



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

“FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA
DEL SINDROME POST REPERFUSIÓN EN LOS
PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE
HEPÁTICO ORTOTÓPICO EN EL HOSPITAL
NACIONAL GUILLERMO ALMENARA EN EL
PERIODO 2015-2020”

Nombre del Autor: Dra. Denisse Yrene Matos Pipa

Nombre del Asesor: Dr. Jorge Luis Menacho Terry

LIMA – PERÚ

2020

RESUMEN

El trasplante hepático ortotópico (TOH) es una cirugía compleja que requiere destreza por el equipo quirúrgico y el equipo de anestesiología, en las distintas fases del procedimiento. El momento más crítico es durante la reperfusión, donde se presentan cambios hemodinámicos importantes, los cuales, según su intensidad y duración, llegan a desarrollar el síndrome post reperfusión. Se ha descrito que este evento tiene una fisiopatología compleja, y su presencia se asocia a complicaciones significativas en el post operatorio que pueden llevar a disminuir la sobrevida del injerto y del paciente; asimismo, se pueden identificar características del donante, del receptor y propias de la técnica quirúrgica que predisponen al paciente a presentarlo, y de esta forma tomar medidas preventivas en beneficio del paciente trasplantado. **OBJETIVO:** Determinar los factores asociados a la presencia del síndrome post reperfusión en los pacientes sometidos a trasplantes hepático ortotópico en el Hospital Nacional Guillermo Almenara en el periodo 2015-2020. **DISEÑO Y METODOLOGIA:** Se realizará un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, revisando las historias clínicas de todos los pacientes sometidos a TOH con donante cadavérico, con excepción de los trasplantes duplos, donante vivo, y técnicas como Split. Se realizará el análisis de las variables mediante chi cuadrado de independencia estadística y el coeficiente de correlación de Spearman para determinar el grado de asociación entre las variables independientes y la presencia o no de síndrome post reperfusión.

Palabras claves: síndrome post reperfusión, trasplante hepático ortotópico, donante cadavérico

1. Introducción

El síndrome post reperfusión (SPR) como entidad clínica, radica su importancia en las consecuencias a las cuales está asociada, como son el aumento de la mortalidad perioperatoria, el aumento de la necesidad de transfusión de hemoderivados intraoperatorios, aumento de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y en la estancia hospitalaria, y aumento de la incidencia de injuria renal post operatoria (1).

A lo largo de los años, la definición del síndrome post reperfusión, ha tenido algunas variaciones. La primera persona en identificarlo fue la Dra. Aggarwal en 1987. En su estudio, observó que un 29% de pacientes sometidos a trasplante ortotópico hepático presentaron hipotensión arterial significativa asociada a una disminución importante la resistencia vascular sistémica, posiblemente causada por sustancias aún no definidas que provenían del injerto o de los órganos con congestión venosa. Esta primera definición del SPR se caracterizaba por tener tres criterios: 1) Disminución de la Presión Arterial Media (PAM) más del 30% valor basal; 2) Que tenga una duración de al menos 1 minuto; 3) Que sea dentro de los primeros 5 minutos posteriores a la reperfusión portal (2). Esta definición se ha usado y aún se usa en algunos centros de trasplantes. En el año 2008, otra anestesióloga de mismo hospital, la Dra. Hilmi, clasificó el SPR en leve y severo/significativo, describiendo las características clínicas de cada uno. Definió SPR leve, cuando hay una disminución de la PAM y/o frecuencia cardíaca (FC) mayor al 30% valor basal, durante menos de 5 minutos, que responde a un bolo de Calcio 1g, y/o epinefrina en dosis menos o igual a 100ug, y que no requiere inicio de vasopresores en infusión; y SPR severo/significativo, cuando la caída de la PAM/FC es mayor al 30% de su valor basal, presencia de arritmias significativas o asistolia, requiere inicio de vasopresores en el intraoperatorio o post operatorio, y evidencia de fibrinólisis prolongada (>30 minutos) o recurrente (3). En este mismo estudio, se describió las complicaciones post operatorias más frecuentes según el grado de SPR. Los pacientes que presentaron SPR leve tuvieron menos días post operatorios en ventilación mecánica (VM) con un promedio en 8 días, así como una menor estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), menor estancia hospitalaria, y una menor probabilidad de retrasplante. Los pacientes con SPR severo/significativo tuvieron una mayor necesidad de transfusiones de hemoderivados (paquetes globulares, plasma fresco congelado, crioprecipitado), mayor estancia hospitalaria y en UCI, más días en ventilación mecánica y una mayor probabilidad de retrasplante (8.6%) (3). Años después, fueron descritos los cambios hemodinámicos que se presentan posterior a la reperfusión en fases. La primera fase la cual se presenta desde la reperfusión portal hasta 5 minutos después se caracteriza por el mayor impacto en la hemodinamia, con una caída importante de la PAM que muchas veces requiere el inicio de

vasopresores. La segunda fase, que se presenta desde los 5 minutos posteriores a la reperfusión portal hasta la reperfusión arterial, se caracteriza por un descenso de la PAM de manera sostenida y progresiva. Y la tercera fase, la cual va desde la reperfusión arterial hasta 240 minutos después de la reperfusión portal, se caracteriza por una recuperación sostenida de la hemodinamia (4). Esta descripción en fases permite al equipo de trasplante saber a qué se enfrenta, qué esperar y cómo prepararse para recuperar a este paciente.

La incidencia del SPR, según los trabajos presentados, va desde 12.8% hasta 55%, y esto se debe a que no se utiliza la misma definición operacional y el número de pacientes es muy variable también. En promedio se calcula que el 30% de los pacientes sometidos a trasplante hepático hacen SPR (1).

La fisiopatología del SPR involucra una disfunción cardiovascular, la presencia de mediadores inflamatorios y estrés oxidativo, y alteraciones electrolíticas con repercusión hemodinámica. Se conoce que el paciente con cirrosis hepática cursa con una alteración cardíaca denominada cardiomiopatía cirrótica, la cual se caracteriza por presentar disfunción sistólica/diastólica, circulación hiperdinámica con aumento del gasto cardíaco (GC) y disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS) y PAM, que en condiciones de reposo se mantiene estable, sin embargo, ante una situación de estrés como es la cirugía de trasplante de hígado, se pone en manifiesto (5). Además, se ha estudiado que existe una disfunción del receptor betaadrenérgico, observándose a nivel molecular que hay una disminución de las subunidades Gs y Gi de la proteína G, con la consecuente disminución del AMPc, que conlleva a una menor respuesta de este receptor, además de disminución de la densidad y desensibilización de dichos receptores. Existe también una alteración de la membrana del cardiomiocito, con aumento de la relación colesterol/fosfolípidos de membrana, lo que acentúa la disminución de la función del receptor beta adrenérgico y una menor expresión de los canales de calcio tipo L. Todas estas alteraciones llevan a una disminución de la respuesta cronotrópica e inotrópica. Además de la disfunción cardíaca, también se presentan alteraciones vasculares, involucrando a tres sustancias principales: óxido nítrico (NO), monóxido de carbono, y los endocannabinoides (5). Se conoce que la óxido nítrico sintetasa (NOS) tiene varias isoformas, la que se manifiesta en esta disfunción vascular cirrótica es la NOSi (inducida), que induce a apoptosis de cardiomiocitos, suprimiendo así su capacidad contráctil. El monóxido de carbono, producido por la enzima heme oxigenasa (HO) es un vasodilatador fisiológico que se encuentra en la microcirculación hepática, con propiedades bioquímicas similares al NO. La isoforma inducible de esta enzima se encuentra aumentada en estados cirróticos. La anandamida y 2-araquidonoilglicol, son endocannabinoides producidos por el endotelio

dañado, los cuales tienen un efecto inotrópico negativo en los receptores β_1 y β_2 adrenérgicos.

El paciente cirrótico tiene una característica hemodinámica propia de la enfermedad, la cual es la circulación hiperdinámica. Cursa con un GC incrementado, y disminución de las resistencias vasculares sistémicas. Durante la reperfusión, se produce un fenómeno llamado desacoplamiento ventrículo-arterial, que ocurre debido a que se recibe una carga repentina de volumen frío, acidótico y cargado de potasio, con sustancias y mediadores inflamatorios provenientes del injerto, como factores del complemento, citocinas, factores del sistema de contacto, y endotoxinas. Como resultado se observa un ventrículo derecho que aumenta su precarga, y por consiguiente las resistencias de vasos pulmonares, mientras que las resistencias vasculares sistémicas disminuyen; el nódulo sinusal se vuelve propenso a presentar arritmias por la alteración electrolítica súbita de la reperfusión, como es hiperkalemia e hipercalcemia (5, 6, 1).

La función de la cascada del complemento en la fisiopatología del SPR, se da con los productos de degradación: C3a, C4a, y C5a, denominados también anafilotoxinas, y por el complejo de ataque de membrana (CAM) que incluye un poro iónico transmembrana. Las anafilotoxinas generan vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular, estimulan la diapédesis, quimiotaxis y aumento de la exposición de los receptores del complemento. En un estudio se demostró la participación del complemento en la fisiopatología del SPR, se tomaron muestras de pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico en diferentes tiempos de la cirugía: en la fase preanhepática, anhepática, reperfusión y neohepática. El punto más alto de concentración de estos factores inflamatorios coincidió con el momento de mayor inestabilidad hemodinámica, es decir, al momento de la reperfusión. Aunque no es prueba de causalidad, se puede argumentar que la activación del complemento sí contribuye de forma importante a estos cambios. También se observó que a mayor esteatosis hepática en el injerto, la respuesta adaptativa al estrés es deficiente y la activación del complemento es mayor, por ser un estado inflamatorio (7).

Algunos estudios han demostrado la presencia de citocinas preexistentes en el injerto, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), IL-1B, IL-8 y de producción aguda de la estasis venosa en la circulación esplácnica en el momento del clampaje portal, como IL-6. (8) Este hallazgo, asociado al grado de esteatosis hepática en el injerto, que también es un estado inflamatorio, podría ser una de las razones por las que aquellos injertos hepáticos con criterios extendidos para ser considerados aptos a donación se asociarían a una mayor incidencia de SPR.

El sistema de contacto kalikreina-bradikina también se ha visto implicado en la fisiopatología del SPR, evidenciándose un aumento de la actividad de la kalikreina sobre su receptor bradikina (receptor beta 2 de potente acción vasodilatadora), en el periodo post reperfusión. De los trastornos hidroelectrolíticos, la hiperkalemia aguda viene a ser el más importante porque tiene repercusiones en el sistema de conducción cardíaco, ya que disminuye la velocidad de conducción al disminuir el potencial de membrana en reposo, manifestándose con alteraciones de la frecuencia cardíaca (bradicardia) y cambios en el EKG (9).

El estrés oxidativo durante la reperfusión se manifiesta con la producción de peróxido de hidrógeno y otros radicales libres como malondialdehído, por la activación de la Xantina oxidasa. Estos radicales libres y otras especies reactivas de oxígeno activan la cascada inflamatoria, con la consecuente producción y liberación de citocinas por las células de Kupffer. En un estudio realizado por Tsai y colaboradores, demostraron que las concentraciones más altas tanto de malondialdehído como de otras citocinas se da en la fase de reperfusión y post reperfusión inmediata (10).

Por lo tanto, el SPR es un síndrome que engloba un síndrome vasopléjico, consecuente de lo mencionado anteriormente, y de mecanismos de compensación deficientes.

Una vez descrita la fisiopatología y los posibles mediadores del SPR, es importante conocer que existen factores de riesgo preoperatorios e intraoperatorios, así también se pueden encontrar factores de riesgo del donante/injerto, del receptor y aquellos asociados al procedimiento.

Se sabe que el Perú es uno de los países con la menor tasa de donación de órganos a nivel mundial, mientras que los grandes centros trasplantadores se encuentran en Europa, América del Norte y Asia. Debido a su mayor casuística y cantidad de pacientes trasplantados, los estudios realizados en dichos lugares, permiten tener una visión más confiable acerca del SPR y los factores asociados probables. El Hospital Presbiteriano en Pittsburgh, Estados Unidos, cuenta con diversos estudios acerca del SPR, donde se pueden identificar factores de riesgo significativos para SPR severo (según definición de Hilmi), como son la edad del donante mayor a 50 años ($P=0.001$), el número de hemoderivados transfundidos durante la cirugía: más de 8 paquetes globulares ($P=0.002$), más de 7 unidades de plasma fresco congelado ($P=0.002$) y más de 01 unidad de crioprecipitado ($P=0.001$); y permite además confirmar la mayor frecuencia de complicaciones a corto plazo en el post operatorio de estos pacientes, como la mayor necesidad de hemoderivados posterior a la reperfusión ($P=0.003$), mayor frecuencia de fibrinólisis (6.6% vs. 25%, $P=0.004$) (16), más días en ventilación mecánica ($P=0.015$), mayor estancia en UCI ($P=0.025$), mayor

estancia hospitalaria ($P=0.029$) y mayor incidencia de necesidad de retrasplante al primer mes de cirugía ($P=0.044$) (3), aumento significativo de creatinina sérica a los 7 días, e insuficiencia renal aguda severa con necesidad de terapia de reemplazo renal ($P=0.001$; $P=0.02$) (11), y muerte temprana (<15 días) ($P=0.04$) (14).

Las características de preservación del órgano y de cómo se lleva a cabo la cirugía también se pueden asociar al SPR, en mayor o menor grado según la evidencia bibliográfica. Un factor importante son los tiempos: el tiempo de isquemia fría (TIF) se define desde el momento que se realiza el clampaje aortico en el donante hasta que se retira del cooler de preservación para ser implantado en el receptor, mientras que el tiempo de isquemia caliente (TIC) se define desde el momento que el órgano se retira del cooler hasta la reperfusión portal. En Australia se identificó que el TIF mayor a 10 horas es un factor de riesgo de SPR ($P=0.016$) (12), observándose que cada 60 minutos de TIF, aumenta 1.34 veces la probabilidad de SPR ($P=0.01$), la ausencia de shunt porto-cava temporales como técnica quirúrgica, aumenta 4.42 veces más la probabilidad de SPR ($P=0.03$), y como se mencionó en párrafos anteriores, un score de steatosis mayor al 70%, como sucede en los hígados con criterios expandidos para donación, aumentaría la frecuencia de esta entidad clínica ($P=0.036$) (14). El tipo de clampaje de la vena cava inferior tipo Piggiback o lateral vs. Clásica o completa, también se considera un factor de riesgo para SPR, dado que en el clampaje tipo Piggiback no se ocluye completamente el drenaje de las mesentéricas y de la circulación esplénica, por lo tanto la éstasis venosa es menor y la producción de citocinas y factores inflamatorios también, por lo cual el clampaje clásico o completo de la vena cava inferior se asocia con mayor frecuencia al SPR (21.9% vs. 9.4%, $P=0.006$) (17). Durante la reperfusión es característico observar el cambio de coloración del injerto hepático en preservación hipoperfundido, a un color rojo vinoso, brillante y uniforme una vez que se realiza el desclampaje portal. Como criterio cualitativo se ha descrito que una reperfusión homogénea y rápida (<30 segundos), tiene una mayor probabilidad de SPR (OR 94.54, $P=0.002$) debido al secuestro sanguíneo importante y agudo en el injerto (15).

La solución de preservación usada para perfundir el injerto una vez que se interrumpe el flujo sanguíneo, permite mantener el órgano con los electrolitos y proteínas necesarias para que el órgano se conserve de la mejor manera durante el tiempo necesario. Existen diferentes tipos de soluciones, cada uno con sus componentes; una de las más usadas en el Perú es la HTK y durante algunos años se usó la Solución de la Universidad de Winsconsin. El alto porcentaje de potasio encontrado en estas soluciones, sumado al potasio liberado por necrosis y lisis celular durante la injuria por isquemia reperfusión, hace que el riesgo de presentar SPR sea más alto. En China se evidenció que aquellos hígados preservados con solución de HTK

presentaba con mayor frecuencia el SPR (19), y por lo tanto mayor número de complicaciones post operatorias como las descritas en párrafos anteriores (20).

El estado hemodinámico basal del paciente también se debe tomar en cuenta, puesto que un paciente que ingresa a sala de operaciones inestable, con requerimientos de drogas vasoactivas y/o inotrópicos, suele ser más lábil durante el intraoperatorio en las distintas fases de la cirugía, especialmente en la reperfusión, además incrementa los requerimientos de estos medicamentos, entrando en la definición de SPR con mayor facilidad. En Turquía se pudo observar que cuanto menos es el valor de la presión venosa central (PVC) durante la disección se asocia con mayor frecuencia a SPR ($P=0.043$), debido a que la fase de disección es donde se presenta un sangrado significativo, por lo que la reposición de volumen debe ser la adecuada, además la mayor la mayor diferencial de frecuencia cardíaca durante la fase anhepática y el periodo de reperfusión ($P=0.036$), mayor duración de la fase anhepática ($P=0.047$), los mayores requerimientos de calcio ($P=0.001$) también se han visto asociados con SPR. (13).

Es posible predecir de forma segura la severidad del SPR usando el índice de área de superficie corporal (iASC). Este índice se obtiene dividiendo el área de superficie corporal del donante sobre el área de superficie corporal del receptor, y tiene tres categorías: Small-for-size SFS (iASC <0.6), Normal-for-size NFS (iASC $0.6-1.4$), large-for-size LFS (iASC > 1.4). Los pacientes con SFS suelen tener una forma menos severa de SPR, porque el secuestro sanguíneo es menor, pero la incidencia de trombosis de la arteria hepática tiende a ser alta en el post operatorio; además, los injertos en los extremos superiores e inferiores del iASC conllevan una reducción significativa de la sobrevida del injerto. El iASC y la edad del donante suelen correlacionarse con la severidad del SPR en el intraoperatorio (18).

El Departamento de Trasplantes del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, es quien, hasta la fecha, ha realizado la mayor cantidad de trasplantes hepáticos en pacientes adultos, teniendo un total de 301 trasplantes realizados hasta marzo del 2020. Si bien existen protocolos y guías clínicas, cada paciente se presenta de una manera particular, y muchas veces sorprende al equipo a cargo. La incidencia de SPR en el HNGAI es cerca al 32%, sin embargo, se requiere realizar una revisión a fondo de todas las historias clínicas desde que se comenzaron los trasplantes hepáticos, para poder identificar qué factores y características del donante, del paciente y propias de la cirugía se asocian y predisponen al paciente a desarrollar SPR; y así correlacionarlas con las complicaciones post operatorias, a fin de descubrir qué medidas se pueden tomar para prevenirlas y mejorar la sobrevida del paciente. Es por ello que este trabajo permitirá ampliar la visión sobre esta entidad clínica y adaptarla a nuestra realidad.

2. Objetivos

Objetivo general:

Determinar los factores asociados a la presencia de síndrome post reperfusión en los pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en el periodo 2015 a 2020.

Objetivos específicos

- a) Determinar la incidencia del SPR en los paciente sometidos a trasplante hepático ortotópico en el HNGAI durante el periodo 2015 a 2020.
- b) Establecer la asociación entre los factores del donante: edad, sexo, presencia o no de PCR, drogas vasoactivas, y si es un injerto con criterios expandidos, con la presencia de síndrome post reperfusión en los pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico en el HNGAI durante 2015-2020.
- c) Establecer la asociación entre los factores del receptor: edad, sexo, diagnóstico principal por la cual se indica el trasplante, MELD, estado hemodinámico basal, con la presencia de síndrome post reperfusión en los pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico en el HNGAI durante 2015-2020.
- d) Establecer la asociación entre los factores del procedimiento: tiempo de isquemia fría, tiempo de isquemia caliente, tipo de clampaje CAVA, solución de preservación usada y la necesidad o no de injerto vascular portal, con la presencia de síndrome post reperfusión en los pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico en el HNGAI durante 2015-2020.

3. Material y método

- a) Diseño del estudio: Se realizará un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.
- b) Población y muestra:

Criterios de inclusión:

- a. Todos los pacientes sometidos a trasplante hepático ortotopico con donante cadavérico en el HNGAI durante el periodo 2015-2020.
- b. Cualquiera sea el diagnóstico indicativo de trasplante
- c. Aquellos paciente cuyas historias clínicas tengan los datos completos que serán usados en el trabajo.

Criterios de exclusión:

- a. Trasplantes hepáticos con donante vivo
- b. Trasplante duplo (hepato-renal)
- c. Trasplantes tipo Split

d. Aquellos pacientes cuyas historias clínicas se encuentren incompletas en la información relevante para el estudio.

Muestra:

Se realizaron un total de 84 trasplantes hepáticos en Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero de 2015 hasta marzo de 2020. Por lo cual se tomarán a todos los pacientes en este periodo que cumplan los criterios de inclusión.

c) Definición operacional de variables:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	FORMA DE REGISTRO
Síndrome post reperfusión	Dependiente	Según Aggarwall: Caída de la presión arterial y/o frecuencia cardiaca mayor al 30% de su valor basal, que dure más de un minuto durante los primeros 5 minutos post reperfusión	Nominal 0= No presentó 1= Presentó	Ficha de recolección de datos
Edad del donante	Independiente	Tiempo que ha vivido una persona	De razón 0= 18-30 años 1= 31-40 años 2= 41-50 años 3= 51-60 años 4= \geq 60 años	Ficha de recolección de datos
Sexo del donante	Independiente	Condición orgánica de una persona, femenino o masculino.	Nominal 0= Femenino 1= Masculino	Ficha de recolección de datos
PCR donante	Independiente	Parada cardiaca asistida que presenta el donante previo a la exéresis de órganos.	0= No PCR 1= 01 PCR 2= \geq 2 PCR	Ficha de recolección de datos
Drogas vasoactivas	Independiente	Drogas que se emplean para compensar hemodinámicamente al donante	0= Sin vasoactivos 1= 1 vasoactivo 2= \geq 1 vasoactivo	Ficha de recolección de datos
Injerto con criterios expandidos	Independiente	Injerto hepático que durante la evaluación se determina que cumple los criterios expandidos para ser trasplantado.	0= No criterios expandidos 1= Sí criterios expandidos	Ficha de recolección de datos

Edad del receptor	Independiente	Tiempo que ha vivido una persona	De razón 0= 18-30 años 1= 31-40 años 2= 41-50 años 3= 51-60 años 4= \geq 60 años	Ficha de recolección de datos
Sexo del receptor	Independiente	Condición orgánica de una persona, femenino o masculino.	0= Femenino 1= Masculino	Ficha de recolección de datos
Diagnóstico indicativo del trasplante	Independiente	Condición clínica la cual ha llevado a la necesidad de trasplante hepático.	0= Cirrosis por NASH 1= Cirrosis por VHB 2= Cirrosis por HAI 3= Hepatocarcinoma 4= Dos o más diagnósticos	Ficha de recolección de datos
MELD	Independiente	Model for End-Stage Liver Disease, puntuación con la cual que clasifica la severidad y se realiza la priorización del futuro receptor hepático	0= 0-10 1= 11-20 2= 21-30 3= 31-40 4= $>$ 40	Ficha de recolección de datos
Estado hemodinámico basal	Independiente	Condición hemodinámica con la cual ingresa el paciente a sala de operaciones para ser trasplantado, considerándose inestable si se encuentra con soporte vasoactivo.	0= Estable 1= Inestable	Ficha de recolección de datos
Tiempo de isquemia fría	Independiente	Tiempo transcurrido entre el clampaje de aorta en el donante hasta su retiro del cooler para ser implantado en el receptor.	0= 0-5 horas 1= 6-10 horas 2= $>$ 10 horas	Ficha de recolección de datos
Tiempo de isquemia caliente	Independiente	Tiempo desde el retiro del cooler hasta la reperfusión.	0= 0-15 min 1= 16-30 min 2= $>$ 30 min	Ficha de recolección de datos
Tipo de clampaje CAVA	Independiente	Modalidad de clampaje de la vena cava inferior del receptor, para	0= Piggyback 1= Clampaje total	Ficha de recolección de datos

		realizar la anastomosis de las venas suprahepáticas del injerto.		
Solución de preservación	Independiente	Solución que se usa para preservación de órganos destinados a ser trasplantados.	0= HTK 1= UW solución 2= otros	Ficha de recolección de datos
Injerto vascular portal	Independiente	Uso de tejido ajeno al vaso sanguíneo el cual permite mejorar el flujo sanguíneo hacia el injerto.	0= No requirió injerto 1= Requirió injerto	Ficha de recolección de datos

d) Procedimientos y técnicas:

Usando el registro de trasplantes hepáticos, cuya revisión será previa autorización por el Jefe del Departamento de Trasplantes, se tomarán los datos personales y números de historias clínicas de dichos pacientes, para poder solicitar la historia clínica en archivo y/o en el sistema SGSS donde se registran de forma virtual desde hace dos años.

Dentro de las historias clínicas de cada paciente, se encuentra la hoja de ingreso a UCI de trasplantes en el post operatorio inmediato, en la cual se encuentran registradas todas las variables que se estudiarán en este trabajo. Asimismo la Unidad de Anestesiología para Trasplantes, lleva un registro mediante presentaciones en formato PPT de cada paciente trasplantado de hígado desde aproximadamente el trasplante número 72. De estas dos fuentes, se recolectará los siguientes datos de las historias clínicas: Datos del donante como edad, sexo, paro cardiorrespiratorio, uso de drogas vasoactivas, cuantas y su dosis en ug/kg/min, y si es un injerto con criterios expandidos; datos del receptor: edad, sexo, diagnostico indicativo del trasplante, MELD, estado hemodinámico basal; datos del procedimiento: tiempo de isquemia fría, tiempo de isquemia caliente, tipo de clampaje CAVA, solución de preservación, y si se requirió o no injerto vascular portal. Todos estos datos se plasmarán en una ficha de recolección de datos, adjuntada en los anexos.

La recolección de estos datos estará a cargo de la autora de este trabajo académico y de una o dos personas más (residente de la especialidad), según presupuesto, de forma en que se pueda acortar el tiempo destinado para esta fase.

e) Aspectos éticos del estudio

La autora de este estudio se compromete a no divulgar los datos de los pacientes incluidos en este estudio, para lo cual se firmará una declaración jurada adjuntada en los anexos.

Se presentará este trabajo académico a la Oficina de Docencia e Investigación del HNGAI para su respectiva evaluación por el comité de ética de EsSalud, asimismo también se presentará al comité de ética de la UPCH para su aprobación.

f) Plan de análisis:

Se utilizará el programa STATA para la elaboración de la base de datos y el análisis estadístico descriptivo de las variables. Para las variables cuantitativas, se calculará la media como medidas de tendencia central, y la desviación estándar como medida de dispersión, se graficará en un histograma los resultados. Para las variables cualitativas, se calculará la moda como medida de tendencia central y se graficará los resultados en porcentajes en un gráfico de pie. Para el análisis de las variables continuas se utilizará chi cuadrado (X^2) de independencia estadística y el coeficiente de correlación (ρ) de Spearman para determinar el grado de asociación entre las variables independientes con la presencia o no de síndrome post reperfusión, con intervalo de confianza del 95% y un valor $p > 0.05$ como significancia estadística.

4. Referencias bibliográficas

- (1) Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Ercolani G, Lorenzini L, Faenza S. Post reperfusión syndrome during liver Transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(4): 1551-1569
- (2) Aggarwal S, Kang Y, Freeman J, Fortunato F, Pinsky M. Postreperfusion syndrome: hipotensión after reperfusión of the transplanted liver. *J Critic Car.* 1993;8(3): 154-160
- (3) Hilmi I, Norton C, Planinsic R, Sakay T, Nicolau-Raducu R, Damian D, Gligor S, Marcos A. The impact of post reperfusión syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver Transplantation. *Liv Transplant.* 2008; 14: 504-508
- (4) Fukuzawa K, Yamada Y, Gologorsky E, Arheart K, Pretto E. Hemodynamic recovery following postreperfusion syndrome in liver Transplantation. *J Cardiotho Vasc Anest.* 2014; 28(4): 1006-1014
- (5) Gassanov N, Caglayan E, Semmo N, Massenkeil G, Er F. Cirrhotic cardiomyopathy: A cardiologist's perspective. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(42): 15492-15498
- (6) Ripoll C, Catalina M, Yotti R, Olmedilla L, Perez-Peña J, Iacono O, Rincón D, García-Fernandez M, Bermejo J, Bañares R. Cardiac

- dysfunction during liver Transplantation: Incidence and preoperative predictors. *Transplant*. 2008; 85: 1766-1772
- (7) Bellamy M, Gedney J, Buglass H, Gooi J. Complement membrane attack complex and hemodynamic changes during human orthotopic liver Transplantation. *Liv Transplant*. 2004; 10(2): 273-278
 - (8) Bezinover D, Kadry Z, McCullough P, McQuillan P, Uemura T, Welker K, Mastro A, Janicki P. Release of cytokines and hemodynamic instability during the reperfusion of a liver Graft. *Liv Transplant*. 2011; 17: 324-330
 - (9) Acosta F, Sansano T, Contreras RF, Reche M, Beltran R, Roques V, Rodriguez M, Robles R, Bueno F, Ramirez P, Parilla P. Changes in serum potassium during reperfusion in liver Transplantation. *Transplant Proceed*. 1999; 31: 2362-2383
 - (10) Tsai Y, Liu F, Sung W, Lin C, Chung P, Lee W, Yu H. Ischemic reperfusion injury-induced oxidative stress and pro inflammatory mediators in liver Transplantation recipients. *Transplant proceed*. 2014; 46: 1082-1086
 - (11) Nanashima A, Pillay P, Crawford M, Nakasuji M, Verran D, Painter D. Analysis of postrevascularization syndrome after orthotopic liver Transplantation: the experience of australian liver Transplantation center. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2001; 8: 557-563
 - (12) Chui A, Tanaka K, Rao A, Wang L, Bookallil M, Mayr M, Chiu E, Verran D, Mears D, Sheil A. Postreperfusion syndrome in orthotopic liver Transplantation. *Transplant Proceed*. 2000; 32: 2116-2117
 - (13) Ayanoglu H, Ulukaya S, Tokat Y. Causes of postreperfusion syndrome in living or cadaveric donor liver transplantations. *Transplant Proceed*. 2003; 35: 1442-1444
 - (14) Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, Dahmani S, Sommacale D, Ramsay M, Belghiti J, Mantz J. Postreperfusion syndrome during liver Transplantation for cirrhosis: outcome and predictors. *Liv Transplant*. 2009; 15: 522-529
 - (15) Cordovi de Armas L, Jimenez R, Gala B, Rápalo E, Añuez Y, Vallongo M. Reperfusao rápida e homogênea como fator de risco da síndrome pos-reperfusao hepática durante transplante ortotópico de fígado. *Rev Brass Anesthesiol*. 2010; 60(2): 154-161
 - (16) Khosravi M, Sattari H, Ghaffaripour S, Lahssae M, Salahi H, Sahmeddini M, Bahador A, Nikeghbalian S, Parsa S, Shokrizadeh S, Malek-Hosseini S. Post-reperfusion syndrome and outcome variables after orthotopic liver trasnplantation. *Int J Org Transplant Med*. 2010; 1(3): 115-120
 - (17) Bukowicka B, Abi Akar R, Olszewska A, Smoter P, Krawcyk M. The occurrence of postreperfusion syndrome in orthotopic liver Transplantation and its significance in terms of complications and short-term survival. *Ann Transplant*. 2011; 16(2): 26-30

- (18) Fukuzawa K, Nishida S, Volsky A, Tzakis A, Pretto E. Bodysurface área index predicst outcome in orthotopic liver Transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2011; 18: 216-225
- (19) Ko JS, Kim GS, Gwak MS, Yang M, Kim HK, Shin B.S., Kim JK, Lee SK. Greater Hemodynamic instability with Histidine-Tryptophan-ketoglutarato solution than University of Winsconsin solution during the reperfusion period in living donor liver Transplantation. Transpl Proceed. 2008; 40: 3308-3310
- (20) Xu Z, Xu H, Yuan H, Zhang H, Ji R, Zou Z, Fu Z, Shi X. Postreperfusion syndrome during orthotopic liver Transplantation: a single-center experience. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2012; 11: 34-39

5. Presupuesto y cronograma

Se solicitará el financiamiento al organismo de investigación de EsSalud: Instituto De evaluación de tecnologías en salud e investigación (IETSI), a través de la Oficina de Docencia e Investigación del HNGAI.

N°	CATEGORIA	CANTIDAD (Soles)
1	Costo/hora investigador por 30 horas	150
2	Costo/hora ayudante por 30 horas	150
3	Asesor estadístico	200
4	Compra de materiales de escritorio	100
5	Trabajo de campo (transporte y alimentación)	100
6	Impresiones	50
7	Imprevistos	50
TOTAL		800

ACTIVIDADES	MESES											
	1				2				3			
	SEMANAS											
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
SELECCIÓN DEL TEMA												
RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN												
ELABORACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN												
PRESENTACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN												
CORRECCIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN												
APROBACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN												

