

# Efectos de la reperfusión simultánea vía arterial y portal en el trasplante hepático

Pablo Palma / Alberto P. González / Markus Rentsch / Michael D. Menger / Stefan Post

Desde el comienzo de la era del trasplante hepático, ha sido problema de cirujanos y anestésista el disminuir al máximo el tiempo anhepático, por el problema de necrosis isquémica intestinal que la congestión portal provoca. Si bien el bypass portovenoso ha mejorado en algunos casos esta situación, ni es aplicable siempre, ni está exento de complicaciones, ni se practica de forma rutinaria por los distintos equipos. De esta forma y para disminuir esta fase anhepática, tras reanastomosar y declampar la vena cava inferior supra e infrahepática, se practica de forma rutinaria por la mayoría de los grupos de trasplante, la reperfusión vía portal dejando el cirujano la anastomosis de la arteria hepática para el final una vez liberada la circulación portal (1). Hasta el momento es desconocido el efecto que produce esta arterialización retardada en los momentos iniciales de la reperfusión del órgano implantado. El objetivo de este trabajo experimental es analizar mediante el uso de videomicroscopía intravital de fluorescencia los efectos de la arterialización

**M**ediante el uso de microscopía intravital (IVM), se analizaron los efectos de la reperfusión simultánea arterial y portal sobre la microcirculación y función primaria de trasplantes hepáticos. En 20 ratas tipo Lewis y bajo anestesia con éter, se realizó un trasplante ortotópico hepático tras un período de preservación de los órganos en líquido de la Universidad de Wisconsin (UW) de 24 horas. La reperfusión arterial fue realizada o bien simultáneamente a la portal (grupo-AS, n = 8), o retardada, tras 8 minutos de intervalo (grupo-RA, n = 12). Mediante IVM se analizó cuantitativamente la microcirculación durante el período comprendido entre los 60-90 minutos tras la reperfusión portal. La función hepatocelular fue estimada basándose en el flujo biliar durante 90 minutos tras la reperfusión. La arterialización simultánea supone tanto una reducción significativa de la acumulación leucocitaria, como una mejora en el nivel de perfusión del lecho microvascular y función hepatocelular. En vista de nuestros resultados, proponemos la reperfusión del injerto una vez terminadas todas las anastomosis, con el objeto de reducir el deterioro microcirculatorio y las disfunciones primarias tras el trasplante hepático.

simultánea (AS) en comparación a la arriba descrita, clásica arterialización retardada (AR), sobre parámetros microcirculatorios y funcionales que la literatura presenta como marcadores de la lesión por reperfusión en el trasplante hepático, como son el nivel de perfusión microcirculatoria, el grado de acumulación leucocitaria y la función hepatocelular (2).

## Material y métodos:

Tras la aplicación subcutánea de atropina (0,1 mg./Kg.) y la inducción anestésica por medio de inhalación con éter, se practicó un trasplante ortotópico hepático por la técnica de KAMADA Y CALNE (2), en 20 ratas tipo Lewis (170-190 g.) genéticamente iguales. El hígado del animal donante fue preservado durante 24 horas, tras ser perfundido «in situ» vía aorta con 10-15 ml. de líquido de preservación de la Universidad de Wisconsin (UW) a 4° C. Con el objeto de liberar las grandes concentraciones de potasio que el UW contiene y evitar así complicaciones cardíacas, se practicó momentos previos a la perfusión, una última perfusión de

enjuague con 15 ml. de solución de Ringer a 4° C. La reperfusión del órgano implantado se realizó con el declampaje de los distintos vasos en el orden siguiente: vena cava suprahepática, vena cava infrahepática, vena porta. La anastomosis y reperfusión arterial diferencia los dos grupos experimentales, llevándose a cabo bien simultáneamente a la porta (grupo-AS, n = 8), o bien 8 minutos tras la liberación portal (grupo-AR, n = 12). Durante los 30-90 minutos post-reperfusión se procedió a analizar la microcirculación del lóbulo hepático izquierdo por medio de videomicroscopía intravital de fluorescencia (4). El índice de perfusión de los acinos hepáticos (índice = número de bien perfundidos + 0,5 × número de irregularmente perfundidos) (número total de acinos analizados) y dentro de éstos el grado de perfusión de sus sinusoides (en %) fue analizado tras la inyección intravenosa de fluoresceína sódica. La activación y posterior adhesión leucocitaria fue asimismo cuantificada tras realizar el contraste

con rodamina-6G (5). Estos parámetros micro-circulatorios fueron procesados mediante el análisis posterior de vídeos secuencia a secuencia. La cateterización del conducto colédoco permitió evaluar la producción biliar durante los primeros 90 minutos tras la reperfusión, parámetro que refleja según la literatura, el grado de función hepatocelular con más sensibilidad que las enzimas hepáticas (6).

### Resultados:

En los trasplantes del grupo AS la perfusión tanto acinar como sinusoidal fue significativamente mejor en comparación con el grupo AR (tabla 1). El número de leucocitos acumulados y adheridos en ambos sinusoides y vénulas postsinusoidales se encontró asimismo reducido en el grupo AS en relación al AR (tabla 1). La arterialización simultánea también representó una mejora significativa de la función hepatocelular (tabla 1).

TABLA 1

**Comparación entre los dos grupos respecto a la perfusión microvascular, acumulación leucocitaria y función hepatocelular durante los primeros 90 minutos post-reperfusión**

	Grupo AR	Grupo AS	Valor-p
<b>Perfusión microvascular</b>			
Índice de acinos perfundidos . . . . .	0,64 ± 0,04	0,89 ± 0,03	p < 0,01
Sinusoides perfundidos en % . . . . .	78,9 ± 1,5	92,4 ± 1,1	p < 0,001
<b>Acumulación leucocitaria</b>			
En los sinusoides (mm. <sup>2</sup> superf.) . . . . .	248 ± 12	205 ± 13	P < 0,01
En vénulas postsinus. (mm. <sup>2</sup> endot.) . . . . .	650 ± 39	239 ± 29	P < 0,01
<b>Función hepatocelular</b>			
Flujo biliar (ml./90 min./100 g. Hig.) . . . . .	0,95 ± 0,4	2,24 ± 0,7	p < 0,05

Análisis estadístico realizado por medio de análisis de varianza, todos los datos son presentados como valores medios ± desviación estándar de la media.

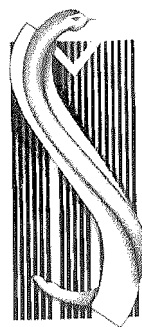
## Discusión:

En el año 1985, NEUHAUS y col., publicaron una pequeña nota al final de un capítulo sobre trasplante hepático experimental, donde comentaban en ausencia de datos, el mejor aspecto macroscópico y la menor liberación de enzimas hepáticas que se observaba en hígados de chimpancés trasplantados en los que se rearterializaba simultáneamente al reanastomosar la vena porta (7). El presente estudio muestra cómo en el trasplante ortotópico hepático en la rata tras las 24 horas de preservación en UW, el declampaje simultáneo de la arteria hepática y la vena porta, consigue disminuir de forma significativa el fallo de perfusión, la acu-



*Figura 1.*—Imágenes obtenidas con microscopía de fluorescencia intravital en un hígado preservado 24 horas y trasplantado. La imagen superior muestra la perfusión microvascular contrastando el plasma con fluoresceína sódica. ▲ Muestra extravasación patológica del fluorescente debido a daño endotelial. \* Defecto de perfusión en la totalidad de un sinusoides. ← Defecto parcial de perfusión. En la imagen inferior se visualizan los leucocitos tras ser marcados con rodamina-6G, la flecha indica que es precisamente un leucocito adherido el causante del defecto parcial de perfusión observable en la imagen superior.

mulación leucocitaria y la disfunción hepatocelular. Tanto el fallo de perfusión microcirculatoria como la activación, acumulación y adhesión leucocitaria al endotelio microvascular (figura 1) con liberación de radicales libres de oxígeno, son hechos fisiopatológicos íntimamente ligados a la lesión por reperfusión tras períodos de isquemia fría y por lo tanto parámetros válidos de grado de lesión (8). La rearterialización retardada provoca un aumento del fallo de la perfusión, así como de la acumulación leucocitaria. La producción biliar durante los primeros 90 minutos post-reperfusión, demostró de igual modo que la no rearterialización simultánea produce una disminución de la función hepatocelular. Los resultados aquí expuestos indican las ventajas que conlleva la revascularización simultánea arterial y portal, lo que nos hace recomendar esta práctica en la clínica para disminuir la tasa de disfunciones primarias. Estudios clínicos prospectivos se encuentran en vías de realización en la clínica universitaria «Großhadern» de Munich (RFA), para ver el significado clínico de esta simple técnica.



**Pablo Palma, Alberto P. González, Markus Rentsch y Michael D. Menger, Instituto de Cirugía Experimental (Prof. K. Meßmer), Universidad de Munich.**

**Stefan Post, Departamento de Cirugía (Prof. C. Herfarth), Universidad de Heidelberg, RFA.**

## Bibliografía

1. STARZL TE.; DEMETRIS, AJ.: «Liver transplantation. A 31-year experience», 1st ed. *Year Book Medical Publ.* Chicago, 1990: 21-23.
2. MARZI, I.; WALCHER, F.; MENCER, MD.; BÜHREN, V.; TRENZ, O.: «Microcirculatory disturbances and leukocyte adherence in trasplanted livers after cold storage in Euro-Collins-, UW- and HTK-solution». *Transplant Int.*, 1991; 4: 45-50.
3. KAMADA, N.; CALNE, RY.: «Orthotopic liver transplantation in the rat technique using cuff for portal vein anastomosis and biliary drainage». *Transplantation*, 1979; 28: 47-56.
4. POST, S.; RENTSCH, M.; PALMA, P.; GONZÁLEZ, AP.; MENCER, MD.: «Assessment of microhermodynamics after liver transplantation by in vivo microscopy in the rat». *Transplant Proc.* Aceptado para publicación.
5. POST, S.; MENCER, MD.; RENTSCH, M.; GONZÁLEZ, AP.; PALMA, P.; MESSMER, K.: «New potentials of intravital fluorescence microscopy of the liver [abstract]». *Int J. Microcirc.*, 1992; 11: 216.
6. POST, S.; GONZÁLEZ, AP.; PALMA, P.; RENTSCH, M.; MENCER, MD.: «Assessment of hepatic phagocytic activity by in vivo microscopy after liver transplantation in the rat». *Hepatology*, 1992; 16: 803-809.
7. NEUHAUS, P.; BRÖLSCH, CE.; RINGE, B.; PICHLMAYR, R.: «Experimental liver transplantation», en Gips CH, Krom RAF, eds. *Progress in liver transplantation*. Boston, Martinus Nijhoff Publishers, 1985: 13-22.
8. PALMA, P.; POST, S.; RENTSCH, M.; GONZÁLEZ, AP.; MENCER, MD.; MESSMER, K.: «Effects of Carolina riuse on hepatic microcirculation and leukocyte-endothelial interaction in rat liver transplantation». *Transplant Proc.* Aceptado para publicación.