 2	Injerto no funcionante 2
Cirrosis posnecrótica 2	Cirrosis criptogenética 1
Hepatitis crónica activa 1	S. de Budd-Chiari 1
Rechazo crónico 1	Cirrosis biliar secundaria 1
	Rechazo agudo 1

GRUPO UW

Diez varones y siete hembras, con una edad media de $45,2 \pm 10,9$ años. Los diagnósticos quedan expuestos en la tabla I.

Dos pacientes recibieron un segundo órgano por injerto primariamente no funcionante al tercero y cuarto días, respectivamente, del primer trasplante. Otro paciente recibió un segundo órgano por rechazo agudo de tipo vascular (incompatibilidad de grupo sanguíneo).

Un paciente recibió un doble trasplante, hepático y renal, por insuficiencia hepática y renal avanzadas.

Parámetros analizados

Los parámetros comparados han sido: duración del trasplante hepático. Tiempo de isquemia. Pruebas de función hepática de los tres primeros días: tiempo de protrombina (ratio: segundos con respecto al control, normalidad < 1,2); alanina aminotransferasa (microcatalas/L); bilirrubina esterificada (micromoles/L); débito del drenaje biliar de Kehr en los tres primeros días. Evolución del injerto y de los pacientes.

Análisis estadístico

Los valores son expresados como medias \pm desviación estándar. Se realizó el test de la t de Student.

Resultados

No existieron diferencias significativas en cuanto a la edad ni días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos de los donantes.

No existía diferencia significativa en la edad de los receptores.

1. Duración del trasplante hepático

- Grupo E-C: $8,95 \pm 1,78$ horas.
- Grupo UW: $7,15 \pm 1,75$ horas, $p < 0,01$.

2. Tiempo de isquemia

- Grupo E-C: $312,8 \pm 60,7$ minutos (240-430 minutos).
- Grupo UW: $448 \pm 199,1$ minutos (215-940 minutos), $p < 0,01$.

3. Función hepática

– Tiempo de protrombina: Existió diferencia significativa entre los dos grupos de pacientes con mejores cifras en el grupo preservado con solución UW (tabla II).

– Alanina aminotransferasa: No existieron diferencias significativas (tabla III).

– Bilirrubina esterificada: a pesar de que se apreciaron cifras más bajas en el grupo UW no alcanzaron significación estadística (tabla IV).

– Débito drenaje biliar: El grupo preservado con solución UW presenta unas cifras medias de drenaje biliar mayores que el grupo E-C, aunque no alcanzan significación estadística (tabla V).

Tabla II. Tiempo de protrombina

	Grupo E-C	Grupo UW
Día 1.º	$1,86 \pm 1,04^*$	$1,31 \pm 0,21^*$
Día 2.º	$1,66 \pm 0,44^*$	$1,38 \pm 0,22^*$
Día 3.º	$1,47 \pm 0,33^*$	$1,23 \pm 0,30^*$

* Ratio, $p < 0,05$.

Tabla III. Alanina aminotransferasa

	Grupo E-C	Grupo UW
Día 1.º	$17,43 \pm 17,64^*$	$15,22 \pm 14,63^*$ NS
Día 2.º	$20,53 \pm 21,22^*$	$18,56 \pm 22,86^*$ NS
Día 3.º	$27,34 \pm 29,27^*$	$17,58 \pm 25,79^*$ NS

* Unidades microcatalas/l; NS: $p > 0,05$.

Tabla IV. Bilirrubina esterificada

	Grupo E-C	Grupo UW
Día 1.º	$73,65 \pm 64,97^*$	$49,28 \pm 36,62^*$ NS
Día 2.º	$107 \pm 108,32^*$	$54,40 \pm 47,01^*$ NS
Día 3.º	$136,5 \pm 143,41^*$	$76,80 \pm 78,90^*$ NS

* Unidades: micromoles/l; NS: $p > 0,05$.

Tabla V. Débito drenaje biliar

	Grupo E-C	Grupo UW
Día 1.º	$97,85 \pm 91,83$ cc	$135,20 \pm 97,72$ cc NS
Día 2.º	$112,35 \pm 82,66$ cc	$144 \pm 119,07$ cc NS
Día 3.º	$135,6 \pm 102,6$ cc	$166,78 \pm 122,94$ cc NS

NS: $p > 0,05$.

4. Evolución

— Grupo E-C: seis pacientes fallecieron en los primeros treinta días: dos por hemorragia, uno por fallo multisistémico, uno por injerto primariamente no funcionante, uno por rechazo agudo y uno por insuficiencia respiratoria. Catorce injertos funcionaron más de treinta días, de ellos siete pacientes fallecieron después (dos por sepsis, dos por recidiva de la neoplasia y dos por insuficiencia hepática al recidivar la hepatitis B).

Siete pacientes están vivos entre uno y dos años.

— Grupo UW: dos pacientes fallecieron en la primera semana: uno por hemorragia cerebral y otro por fallo multisistémico. Dos pacientes recibieron un segundo órgano al tercer y cuarto día del primer trasplante por injerto primariamente no funcionante. Un paciente al que se le trasplantó un hígado incompatible desarrolló un rechazo agudo de tipo vascular que precisó retrasplante. Quince injertos funcionaron más de treinta días, de ellos dos pacientes fallecieron al quinto y sexto mes por sepsis (uno por abscesos hepáticos por pseudomonas y otro por endocarditis por *Aspergillus*). Trece pacientes están vivos entre tres meses y un año.

Discusión

La evolución de los trasplantes de órganos está relacionada con dos factores básicos: la inmunosupresión y la preservación de los órganos de los donantes.

La introducción de la ciclosporina A en los primeros años ochenta supuso un gran avance tanto en el trasplante renal como en el hepático¹³. En un futuro inmediato las esperanzas de mejorar aún más los resultados están depositadas en el nuevo agente inmunosupresor, el FK-506¹⁴.

En la preservación de órganos los avances logrados con el riñón no fueron aplicables a otros órganos: hígado, corazón y páncreas, no pudiendo sobrepasar las seis-diez horas con la solución Eurocollins⁴. La solución de la Universidad de Wisconsin⁶ ha supuesto el mayor avance en el trasplante hepático en cuanto a la prolongación del tiempo de isquemia, permitiendo una mejor organización del acto quirúrgico en el receptor. Pero no sólo había que esperar un aumento del tiempo de isquemia, sino garantizar una buena función del injerto.

Las investigaciones del grupo de la Universidad de Wisconsin lograron una solución adecuada para el hígado, que presentaba importantes diferencias con la solución de Collins en vez de glucosa contiene lactobionato y rafinosa para aumentar el poder osmótico y un coloi-de no tóxico, almidón hidroxietilado, para prevenir la expansión del espacio extracelular¹⁵. La principal ventaja que comporta esta sustancia radica, al parecer, en el menor aumento de peso del órgano preservado, a expensas de reducir el edema intra y extracelular⁸.

La observación común es que el hígado preservado

con la solución UW se encoge y reduce de tamaño, lo cual facilita además el implante del injerto.

Los resultados del grupo de Pittsburgh fueron alentadores y no sólo confirmaron una prolongación del tiempo de isquemia, sino que mejoraron los resultados de la función del hígado en la primera semana^{8,16}. No existían diferencias en la incidencia de injerto no funcionante entre los dos grupos de órganos preservados con las dos soluciones. Los factores relacionados con el injerto no funcionante son la inestabilidad hemodinámica, las necesidades altas de vasopresores y la estancia prolongada en la Unidad de Cuidados Intensivos¹⁷.

En los primeros 20 casos realizados desde que disponemos de la solución UW los resultados han sido satisfactorios, logrando que el tiempo medio de isquemia haya pasado de cinco a siete horas y media, sin evidencia de alteraciones funcionales de los hígados trasplantados.

En nuestra opinión es deseable no superar las diez-doce horas de isquemia. En un trabajo experimental reciente hubo un aumento progresivo tanto de alteraciones histológicas como de la cifra de transaminasas a las doce, veinticuatro y treinta horas de preservación¹⁸.

Bibliografía

- Collins GH, Bravo-Shugarman MB y Terasaki PI: Kidney preservation for transplantation. Initial perfusion and 30 hour ice storage. *Lancet*, 2:1219, 1969.
- Belzer FO, Ashby BS y Dumphy JE: 24- and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet*, 2:536, 1967.
- Benichou J, Halgrimson CG, Weil R, Koep LJ y Starlz TE: Canine and human liver preservation for 6 to 18 hours by cold infusion. *Transplantation*, 24:407-411, 1977.
- Dreikorn K, Horsch R y Rohl L: 48- to 96-hour preservation of canine kidneys by initial perfusion and hypothermic storage using Euro-Collins solution. *Eur Urol*, 6:221, 1980.
- Jamieson NV, Sundberg R, Lindell S y cols.: Successful 24 to 30 hour preservation of the canine liver: A preliminary report. *Transplant Proc*, 20:945-947, 1988.
- Kalayoglu M, Sollinger WH, Stratta RJ y cols.: Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet*, 1:617-619, 1988.
- Wahlberg JA, Love R, Landergaard L y cols.: Seventy-two-hour preservation of the canine pancreas. *Transplantation*, 43:5-8, 1987.
- Todo S, Nery J, Yanaga K, Podesta L, Gordon RD y Starlz TE: Extended preservation of human liver grafts with UW solution. *JAMA*, 261:711-714, 1989.
- Margarit C, Jaurieta E, Griñó JM, Serrallach N, Maestre P, Brulles A y Soler Roselló A: Hepatectomía y nefrectomía en el donante de órganos: técnica y resultados. *Acta Chir Catal*, 5:137-143, 1984.
- Margarit C, Jaurieta E, Maestre P y cols.: Trasplante hepático ortotópico en un paciente con hepatocarcinoma. *Rev Esp Enf Ap Digest*, 66:234-239, 1984.
- Starlz TE, Hakala TR, Shaw BW Jr y cols.: A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet*, 158:223-230, 1984.
- Starlz TE, Miller C, Broznick B y Makowka L: An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet*, 165:343-348, 1987.
- Starlz TE, Iwatsuki S, Shaw BW Jr y cols.: Orthotopic liver transplantation in 1984. *Transplant Proc*, 17:250-258, 1985.
- Todo S, Fung J, Tzakis A, Selby R, Reyes J y Starlz T: *Orthotopic liver transplantation in adults under FK 506*. Proceedings XIII In-

A. RAFECAS y cols.

- temational Congress of the Transplantation Society. San Francisco, USA, August 1990.
15. Belzer FO y Southard JH: Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation*, 45:673-676, 1988.
 16. Yanaga K, Tzakis AG y Starlz TE: Personal experience with the procurement of 132 liver allografts. *Transplant Int*, 2:137-142, 1989.
 17. Van Thiel DH, Gavaler JS, Tarter RE y Starlz TE: Past, present, and future of liver transplantation. In *Transplantation of the liver*. Ed. WC Maddrey. Elsevier Science Publishing Co., p. 11, Nueva York, 1988.
 18. Steffen R, Krom RAF, Ferguson D y Ludwig J: Comparison of University of Wisconsin (UW) and Eurocollins (EC) preservation solutions in a rat liver transplant model. *Transplant Int*, 3:133-136, 1990.