

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

**Cambios en la citoquinas IL-1B, TNF-a. IL-6 y sIL-2r
asociado al trasplante ortotópico hepático**

Autor: Arranz Durán, Javier

**Directores: Arturo Soriano y Benítez de Lugo
y Felipe González Miranda**

Departamento de Medicina Física y Farmacología

Dr. D. ARTURO SORIANO Y BENITEZ DE LUGO, Catedrático de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de la Laguna

CERTIFICA: Que la Tesis que presenta D. Javier Arranz Durán, para la obtención del grado de doctor, ha sido realizada bajo nuestra dirección, con el título "Cambios en las citoquinas IL1- , TNF- , la IL6, y el sIL-2r asociado al Trasplante Ortotópico Hepático."

Revisado el trabajo, y estando conforme con su presentación y contenido para que sea juzgado, y para que así conste donde proceda. Autorizan por el presente documento, la presentación a trámite de dicha Tesis Doctoral, en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento de Estudios del Tercer Ciclo de la Universidad de la Laguna. suscribo el presente en La Laguna a 30 de Noviembre de 2001.

La Laguna, 30 de Noviembre del 2001

Dr. D. FELIPE GONZALEZ MIRANDA, profesor titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de la Laguna

CERTIFICA: Que la Tesis que presenta D. Javier Arranz Durán, para la obtención del grado de doctor, ha sido realizada bajo nuestra dirección con el título "Cambio en las citoquinas IL1- , TNF- , IL6 y el sIL-2r asociado al Trasplante Ortotópico Hepático".

Revisado el trabajo, y estando conforme con su presentación y contenido para que sea juzgado, y para que así conste donde proceda. Autoriza por el presente documento, la presentación a trámite de dicha Tesis Doctoral, en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento de Estudios del Tercer Ciclo de la Universidad de la Laguna. Suscribo el presente en La Laguna a 30 de Noviembre del 2001

La Laguna, 30 de Noviembre de 2001

“La voluntad te hace libre”

Gustavo Lebon

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. Arturo Soriano y Benitez de Lugo, codirector de la Tesis, por su apoyo en todo momento y su estímulo. Por los diálogos instructivos y su constante detalle para la finalización de esta tesis.

Al Dr. D. Felipe Gonzalez Miranda, codirector de la Tesis, por sus consejos, su apoyo y su confianza puesta en mi.

A Inmaculada García Cobaleda por su constante apoyos y consejos

A Alejandro Jiménez, que gracias a la estadística he hecho un amigo.

Al Servicio de Laboratorio del Hospital Universitario “N^a S^a de la Candelaria”, en especial, Inmaculada García Cobaleda, Isabel García Calcerrada y Teresa Concepción Masip, sin las que no se hubiera podido finalizar este trabajo. En concreto a las innumerables tardes de análisis, preparando las las muestras, el almacenamiento de las muestras, los cambios de técnicas hasta adecuarlas a nuestro estudio. Gracias.

A la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Universitario “N^a S^a de la Candelaria”, en concreto Javier García, Maguchi, Aranzazu Varona, Luis Muñoz, Manolo Barrera y Enrique Moneva, que me han permitido acceder a diversos datos y conocer profesionales que me han aclarado ideas.

Al servicio de Anestesia del Hospital Universitario “N^a S^a de la Candelaria” por su colaboración. En concreto a la Unidad de Trasplante Hepático y a mi equipo de guardia Enrique Herrero y Julio Fernández, por su paciencia.

A mi amigo Domingo Leon Mora, por sus aportaciones en la confección de las gráficas

DEDICATORIA

A Arancha, mi mujer, sin la cual no hubiera podido realizar este proyecto, por su apoyo, comprensión y sus aportaciones.

A mis padres, para que lo puedan disfrutar.

A mis sobrinos, que os quiero (Blas, Miguel Angel, Maria, Ruth y Julia)

INDICE

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN	1
1. Trasplante Ortotópico Hepático: planteamiento del problema	2
2. Justificación de la investigación	2
3. Trasplante Ortotópico Hepático	3
3.1 Generalidades	3
3.2 Fases y técnica quirúrgica	5
3.3 Alteraciones hemodinámicas, bioquímico-gasométricas y de la coagulación en las fases del trasplante	7
4. Sustancias proinflamatorias	21
4.1 Radicales libres de oxígeno	22
4.2 Mediadores lipídicos	23
4.3 Aminas vasoactivas y óxido nítrico	26
4.4 Sistema de activación de contacto	29
5. Citoquinas	30
5.1 Generalidades	30
5.2 Receptores de citoquinas	32
5.3 Tipo de citoquinas	32
5.4 Citoquinas y cirugía	42
5.5 Citoquinas y cirrosis	44
5.6 Citoquinas y anestesia	44
5.7 Citoquinas, anti-H2, esteroides y antiinflamatorios	45
5.8 Citoquinas y cambios hemodinámicos en pacientes cirróticos	45
6. Valoración y función del injerto hepático	47
6.1 Generalidades	47
6.2 Variables que influyen en el desarrollo de la disfunción del injerto	50
6.3 Cambios estructurales y funcionales del injerto tras el almacenamiento	52
6.4 Fase precoz de la lesión de reperfusión	57
6.5 Fase intermedia de la lesión de reperfusión	59
6.6 Fase tardía de la lesión de reperfusión	66
7. Objetivos	69

II. MATERIAL Y MÉTODOS	70
1. Pacientes	71
2. Diseño	71
3. Procedimientos	71
3.1 Técnica anestésica-quirúrgica del trasplante hepático	71
3.2 Técnica anestésica-quirúrgica del grupo control	73
3.3 Variables del estudio	74
3.4 Obtención de las muestras sanguíneas	75
3.5 Periodos de recogida de las variables bioquímicas-gasométricas, hemodinámicas y de las citoquinas	76
3.6 Instrumental y métodos utilizados	77
3.7 Recolección de variables relacionadas con la función del injerto	83
4. Análisis estadísticos	84
III. RESULTADOS	85
1. Variables antropométricas	86
1.1 Grupo de trasplante	86
1.2 Grupo de control	86
2. Variables clínicas	86
2.1 Estado clínico pretrasplante de los pacientes (Child-Pugh)	87
2.2 Procedencia de los injertos hepáticos	87
2.3 Estado clínico postrasplante	87
3. Variables hemodinámicas	88
4. Variables bioquímicas-gasométricas	92
4.1 Urea y amonio	92
4.2 Osmolalidad, glucosa y sodio	93
4.3 pH, PCO ₂ , bicarbonato, exceso de base lactato y PO ₂	94
4.4 Ión calcio y magnesio	95
4.5 Ión potasio	95
4.6 Proteínas y creatinina	96
5. Variables citoquinas (IL-1 , TNF- , IL-6 y sIL-2r)	98
6. Variables relacionadas con la función del injerto	102
6.1 Grado de preservación del injerto	102
6.2 Tiempos quirúrgicos	102
6.3 Hemoderivados administrados	102
7. Asociación entre las variables del estudio	103
8. Descripción de los cambios hemodinámicos entre las fases quirúrgicas	106
9. Comparaciones bivariadas hemodinámicas	106

10. Descripción de los cambios bioquímicos-gasométricos entre las fases quirúrgicas	106
11. Comparaciones bivariadas bioquímico-gasométricas	109
11.1 Urea y amonio	109
11.2 Osmolalidad, glucosa y sodio	109
11.3 pH, bicarbonato, PCO ₂ , exceso de base, lactato y PO ₂	109
11.4 Potasio y proteínas	110
12. Descripción de las variables citoquinas	110
13. Comparaciones bivariadas de las citoquinas entre las fases quirúrgicas	111
14. Comparación de las citoquinas entre las regiones	112
15. Comparación entre casos y grupos control	114
IV. DISCUSIÓN	116
1. Generalidades	117
2. Citoquinas	119
3. Trascendencia de la IL-1 , TNF- , IL-6 y sIL-2r en el TOH	127
V. CONCLUSIONES	131
VI. REFERENCIAS	133
ANEXOS	178
GLOSARIO	208

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Periodo de recogida de las variables a estudio.

Tabla II. Periodo de obtención de las variables bioquímicas.

Tabla III. Periodo de obtención de las variables gasométricas.

Tabla IV Periodo de obtención de las variables hemodinámicas.

Tabla V. Periodo de obtención de las citoquinas en los diferentes territorios y fases.

Tabla VI. Descripción diagnóstica.

Tabla VII. Descripción del Child-Pugh.

Tabla VIII. Descripción de la procedencia de los injertos.

Tabla IX. Estadísticos descriptivos de las variables hemodinámicas. Media y desviación estándar.

Tabla X. Estadísticos descriptivos de las variables bioquímico-gasométricas. Media y desviación estándar.

Tabla XI. Estadísticos descriptivos de la interleuquina 6. Media y desviación estándar.

Tabla XII. Estadísticos descriptivos del receptor soluble de la IL-2. Media y desviación estándar.

Tabla XIII. Estadísticos descriptivos del TNF- α . Media y desviación estándar.

Tabla XIV. Estadísticos descriptivos de la IL-1 β . Media y desviación estándar.

Tabla XV. Comparación de medias entre fases de las medidas hemodinámicas.

Tabla XVI. Comparación de medias entre fases de las medidas bioquímico-gasométricas.

Tabla XVII. Comparación de medias entre fases de la IL-6.

Tabla XVIII. Comparación de medias entre fases de la sIL-2r.

Tabla XIX. Comparación de medias entre fases de la IL-1 β .

Tabla XX. Comparación de medias entre fases de la TNF- α .

Tabla XXI. Comparación de medias entre regiones de la IL-6.

Tabla XXII. Comparación de medias entre regiones de la sIL-2r.

Tabla XXIII. Comparación de medias entre regiones de la IL-1 β .

Tabla XXIV. Comparación de medias entre regiones del TNF- α .

Tabla XXV. Comparación de medias de la IL-6 entre casos y grupo control.

Tabla XXVI. Comparación de medias de la sIL-2r entre casos y grupo control.

Tabla XXVII. Comparación de medias de la IL-1 β entre casos y grupo control.

Tabla XXVIII. Comparación de medias del TNF- α entre casos y grupo control.

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Frecuencia cardíaca.
- Figura 2.** Presión arterial media.
- Figura 3** Resistencia Vascular Sistémica.
- Figura 4.** Índice de resistencia vascular sistémica.
- Figura 5.** Gasto Cardíaco
- Figura 6.** Índice Cardíaco.
- Figura 7.** Saturación Venosa.
- Figura 8.** Presión venosa Central.
- Figura 9.** Presión capilar pulmonar.
- Figura 10** Volumen sistólico.
- Figura 11.** Índice de volumen sistólico.
- Figura 12** Presión arterial pulmonar media.
- Figura 13** Urea.
- Figura 14.** Amonio.
- Figura 15.** Glucosa.
- Figura 16.** Osmolalidad.
- Figura 17.** Sodio.
- Figura 18.** pH.
- Figura 19.** PCO₂.
- Figura 20.** HCO₃.
- Figura 21.** Exceso de base.
- Figura 22.** Lactato.
- Figura 23.** PO₂
- Figura 24.** ión Calcio.
- Figura 25.** ión Magnesio.
- Figura 26.** ión Potasio.
- Figura 27.** Creatinina.
- Figura 28.** Proteínas.
- Figura 29.** IL-6.
- Figura 30.** sIL-2r.
- Figura 31.** IL-1 .
- Figura 32.** TNF- .
- Figura 33.** Relación entre los niveles de sIL-2r durante la reperfusión en la arteria pulmonar y el grado de preservación del injerto.
- Figura 34.** Cambios de TNF- durante la fase anhepática en la vena cava en función de los cambios de los niveles de IL-6 en la arteria pulmonar.
- Figura 35.** Relación entre los valores IL-6 obtenidos en la vena cava durante la fase de hepatectomía y las RVS.

INDICE DE ANEXOS

- Anexo 1.** Grupo control.
- Anexo 2.** Asociación entre variables hemodinámicas y citoquinas en la fase de hepatectomía en la arteria pulmonar
- Anexo 3.** Asociación entre variables hemodinámicas y citoquinas en la fase anhepática en la arteria pulmonar.
- Anexo 4.** Asociación entre variables hemodinámicas y citoquinas en la fase neohepática en la arteria pulmonar.
- Anexo 5.** Asociación entre variables hemodinámicas y citoquinas en la fase neohepática en la vena cava.
- Anexo 6.** Asociación entre citoquinas I.
- Anexo 7.** Asociación entre citoquinas II.
- Anexo 8.** Asociación entre citoquinas III.
- Anexo 9.** Asociación entre citoquinas IV.
- Anexo 10.** Comparación bivariadas entre fases de la PAM.
- Anexo 11.** Comparación bivariadas entre fases de la RVS.
- Anexo 12.** Comparación bivariadas entre fases del IRVS.
- Anexo 13.** Comparación bivariadas entre fases del EB.
- Anexo 14.** Comparación bivariadas entre fases de la glucosa.
- Anexo 15.** Comparación bivariadas entre fases de HCO_3 .
- Anexo 16.** Comparación bivariadas entre fases del ión potasio.
- Anexo 17.** Comparación bivariadas entre fases del lactato.
- Anexo 18.** Comparación bivariadas entre fases del ión sodio.
- Anexo 19.** Comparación bivariadas entre fases de la osmolaridad.
- Anexo 20.** Comparación bivariadas entre fases del pH.
- Anexo 21.** Comparación bivariadas entre fases del pO_2 .
- Anexo 22.** Comparación bivariadas entre fases de proteínas.
- Anexo 23.** Comparación bivariadas entre fases de la urea.
- Anexo 24.** Comparación bivariadas entre fases de la IL-6 en la arteria pulmonar.
- Anexo 25.** Comparación bivariadas entre fases de la IL-6 en la vena cava.
- Anexo 26.** Comparación bivariadas entre fases de la sIL-2r en la arteria pulmonar.
- Anexo 27.** Comparación bivariadas entre fases del TNF- en la vena cava.
- Anexo 28.** Asociación entre variables bioquímicas, tiempos quirúrgicos, hemoderivados, grado de preservación y citoquinas en la arteria pulmonar durante la hepatectomía.
- Anexo 29.** Asociación entre variables bioquímicas, tiempos quirúrgicos, hemoderivados, grado de preservación y citoquinas en la arteria pulmonar, vena porta y vena cava durante la fase anhepática.
- Anexo 30.** Asociación entre variables bioquímicas, tiempos quirúrgicos, hemoderivados, grado de preservación y citoquinas en la arteria pulmonar, vena porta durante la fase neohepática.
- Anexo 31.** Asociación entre variables bioquímicas, tiempos quirúrgicos, hemoderivados, grado de preservación y citoquinas en la vena cava durante la fase neohepática.

I. INTRODUCCIÓN

1. Trasplante Ortotópico Hepático: planteamiento del problema

El manejo perioperatorio de los pacientes sometidos a un Trasplante Ortotópico Hepático (TOH) es uno de los retos más importantes a los que podemos enfrentarnos los profesionales de la salud. La mayoría de los pacientes con insuficiencia hepática que llegan a quirófano para ser tratados con un TOH, muestran profundas alteraciones sistémicas que pueden afectar a diversos órganos vitales.

El progresivo deterioro de la función hepática se acompaña de la disfunción de otros órganos y sistemas, muchas veces de modo paralelo. Todo este cúmulo de graves alteraciones sistémicas vienen a sumarse a las que son inherentes al procedimiento quirúrgico, y desembocan en un problema clínico de extraordinaria complejidad.

Durante el trasplante hepático se puede producir una activación exagerada de las reacciones de fase aguda, como consecuencia de la activación de mediadores, secundario a la lesión tisular producida durante la cirugía y la enfermedad de base exhibiendo cambios inflamatorios, hemodinámicos y metabólicos.

2. Justificación de la investigación

Las respuestas del sistema inmune dependen del tráfico regulado de los leucocitos. Este tráfico está regulado por las citoquinas que son factores solubles, no antígeno, no específico. Estas son producidas de forma breve y preferentemente limitada durante la fase efectora de la inmunidad innata y específica, regulando de esta manera la respuesta inmunitaria e inflamatoria, siendo por ello de difícil detección. Las citoquinas, como otras hormonas polipeptídicas, ejercen su acción uniéndose a receptores específicos de la membrana celular. Estas son mediadoras que pertenecen a la respuesta inflamatoria actuando en los lugares donde se produce el foco de infección y la agresión quirúrgica promoviendo la curación y la reparación de la herida quirúrgica. Existe un equilibrio entre las citoquinas proinflamatorias y las antiinflamatorias. La ruptura de este equilibrio tanto en un sentido como en otro puede desencadenar un fracaso multiorgánico (FMO)^{1, 2}. Así, la producción excesiva de citoquinas proinflamatorias en el sitio de la agresión puede inducir

inestabilidad hemodinámica³ y cambios metabólicos. La presencia de citoquinas antiinflamatorias⁴⁻⁷ puede servir para atenuar esta respuesta exagerada o bien, su excesiva producción pudiendo inmunocomprometer al paciente y hacerlo susceptible a la morbilidad infecciosa.

El objetivo de describir los cambios en diversas citoquinas proinflamatorias y de la actividad linfocítica en relación con el periodo intraoperatorio del TOH y de las consecuencias anestésico-quirúrgicas en el paciente nos ha impulsado a realizar este trabajo de investigación.

3. Trasplante ortotópico hepático

3.1 Generalidades

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad hepática terminal, aguda o crónica. Como prueba de ello es una técnica instaurada en todo el mundo, realizada principalmente en Estados Unidos y Europa⁸⁻¹⁰

La era de los trasplantes hepáticos, en humanos, fue iniciada en 1963 por Thomas Starzl y su equipo, cuando realizaron en Denver el primer TOH. El paciente fue un niño que falleció pocas horas después de la intervención a causa de una hemorragia.^{8,9,11} Ulteriores intentos también fracasaron, hasta que en 1967, el mismo equipo, consigue una supervivencia de 13 meses con una niña. En 1968, en Cambridge, el grupo de Roy Calne realiza el primer TOH en Europa, con una supervivencia de once semanas.¹²⁻¹⁵ Hasta 1980, el TOH se realizaba únicamente en estos centros, ya que se consideraba un tratamiento experimental y los resultados obtenidos durante aquellos primeros años fueron poco alentadores, con una supervivencia inferior al 30% en el primer año.

El descubrimiento de la ciclosporina en 1976 supuso un hito en el panorama de los trasplantes de órganos¹⁶. Esta sustancia tiene efectos inmunosupresores potentes y selectivos contra linfocitos T, sin provocar depresión en la médula, permitiendo un mayor control de los episodios de rechazo y mejorando considerablemente la supervivencia de los pacientes trasplantados. En 1979 Calne consigue su utilización clínica y posteriormente

Starzl la asoció con corticoides, mejorando de forma espectacular los resultados clínicos. Todo ello permitió obtener en la década de los ochenta, una supervivencia al año en torno al 70%^{8,9,11,17}.

La consolidación definitiva se produjo en 1983, cuando la National Health Consensus Development Conference propuso que: “El trasplante hepático es el tratamiento de elección de los pacientes con hepatopatía progresiva e irreversible en fase avanzada”, lo que supuso un aumento considerable tanto del número de TOH, como de los equipos que lo realizaban en Europa y en América. En la actualidad, los pacientes trasplantados independientemente de la etiología por la que se indicó el TOH, tienen una supervivencia al año que oscila entre el 65-80%, con una calidad de vida aceptable, puesto que el 85% de estos últimos, pueden realizar una vida rigurosamente normal. En España el primer TOH se realizó en 1984, en el Hospital Bellvitge de Barcelona.

El desarrollo del TOH ha sido paralelo al del trasplante de órganos en general¹⁰, y la evolución de los acontecimientos ha sido tan veloz, que la mayoría de los autores que inspiraron el nacimiento de estos avances científicos permanecen todavía profesionalmente activos. En efecto, el TOH se ha expandido espectacularmente durante la última década debido a: 1) mejor conocimiento de la fisiopatología del hígado enfermo; 2) adecuada selección tanto del paciente como del momento de la intervención; 3) avances en el mantenimiento del donante, en la donación de órganos, y en el desarrollo de nuevas soluciones que prolongan el tiempo de preservación; 4) estandarización de las técnicas quirúrgicas y de la reconstrucción de la vía biliar; 5) importantes avances en el manejo y cuidado perioperatorio del receptor; 6) mejor monitorización intraoperatoria y mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, metabólica y de la coagulación; 7) notable desarrollo de procedimientos de soporte vital durante el acto quirúrgico, tales como el bypass venovenoso o el sistema de infusión rápida de fluidos; 8) diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones perioperatorias; y 9) mejores protocolos de inmunosupresión y terapias más específicas¹⁸⁻²¹.

El TOH requiere de cuidados perioperatorios complejos y la colaboración de un amplio equipo de profesionales capaces de realizar un abordaje

meticuloso de todo el proceso, ya que el estado preoperatorio del paciente y el curso de la intervención pueden ser muy problemáticos^{10, 22-26}.

El trasplante es una técnica compleja^{9,25,26} dividida en varias fases según el momento quirúrgico. A continuación se realiza una detallada y exhaustiva descripción de cada una de ellas.

3.2 Fases y técnica quirúrgica del TOH

3.2.1 Fase de hepatectomía o disección

La primera fase es la hepatectomía pudiéndose hacer por técnica clásica o bien mediante la preservación de la vena cava (piggy-back).

1). *La técnica clásica* consiste en liberar la vena cava, en toda su circunferencia, para poderla extirpar junto con el hígado. Antes de realizar la sección de la vena cava se valora si el paciente está en condiciones de soportar los cambios hemodinámicos derivados de la falta de retorno venoso de la mitad inferior del cuerpo, debido al clampaje de la vena cava. En la mayoría de los casos esto es factible y no es necesario el uso de bypass venovenoso (BPVV) cavoporto-axilar o yugular, con lo que se puede seccionar la vena cava y concluir la hepatectomía. Si el paciente no tolera estos cambios hemodinámicos es necesario el uso del BPVV. Para ello, antes de la sección de la vena porta y de la vena cava, se canula la vena iliaca izquierda a través de la vena safena izquierda y vena axilar izquierda o la vena yugular izquierda. Tras seccionar la vena cava y extraer el hígado se prepara la zona de anastomosis de la vena cava suprahepática, mediante la abertura de los muñones de las venas suprahepáticas, convirtiendo el orificio de las venas suprahepáticas y de la vena cava en uno solo, que se anastomosará a la vena suprahepática del donante.

2). *La técnica de "piggy-back"* deja la vena cava del receptor en su posición original, seccionándose el hígado a nivel de las venas suprahepáticas²⁷. Esto permite que una gran parte del flujo venoso procedente de la mitad inferior del cuerpo, incluidos los riñones, llegue al corazón durante la fase anhepática por lo que se puede evitar el uso del bypass venovenoso, siendo mejor el impacto hemodinámico. Tras la disección del hilio hepático y la

exposición de los bordes laterales de la vena cava se inicia la disección de la cara anterior de la vena cava, que esta en contacto con el hígado. Una vez separada la vena cava del hígado y seccionada la vena porta, el hígado esta sujeto sólo por las venas suprahepáticas, procediéndose al clampaje y sección de las mismas para terminar la hepatectomía. El clamp se coloca lo mas alto posible en la unión de las venas suprahepáticas con la cava, produciéndose en ocasiones un clampaje parcial de la vena cava. La sección de las venas suprahepáticas se realiza dentro del parénquima, para obtener la mayor cantidad posible de muñón de las venas para la posterior anastomosis. Tras la sección de las venas suprahepáticas y la extracción del hígado se abren los muñones de las tres venas suprahepáticas o dos de ellas (generalmente media e izquierda), suturándose el otro en función del calibre del orificio resultante y del tamaño de la vena cava del donante a anastomosar.

Una vez realizada la hepatectomía según la técnica “clásica” o “piggy-back” y antes de proceder al implante del injerto, se realiza la hemostasia cuidadosa de todas las zonas sangrantes de la fosa hepática.

3.2.2 Fase anhepática

A continuación se coloca el injerto en la fosa hepática y se inicia el lavado del mismo con ringer lactato a 4C° a través de la vena porta para disminuir las altas concentraciones de potasio debidas a la solución de Wisconsin y vaciar al injerto de aire, previniendo el riesgo de embolia aérea.

Mientras se lleva a cabo el lavado del injerto se inicia el implante del nuevo hígado, comenzando por la anastomosis de la vena cava suprahepática o de las venas suprahepáticas del receptor con la vena cava del donante, según la distinta técnica de hepatectomía realizada. En el caso de la técnica del piggy-back, la vena cava infrahepática del donante se cierra. Si se ha utilizado el BPVV, éste se clampa tras haber realizado la anastomosis de la vena cava. Se retira la cánula de la vena porta colocándose un clamp atraumático en la misma. Tras haber realizado las anastomosis de la vena cava y de la vena porta se procede al desclampaje, generalmente primero de la vena cava suprahepática, a continuación de la infrahepática y finalmente de la porta, si bien este orden puede modificarse de acuerdo al juicio clínico.

3.2.3 Fase neohepática

Se inicia así la fase neohepática en la cual se procederá a la reconstrucción de la arteria hepática y de la vía biliar. Si se había utilizado el BPVV, se procede a retirar las cánulas de las venas femoral y axilar izquierda, tras asegurarse de que no hay hemorragia en ninguna de las anastomosis. En los casos en que la vía biliar del receptor no es adecuada para la anastomosis, se realiza una hepaticoyeyunostomía término-lateral en Y de Roux. Tras completar las anastomosis se colocan tres drenajes aspirativos de tipo Jackson-Pratt siempre en las mismas posiciones. Uno en el espacio subfrénico derecho hasta la proximidad de la vena suprahepática, el segundo en el espacio subhepático y el tercero drenando el espacio subfrénico izquierdo y la zona lateral izquierda de la cava^{25,26,28,29}.

3.3 Alteraciones hemodinámicas, bioquímico-gasométricas y de la coagulación en las distintas fases

Durante el TOH se producen profundas alteraciones hemodinámicas, metabólicas y de la coagulación, cuya etiología y magnitud es muy variada^{25,26,30}. La mayoría de ellas culminan al revascularizar el injerto; una vez restaurada la función hepática se normalizan gradualmente. En definitiva, se observa una evolución bifásica y antagónica, cuyo punto de inflexión está marcado por la reperfusión del injerto^{25,26,31,32}. El retraso o ausencia de este particular comportamiento durante la fase neohepática podría estar relacionada con la complicación más grave del TOH, es decir, la disfunción primaria del injerto (DPI)^{32,33}.

3.3.1 Alteraciones hemodinámicas

3.3.1.1 Fase de hepatectomía.

La evaluación hemodinámica de los pacientes con hepatopatía severa revela un estado circulatorio hiperdinámico, que se manifiesta por un gasto cardíaco elevado con resistencias vasculares sistémicas bajas³⁴. El grado de alteración de estos parámetros guarda relación con la gravedad de la perturbación hepática³⁴. La hipótesis más aceptada establece³⁵⁻³⁷ que la

vasodilatación, especialmente acentuada en el área esplácnica, se produce por: 1) la liberación de diversas sustancias a la circulación general, bien procedentes del hígado enfermo, o incapaz de metabolizarlas como prostaciclina, neuropéptidos, sustancia P, adenosina, GABA, glucagón, ácidos biliares, endotoxinas y óxido nítrico; 2) se ha observado que la respuesta a los vasoconstrictores endógenos tales como noradrenalina, arginina, vasopresina y angiotensina II están disminuidas. La consiguiente hipotensión arterial activa distintos mecanismos neurohumorales que incrementan el volumen plasmático y el gasto cardíaco para mantener la presión arterial. Parece que están involucradas diferentes sustancias vasodilatadoras en cada caso, los mecanismos fisiopatológicos parecen ser comunes para la disfunción hepática aguda y crónica, con el resultado de un perfil cardiocirculatorio similar³⁸. Recientemente se ha acuñado el término "miocardiopatía cirrótica", que afecta a pacientes con cirrosis tanto de etiología alcohólica como no alcohólica y en los que la función ventricular es normal, pero se altera en condiciones de estrés fisiológico o farmacológico³⁸.

La extirpación del hígado nativo puede ocasionar múltiples problemas, que resumiremos principalmente en tres: hemorragia masiva, disfunción miocárdica y la manipulación quirúrgica, con compromiso vascular. Por tanto, la evaluación hemodinámica constante, la reposición de la volemia mediante el sistema de infusión rápida (RIS), y la monitorización diligente de los niveles sanguíneos del Ca^{2+} y el K^+ , así como su oportuno tratamiento, son esenciales en estas situaciones. Por último, conviene considerar el embolismo aéreo es posible durante la fase anhepática que, si adquiere la suficiente dimensión, produce una súbita y profunda depresión miocárdica. En ocasiones el diagnóstico queda enmascarado por diversas circunstancias confluyentes como la hemorragia masiva, la hipocalcemia, la disminución del retorno venoso, entre otras.

3.3.1.2 Fase anhepática.

La exclusión vascular del hígado para implantar el injerto interrumpe el flujo de la vena cava inferior y de la porta, reduciéndose el retorno venoso e índice cardíaco (IC) a la mitad. El efecto es un descenso de la presión arterial,

que activa los barorreceptores arteriales y por medio del sistema nervioso simpático se produce una rápida respuesta vasopresora, compensando en pocos minutos el descenso del gasto cardiaco (GC) por el considerable ascenso del índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS); esta cadena de acontecimientos restablece la presión arterial media (PAM). Se cumple así la ley de Ohm aplicada a la hemodinámica, expresada como $PAM = GC \times IRVS$ ³⁹⁻⁴¹.

Sin embargo, no siempre se logra el equilibrio por mecanismos fisiológicos, por lo que se han propuesto cuatro soluciones para mantener la estabilidad hemodinámica: 1) El BPVV impelido por una bomba deriva el flujo de sangre procedente de las venas cava infrahepática y porta hacia las venas axilar o yugular, a un flujo promedio de 30 ml/Kg/min y consigue que el IC descienda tan solo entre el 20-30%⁴² 2) La utilización de fármacos inotropos y una generosa aportación de fluidos⁴³. 3) Una postura intermedia es la de indicar el BPVV tan sólo cuando se aprecia una pobre respuesta hemodinámica a la exclusión vascular; para conocerla se realiza un pinzamiento de prueba tras diseccionar el hilio hepático^{44,45}. 4) La última técnica propuesta es la de preservación de la vena cava inferior o piggy-back, que ha alcanzado rápida difusión en nuestro país, en la cual se produce una interrupción del flujo portal, no descendiendo el GC a menos del 20% sin carecer de los inconvenientes del BPVV. Pero no son únicamente las ventajas hemodinámicas las que aconsejan el empleo rutinario de esta técnica en todos los TOH. Parece que cuando se comparan otros parámetros como consumo de concentrados de hemáties, apoyo farmacológico con inotropos y/o vasopresores, diuresis o tiempo quirúrgico, los resultados favorecen con claridad al piggy-back^{46,47}.

Mención aparte merece el pinzamiento vascular de prueba. En los años previos a la consolidación de la técnica del piggy-back, la mayoría los grupos españoles recurrieron al empleo del BPVV "por necesidad", tras constatarlo mediante el pinzamiento vascular de prueba. Los criterios utilizados han sido diferentes, bien para conseguir un $IC > 2.8$ L/min/m² con $PAM > 80$ mmHg o bien una $PAM > 70\%$ con $IC > 50\%$ del valor precedente⁴⁴. De acuerdo con diversos autores, el $IRVS < 1000$ din-s-m²/cm² debe alertarnos de una ineficaz respuesta vasopresora al pinzamiento vascular^{41,44,48,49}.

3.3.1.3 Fase neohepática

En los momentos iniciales de la revascularización del injerto, sobrevienen los cambios hemodinámicos más acentuados durante el TOH; se distinguen por la disminución de la frecuencia cardíaca (FC), PAM e IRVS, así como aumento del IC y las presiones de llenado cardiacos, a lo que se pueden añadir la aparición de diversas disrritmias. Cuando el cuadro adquiere una especial magnitud se denomina *síndrome posreperusión (SPR)*. Este se define como la caída de la PAM superior al 30% de la basal, que dura más de 1 minuto y se produce en los 5 siguientes minutos tras la reperusión⁴⁸. La mayoría de autores cifran su incidencia en torno al 30% en pacientes adultos. La génesis del SPR se ha vinculado, tradicionalmente, con cinco factores: el cardiaco, el circulatorio, el metabólico, el reflejo y el quirúrgico.

1) *El factor cardiaco* deriva del aumento súbito de las presiones cardiacas de llenado junto con la hipotensión arterial en la reperusión. Esto podría indicar que existe disfunción ventricular derecha o izquierda. El fracaso agudo del ventrículo derecho estaría provocado por el aumento brusco de la poscarga e hipertensión pulmonar, como consecuencia de embolismos pulmonares de aire o trombos. Sin embargo, se ha demostrado que la función del ventrículo derecho es rigurosamente normal durante la reperusión en pacientes con SPR, así como que la presencia de aire en dichas cavidades asociada al SPR es anecdótica^{39-41,50-52}. Se ha propuesto, también, la disfunción del ventrículo izquierdo, pero el estudio con Ecografía transesofágica (ETE) indica que en los pacientes con SPR, la contractilidad ventricular es excelente y coexiste un menor retorno comparados con pacientes que presentaban una curva de Frank-Starling con desplazamiento normal, aunque menos amplio que en los pacientes sin SPR⁴⁹.

2) *El factor circulatorio*. Se acepta que la hipotensión es consecuencia de la vasodilatación extrema de origen diverso⁴⁸. El máximo descenso de la PAM y del IRVS coincide con el despinzamiento de la vena porta, por lo que cabe la posibilidad que en la reperusión se produzca una hiperemia generalizada del área esplácnica, especialmente acentuada en el injerto y que persista después del TOH, manteniendo un patrón hemodinámico típico⁵³⁻⁵⁵. En efecto, durante la reperusión convergen un aumento de la temperatura del

sinusoide hepático, que asciende súbitamente de 4 a 35 °C; la presencia en el endotelio vascular de cantidades anormales de O₂, CO₂, H⁺, lactato, K⁺, adenosina y otros, junto con la denervación simpática del injerto; todo ello conduce a la pérdida aguda del tono vascular, propia de la hiperemía reactiva hepática. Al revascularizar, la entrada en la circulación general de un órgano de gran capacidad como el hígado, extremadamente vasodilatado y exangüe, supone un secuestro importante de volumen. Dado que el descenso del IRVS antecede al aumento del IC, se produce la caída de la PAM. Transcurridos estos primeros instantes el hígado ya está completamente repleccionado y aunque el IRVS continúa siendo bajo, el IC ha logrado aumentar lo suficiente para contrarrestarlo, restableciendo el equilibrio y estabilizando la PAM.

3) *El factor metabólico*. El súbito aflujo de sangre fría, rica en H⁺, K⁺, y otras sustancias procedentes del área esplácnica sería capaz de inducir una depresión miocárdica grave, y aunque breve, similar al efecto de la cardioplejia^{52,56}. Se han relacionado los cambios del K⁺ y la temperatura con la FC, pero no con la PAM. Es bien sabido que la hipocalcemia iónica produce depresión cardiovascular, por la acción quelante del citrato que conserva a la sangre transfundida^{57,58}. Podemos encontrar también hipomagnesemia iónica⁵⁹, aunque no se ha podido relacionar con la aparición de disritmias. Se han investigado otras muchas sustancias como la prostaciclina, el tromboxano, las endotoxinas, el péptido intestinal vasoactivo, el factor natriurético humano, el óxido nítrico y diversos antioxidantes, pero en ningún caso ha podido establecerse relación alguna con el SPR.

4) *El factor reflejo*. Existe la teoría de que el SPR es desencadenado por un reflejo cardiopulmonar denominado “reflejo de Bezold-Jarisch” que es producido por la llegada al corazón de la primera sangre que baña al injerto al ser reperfundido⁴³. No obstante, conviene no olvidar el reflejo de Bainbridge que tiene un efecto exactamente contrario: aumento de la FC cuando mejora el retorno venoso y contrarrestaría al primer reflejo. Además, cuando se provoca experimentalmente el reflejo de Bezold-Jarisch, la FC y la PAM descienden en la misma proporción, lo que no ocurre durante el SPR. Adicionalmente, al administrar atropina se evita el descenso de la FC pero no de la PAM⁶⁰.

5) *El factor quirúrgico*. Se ha considerado que la derivación de sangre que proporciona el BPVV, durante la fase anhepática, podría evitar el SPR. Sin embargo, la descripción del SPR se realizó en pacientes donde el BPVV se indica rutinariamente⁶¹. Por otra parte, la incidencia del SPR en pacientes donde el BPVV se usó por necesidad resultaba la más elevada, tal vez por el mal estado del paciente. En nuestra experiencia, es la técnica del piggy-back, por la gran estabilidad hemodinámica que comporta, acompañado de una menor incidencia de SPR⁶².

En cuanto a la profilaxis y tratamiento del SPR, la evidencia de que los cambios bruscos de temperatura y la concentración plasmática de K^+ se asocian con bradicardia durante la reperfusión obligan a tomar medidas preventivas, que si bien no impiden que surja el SPR, lo mitigan. Un procedimiento eficaz consiste en reperfundir el injerto con sangre portal antes de despinzar la cava suprahepática, dejándola fluir por la anastomosis de la vena cava inferior (aproximadamente 300ml) Otra medida de mecanismo diferente es la administración de CO_3HNa (1mEq/Kg), Cl_2Ca (0.5–1g) e hiperventilación, 5 minutos antes de la reperfusión con ello se consigue que el SPR sea menos profundo y facilita la acción del tratamiento farmacológico. Finalmente, la administración previa de atropina evita la bradicardia, pero no la hipotensión⁶⁰.

El tratamiento farmacológico del SPR se ha centrado, básicamente, en la adrenalina, administrada en bolos sucesivos de 10-20 mcg. En principio, este fármaco, mediante una combinación de efectos alfa y beta, puede producir una disminución de la capacitancia venosa, una estimulación cardíaca y un aumento del IRVS. Si bien, su mayor inconveniente reside en que mientras los efectos cardiacos existen con cualquier dosis, el IRVS disminuye, permanece sin cambios o aumenta, dependiendo de ésta. Es posible, no obstante, otro planteamiento terapéutico. En efecto descartando la disfunción ventricular como una causa de la hipotensión arterial, queda la hiperemia reactiva como causa fundamental de la vasodilatación extrema que produce la reperfusión. Con este planteamiento, la administración de fenilefrina, que tiene un efecto exclusivamente vasoconstrictor (acción alfa) arterial y venoso, sin acción sobre el corazón, reduciría la capacitancia vascular y desplazaría la sangre desde la

circulación venosa a los compartimentos vasculares centrales y arteriales. Además, el fármaco tiene un efecto rápido y breve. En definitiva, el efecto de la fenilefrina es doble; aumenta el IRVS y al mejorar el retorno venoso, incrementa el IC, de forma que en los pacientes con SPR se logra alcanzar en la curva de Frank-Starling una posición próxima a la de los pacientes sin SPR, y que los distingue favorablemente de los tratados con adrenalina

Antes de concluir, importa reflexionar sobre como los hechos aquí discutidos pueden determinar el manejo hemodinámico del TOH. Creemos que nuestra intervención se debe sustentar en dos principios esenciales: uno es la ley de Ohm, aplicada a la hemodinámica y, el otro, el mecanismo de Frank-Starling. Para desarrollarlos es preciso disponer de los datos que sobre la situación cardiovascular nos ofrece el catéter de Swan-Ganz y, si es posible la ETE. Y así, cuando decrece la precarga ventricular, la restablecemos con fluidos (hemoderivados y/o albúmina en solución hiposalina); si el problema reside en la contractilidad cardíaca, empleamos dobutamina; si la función ventricular es adecuada pero cae la presión arterial, por la vasodilatación excesiva, recurrimos a la noradrenalina; y, finalmente, si las cavidades cardíacas están excesivamente llenas, o la diuresis se muestra poco activa, administramos furosemida. A veces se superponen varios de estos problemas y nos obliga a combinar dos o más medidas terapéuticas.

3.3.2 Alteraciones bioquímico-gasométricas

Estos pacientes presentan frecuentes perturbaciones del equilibrio ácido-base, del potasio (K^+), del calcio iónico (Ca^{2+}), de la glucosa y de la temperatura, agudizadas al revascularizar el injerto; Una vez reiniciada la función hepática se restablecen gradualmente hacia la normalidad. En definitiva, contemplamos un curso bifásico y antagónico, cuyo punto de inflexión está marcado por la reperfusión^{30,63}.

3.3.2.1 Nitrógeno ureico sanguíneo y amonio

El nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) es la cantidad de nitrógeno que existe en la sangre en forma de urea, y su análisis se basa en la cuantificación del ión amonio (NH_4^+) que se genera en presencia de ureasa. El BUN, no es siempre útil como índice de la función renal, ya que puede mantenerse disminuido en presencia de insuficiencia renal y hepática, o en el paciente trasplantado cuando el injerto no funciona adecuadamente. En cuanto al NH_4^+ , sus principales fuentes son la desaminación oxidativa y transaminación de los aminoácidos y la degradación gastrointestinal bacteriana de las proteínas y urea. Durante la ureagénesis hepática se consume HCO_3^- y NH_4^+ en proporciones similares, por tanto, el hígado se convierte en un órgano importante en la homeostasis ácido-base, además del papel tradicional bioorgánico que tenían el pulmón y el riñón.

En el estudio preoperatorio, un número considerable de enfermos con insuficiencia hepática atraviesan un periodo de alcalosis metabólica, debido a la disfunción de la síntesis de urea, ya que no existiría H^+ disponibles para neutralizar la gran cantidad de HCO_3^- generado por el catabolismo de los aminoácidos. Por el contrario, en la acidosis metabólica, la excreción renal de NH_4^+ aumenta de forma muy rápida, siempre que la actividad del riñón sea normal.

Durante las dos primeras fases del TOH se produce un aumento de la amoniemia secundario a la trasfusión de hemoderivados, la presencia de derivaciones extra o intrahepáticas entre la circulación portal y la sistémica. Durante la fase neohepática se produce un descenso de la concentración de NH_4^+ que justifica la restauración de la función hepática y que ha sido relacionado con la viabilidad del injerto⁶⁴⁻⁶⁶.

3.3.2.2 Osmolalidad y sodio.

El sodio (Na^+) es el catión más abundante del líquido extracelular y la principal partícula osmótica fuera de la célula, pues es responsable de más de la mitad de la osmolalidad sérica.

En el estudio preoperatorio es conocida la presencia de hiponatremia e hipoosmolalidad sérica en pacientes candidatos a ser trasplantados.

Frecuentemente el aumento de la osmolalidad sérica durante el TOH es secundaria a la administración de CO_3HN y glucosa, aunque el incremento de la osmolalidad depende principalmente del sodio. A pesar de la escasa incidencia de alteraciones de la natremia, cuando se producen, deben ser controladas correctamente por el riesgo de la mielinosis pontina y edema cerebral y/o pulmonar⁶⁷.

3.3.2.3 Glucosa

El hígado es el principal órgano que interviene en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. En contra de lo que se podría esperar, no hay hipoglicemia durante el TOH debido a la existencia de niveles elevados de glucagón y la resistencia a la insulina. La glucemia arranca de valores normales y aumenta progresivamente durante las dos primeras fases de la intervención, merced a múltiples factores como la transfusión de hemoderivados, el estrés quirúrgico, el bajo consumo por la hipotermia, entre otras.

En la reperfusión se experimenta un brusco incremento de la glucemia secundario a la liberación por los hepatocitos, para posteriormente durante la fase neohepática iniciar un descenso lento de la glucemia en función de la capacidad del injerto para restablecer la síntesis de glucógeno. La ausencia de la observación de este hallazgo, podría estar relacionado con la magnitud del daño isquémico sufrido por el injerto y con la inadecuada recuperación de la función hepática, explicando su posible utilidad como marcador precoz de la viabilidad del injerto.

Comentario aparte merecen los pacientes trasplantados por insuficiencia hepática aguda, susceptibles de hipoglicemia y que precisan iniciar la intervención con una perfusión de glucosa al 5% y su estrecha monitorización^{67,68}.

3.3.2.4 Estado ácido-base

Durante las dos primeras fases del TOH se instaura una acidosis metabólica progresiva que se agudiza en la reperfusión del injerto hepático. Entre las diversas causas de este comportamiento destaca la politrasfusión, la isquemia tisular y la reperfusión del injerto.

La primera causa de acidosis es la transfusión masiva de hemoderivados preservados en soluciones ricas en ácido cítrico, citrato y dextrosa. El consumo de esta última por parte de los hematíes produce ácido láctico y piruvato, disminuyendo el pH de la sangre almacenada³³. La situación es más grave durante la fase anhepática, donde cesa la actividad metabólica del hígado.

La segunda causa es la reducción de la perfusión tisular, que ocurre cuando disminuyen el retorno venoso y el IC durante la fase anhepática, secundario al clampaje de grandes vasos⁶⁹. La isquemia tisular promueve la glicólisis anaerobia y origina metabolitos incapaces de ser catabolizados por el hígado como el citrato, el lactato, el acetoacetato, el β -hidroxibutirato y el piruvato, que se han ido acumulando, todo ello junto con la disminución del aclaramiento renal de estos ácidos orgánicos⁷⁰⁻⁷⁴. A pesar del descenso del transporte de oxígeno, su consumo logra mantenerse durante la fase anhepática dentro de los límites normales. Dado que la acidosis entorpece la respiración celular y deprime el miocardio, la actitud más generalizada es corregirla con CO_3HNa cuando el exceso de base es inferior -5 y antes de la revascularización se repite un bolo profiláctico de 20 mmol/l.

Durante la reperfusión del injerto se produce un brusco descenso del pH, debido fundamentalmente a que la concentración de lactato alcanza su pico máximo.⁷⁵

En la fase neohepática, al retornar la función hepática tras la reperfusión, se aclaran rápidamente las grandes cantidades de metabolitos acumuladas y se desarrolla, de forma paulatina, la alcalosis metabólica, debido, principalmente, al catabolismo hepático de estos aniones orgánicos en HCO_3 y CO_2 . En menor grado contribuyen a ella, el hiperaldosteronismo, la hiperventilación, el drenaje nasogástrico, la administración de CO_3HNa y esteroides, y la terapia diurética. Finalmente, la instauración de la alcalosis metabólica, nos puede proporcionar de modo indirecto información sobre la correcta restauración de la función hepática⁷⁴.

3.3.2.5 Calcio y citrato

El calcio (Ca^{2+}) es el catión más abundante del organismo, cuya déficit ocasiona una coagulopatía junto una disfunción miocárdica.

Durante las dos primeras fases del TOH se produce una tendencia a la hipocalcemia iónica. La principal causa de la hipocalcemia es el citrato, el principal agente quelante del Ca^{2+} , que se usa para inhibir la coagulación de los hemoderivados. La transfusión masiva produce un enorme incremento del citrato circulante y de otros agentes quelantes que comprometen la capacidad metabólica del hígado insuficiente; la situación empeora, aún mas, cuando ésta cesa en la fase anhepática. Los factores que determinan la gravedad de la hipocalcemia son la magnitud y velocidad de la transfusión, así como la ausencia de función hepática; existe pues una correlación inversa entre el descenso de la concentración de Ca^{2+} y el incremento de citrato. Es obvio que la monitorización constante y diligente del Ca^{2+} resulta prioritaria en el TOH. Para evitar la hipocalcemia iónica se utiliza una perfusión continua de CaCl_2 , desde el comienzo de la intervención, con suplementos adicionales de 0,5-1g en bolo cuando los niveles descienden de 0,9 mmol/L. Otra opción válida, aunque menos práctica, es el tratamiento con gluconato cálcico.

Durante la fase neohepática aumenta la calcemia iónica como consecuencia de la restauración de la función hepática y la metabolización subsecuente de los agentes quelantes del calcio^{57,58}.

3.3.2.6 Potasio

El potasio (K^+) es el principal catión intracelular, cataliza numerosas reacciones enzimáticas.

La malnutrición y el uso de diuréticos; entre otras causas, pueden hacer llegar al paciente a quirófano con los depósitos de este catión depleccionados. Siendo conservador a la hora de reponer debido a: a) posible transfusión masiva de hemoderivados, con elevada concentración de K^+ b) descenso de la diuresis durante la fase anhepática; y c) brusco incremento en la reperfusión. La hemorragia y la consiguiente transfusión pueden elevar veloz y peligrosamente el nivel de K^+ . Es preciso, entonces, actuar decididamente y hacerlo descender con la administración de glucosa más insulina, aparte de

promover la diuresis con furosemida. El empleo del sistema de autotransfusión es una buena alternativa.

En los primeros minutos de la reperfusión asistimos a un extraordinario incremento de su valor que llega, incluso, a superar los 11 mmol/L, regresando a la normalidad en cinco minutos. Su origen estriba en la salida de K^+ del hepatocito isquémico, así como en los restos de solución conservante rica en él (concretamente 140 y 115 mmol/L en las soluciones conservante de la UW y Collins, respectivamente). Las manifestaciones de la hipercaliemia son, esencialmente, electrocardiográficas. Diversos grupos de trasplante hepático utilizan profilaxis con $CaCl_2$ (0,5-1 g) más CO_3HNa (1 mmol/Kg), y bolos adicionales de $CaCl_2$, en función de la evolución.

En la fase neohepática, puede instaurarse, gradualmente, la hipocaliemia debido, fundamentalmente, a la restauración del injerto, ya que los hepatocitos comienzan a reponer el nivel intracelular del K^+ . En menor medida contribuye la alcalosis metabólica que estimula la caliuresis, y la administración de metilprednisolona que estimula la entrada de K^+ en el interior de los hematíes. Por el contrario, se ha descrito que la administración de ciclosporina A, induce un aumento de la caliemia, ya que altera la normal excreción de potasio. La hipocaliemia es un índice de buena función hepática durante la fase neohepática, entendiendo una hipercaliemia persistente como signo de disfunción hepática, y podría constituir un posible marcador precoz de la inadecuada restauración de la función del injerto^{76,77}.

3.3.2.7 Magnesio

En el curso del TOH, surgen diversos factores que propician la hipomagnesemia iónica como: paciente cirrótico, uso de diuréticos y efecto quelante del citrato, al que se une con tanta avidez como el Ca^{2+} . Se ha tratado de relacionar ciertas disritmias cardíacas del TOH con la hipomagnesemia. En cualquier caso, al igual que ocurre con el Ca^{2+} y el K^+ , el magnesio debe ser monitorizado y su déficit tratado. Por ello el tratamiento con Cl_2Ca y ClK durante el TOH, puede ser determinante en su aparición⁵⁹.

3.3.2.8 Temperatura

Se considera que un cierto descenso de la temperatura durante el TOH es inevitable. La gran exposición del campo quirúrgico, lo prolongado del procedimiento, la implantación de un injerto voluminoso y frío (4C°), transfusiones masivas y eventual empleo del BPVV, hacen que la temperatura, especialmente en la reperfusión, pueda caer peligrosamente. Entre sus consecuencias deletéreas, cabe mencionar: mala perfusión tisular, irritabilidad y depresión miocárdica, y disminución del flujo renal. Nosotros establecemos un tratamiento que resulta bastante eficaz y que consiste en: a) manta de agua caliente; envolver las extremidades en manta de aire caliente, reponer la volemia a través del RIS (37C°); y conservar la temperatura de quirófano entre 24-26 C°.

3.3.3 Alteraciones de la coagulación

En el curso del TOH acontecen profundas alteraciones de la coagulación que llega a ensombrecer el pronóstico. Las coagulopatías son de dos tipos: unas acompañan al paciente hepatópata y se relacionan con el grado de disfunción hepática y las otras surgen secundarias a la intervención.

Al comienzo de la hepatectomía, el estado de la coagulación refleja la situación preoperatoria. Posteriormente durante las diferentes fases del TOH se añaden la coagulopatía secundaria a la politrasfusión, para compensar las pérdidas hemáticas. La coagulopatía que se manifiesta durante la fase anhepática se explica, tanto por la pérdida de la capacidad de síntesis, como de aclaramiento hepático. La aparición de signos de coagulación Intravascular diseminada (CID), hiperfibrinólisis, o una combinación de ambos, no resulta infrecuente en este periodo.

La fase neohepática se caracteriza por el súbito deterioro de la coagulación en general y el incremento de la fibrinólisis en particular, algo vislumbrado ya en la fase anhepática y que se hace explosivo al reperfundir el injerto. Posteriormente, la calidad del injerto determinará la intensidad y la duración de las perturbaciones que, además, son muy variables de un trasplante a otro. En consecuencia, advertimos que, junto a la coagulopatía preexistente, surgen otros factores que van a modificar intensamente el perfil

de la hemostasia a lo largo de la intervención. Estos factores son, fundamentalmente, dos: la transfusión masiva y el incremento de la actividad fibrinolítica⁷⁸.

3.3.3.1 Fisiopatología de la fibrinolisis

Diferentes estudios han demostrado el incremento de la actividad fibrinolítica durante el TOH evaluando el dimero D. La actividad puede ir en aumento durante la fase anhepática pero alcanza la cota máxima tras la reperfusión del injerto. Se cree que en su génesis pueden estar involucrados diversos factores, tales como: liberación de activadores del plasminógeno tisular (t-PA), disminución del aclaramiento hepático de la plasmina, descenso de los niveles plasmáticos del plasminógeno y α -2-antiplasmina, así como activación de la proteína C⁷⁹.

La hiperfibrinolisis primaria podría ser resultado de la alteración del equilibrio entre activadores e inhibidores, por lo que goza de amplia aceptación la teoría de una fibrinolisis activada a través de la liberación del t-PA desde el endotelio vascular, junto con la destrucción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) por la proteína C activada. En consecuencia, una vez consumida la antiplasmina, quedaría plasmina libre circulando en cantidades suficientes para anular a los factores susceptibles (I, V, VIII), que descienden de forma desproporcionada con respecto a los demás. Queda patente pues, el papel clave que representa el t-PA producido en las células del endotelio vascular. En efecto, en los pacientes con fibrinolisis severa, se observa un marcado incremento de la actividad del t-PA y el descenso concomitante de PAI durante la fase anhepática y al inicio de la reperfusión, como muestran la elevación del dimero D. La reducción de la actividad del PAI se explica por la formación de complejos con el t-PA, por lo que, después de saturar todo el PAI libre, habrá un notable incremento del t-PA en la circulación.⁸⁰

Se han sugerido dos mecanismos diferentes como responsables de la elevación del t-PA durante el TOH. El aumento inicial del t-PA en la fase anhepática, se podría explicar por la combinación entre la acentuada producción de t-PA y la reducción del aclaramiento hepático. El segundo mecanismo se manifestaría por el incremento explosivo del t-PA tras la

reperfusión del injerto, y estaría mediado por diferentes factores como sustancias vasoactivas, oclusión venosa, anoxia y trombina, entre otras. Independientemente de su origen, los niveles extremadamente elevados de t-PA desde el inicio de la fase anhepática pueden tener una grave trascendencia clínica. En efecto, aunque el aumento sistémico del t-PA tiene un carácter transitorio, sus efectos pueden prolongarse durante un periodo mayor de tiempo. Así, el t-PA se uniría a la fibrina que se incorpora a los coágulos hemostáticos recién formados, con el resultado de una lisis acortada y hemorragia por las heridas quirúrgicas. Finalmente, la importancia del daño del injerto durante su conservación es capital durante este proceso. Por una parte, el injerto trasplantado y dañado por la isquemia es una fuente pródiga de t-PA; por otra, el retraso en el restablecimiento de la función de aclaramiento hepático contribuye a prolongar la fibrinólisis.

La mejoría de las técnicas de preservación del injerto durante periodos prolongados de isquemia contribuirán a una mejor hemostasia tras la reperfusión⁸¹⁻⁸⁵.

3.3.3.2 Coagulación intravascular diseminada

En la actualidad, la coagulación intravascular diseminada (CID) no parece ocupar un lugar determinante en la coagulopatía del TOH. Aunque en trabajos experimentales se ha observado la disminución de los factores de coagulación y de las plaquetas directamente proporcional al daño del injerto por la isquemia, el perfeccionamiento de los métodos de preservación no permiten ratificar estos hallazgos. Los cambios en el recuento de las plaquetas, AT-III y factores, son menos significativos que los del factor VIII. Por otra parte, los productos de degradación de la fibrina y sus monómeros se detectan sólo en cantidades moderadas. A lo largo de la intervención se observa un descenso significativo del recuento plaquetario, que se acentúa tras la reperfusión y puede persistir durante los 3 a 5 primeros días del postoperatorio.

4. Sustancias proinflamatorias

En el trasplante se produce una activación exagerada de las reacciones de fase aguda, debido entre otras causas a: 1) Deterioro previo del paciente

(etiología, grado de Child-Pugh). 2) Lesión tisular producida durante la cirugía. 3) Liberación de sustancias por parte del injerto en la reperfusión. 4) Traslocación bacteriana con liberación de endotoxinas secundario a la disminución del flujo esplácnico y trastorno de la permeabilidad intestinal. 5) Isquemia en territorio de la vena cava y porta, con hipoperfusión tisular. Vamos a describir, a continuación a diferentes mediadores de la inflamación.

4.1 Radicales libres de oxígeno

Los radicales libres de oxígeno son moléculas que contienen uno o más electrones desapareados en su orbital externo y se caracterizan por su corta vida media, en relación con su alta reactividad. Las células fagocíticas, neutrófilos y macrófagos, poseen en sus membranas un complejo sistema de oxidasas que se activan. Básicamente, el complejo de la NADPH oxidasa es un sistema enzimático especializado en el transporte de electrones, que al activarse da lugar a un estallido respiratorio con un incremento importante en el consumo de oxígeno celular, activación del shunt hexosamonofosfato y transferencia de electrones al oxígeno molecular. Esta reacción da lugar inicialmente al anión superóxido, y posteriores reacciones enzimáticas generan otras especies químicas conocidas en su conjunto como RLO. Estos radicales, poseen un número impar de electrones en su orbital, pudiendo actuar como oxidantes o reductores. Habitualmente gran parte del oxígeno molecular utilizado en la respiración celular es reducido directamente a agua tras la incorporación de cuatro electrones vía citocromo oxidasa de las mitocondrias, y sólo una pequeña fracción del oxígeno toma un electrón, originándose el anión superóxido. Este anión es convertido en peróxido de hidrógeno por acción de la enzima superóxido dismutasa, con mayor capacidad oxidante. En cambio, en los neutrófilos, la mayor capacidad bactericida está relacionada con la formación de ácido hipocloroso, por acción de la mieloperoxidasa sobre el peróxido de hidrógeno, y a su vez con el nitrógeno y las cloraminas.

El anión superóxido y el peróxido de hidrógeno forman el radical hidroxilo, sin lugar a dudas el más potente agente oxidante, que reacciona con todas las moléculas con las que entra en contacto. Esta reacción llamada de Haber-Weiss, que se realiza a través del hierro y cobre intracelular, se favorece

en presencia de pH ácido y en presencia de hierro libre liberado por ejemplo por transferrina y ferritina en focos inflamatorios e hipóxicos.

Normalmente todas estas reacciones que ocurren durante el metabolismo normal del oxígeno, son controladas por los llamados sistemas antioxidantes que incluyen enzimas para neutralizar y eliminar estos productos tóxicos, y moléculas secuestradoras de RLO (scavengers) que reaccionan con estas formas reactivas para producir metabolitos menos tóxicos⁸⁶. El prototipo de estas enzimas antioxidantes es la superóxido dismutasa, una metaloproteína que neutraliza el anión superóxido transformándolo en peróxido de hidrógeno, al igual que dentro de las catalasas intracelulares, el glutatión peroxidasa es capaz de degradar el peróxido de hidrógeno a agua. Entre los agentes que secuestran RLO, destacan la vitamina E, los betacarotenos, la vitamina C y los monosacáridos.

Los RLO intervienen en las lesiones tanto celulares como de la matriz extracelular⁸⁷ aunque los mecanismos íntimos son menos conocidos⁸⁸. Las acciones tóxicas sobre los lípidos tienen una doble vertiente: por un lado peroxidación de los fosfolípidos de la membrana plasmáticas y de las organelas intracelulares produciendo la lesión de la célula, y por otro lado, los productos químicos finales pueden difundir al exterior de la célula y provocar edema, alterar la permeabilidad endotelial y generar sustancias quimiotácticas. Los RLO también actúan rompiendo el equilibrio entre sistemas proteasas-antiproteasas y producir lesiones en los ácidos nucleicos por hidroxilación de bases nitrogenadas y rotura de las hebras de DNA.

4.2 Mediadores lipídicos

La oxigenación del ácido araquidónico (AA), un ácido graso polinsaturado que abunda en prácticamente todos los tejidos, produce un gran número de mediadores biológicos que regulan tanto funciones fisiológicas como múltiples eventos de la inflamación.⁸⁹ El AA es liberado de los fosfolípidos de membrana, por la acción de fosfolipasas, presentes en leucocitos, plaquetas y otros tipos celulares, que se activan en respuesta a estímulos específicos. Las dos principales fosfolipasas responsables de la mayor parte del AA hidrolizado son la Fosfolipasa A2 que produce AA y

lisofosfolipidos, y la fosfolipasa C que produce diacilglicerol, a partir del cual las lipasas liberan AA y otros ácidos grasos. Una vez libre, el AA es convertido por la vía metabólica de la ciclooxigenasa (COX) en diversas prostaglandinas (PG) y Tromboxanos (TX), y a través de la lipooxigenasa es metabolizado a ácidos hidroxi-eicosatetranoicos (HETES) y posteriormente a LT (leucotrieños) Dependiendo de las isomerasas presentes en cada tejido se producirán diferentes mediadores lipídicos finales, pero mientras las COX están presentes en prácticamente todas las células nucleadas del organismo, la 5-lipoxigenasa, que inicia la vía metabólica más importante para la producción de LT, sólo se expresa en neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, células cebadas y basófilos.

En los últimos años, dos isoformas de la COX, constitutiva e inducible, han acaparado especial atención, por su importancia en el proceso inflamatorio. La forma constitutiva (COX-1) está presente en tejidos como el estómago, el intestino o el riñón, donde la producción de PG juega un papel protector para mantener procesos fisiológicos. En los procesos inflamatorios, la forma inducible de la COX (COX-2) se expresa en múltiples tipos celulares incluyendo fibroblastos y macrófagos⁹⁰. La distribución tisular de esta isoforma en comparación con la constitutiva, y su actividad en relación con estímulos inflamatorios o agentes antiinflamatorios, sugiere que esta enzima es la responsable de la síntesis de grandes cantidades de PG en los tejidos inflamados^{90, 91}.

4.2.1 Prostaglandinas y tromboxanos.

Las COX catalizan la incorporación del oxígeno molecular al AA para formar inicialmente una PG endoperóxidasa intermedia G2, que se transforma en un segundo metabolito, endoperóxido PGH₂, a través del cual las isomerasas dan lugar a diferentes PG o TX. Estos productos no se almacenan en las células, sino que son rápidamente sintetizados en respuesta a múltiples estímulos como hormonas, citoquinas, factores de crecimiento, toxinas y estímulos mecánicos además del daño tisular. Una vez liberados, las PG y los TX son rápidamente degradados, por lo que algunos compuestos como PGI₂ y el TXA₂ son altamente inestables y su vida media en sangre en condiciones

fisiológicas es de segundos. Su escasa vida media explica que actúen localmente y en periodos de tiempo recortados.

Las dos PG la PGE2 y la PGI2 poseen actividad vasodilatadora, tienen efectos antiinflamatorios inhibiendo la proliferación de células B, la activación de células T y la liberación de distintos mediadores. La PGE2 es pirógena y aumenta la susceptibilidad al dolor. Los últimos estudios sugieren su intervención en la modulación de la respuesta inmune por la inhibición de la síntesis de IL-1 y TNF- α , citotoxicidad específica de células T, y actividad de las células NK⁹². La interleuquina 4 inhibe la IL-1, IL-6, IL-8 y la PGE2 por la inhibición de RNA mensajero de la COX-2.

La otra familia del AA son los leucotrienos. Las lipooxigenasas catalizan la incorporación de oxígeno molecular a las uniones dobles específicas de ácidos grasos poliinsaturados, fundamentalmente AA. La vía metabólica más importante la cataliza la 5-lipoxigenasa para formar 5-hidroperoxieicosatetranoico (5-HPETE) y posteriormente LTA4. Este intermediario hidroxiperoxi puede dar lugar por otras reacciones a LTB4 y LTC4, constituyen conjuntamente las llamadas sustancias de reacción lenta de anafilaxia. Promueven la contracción del músculo liso vascular, respiratorio e intestinal, promueven la producción de moco bronquial y causan vasoconstricción con aumento de la permeabilidad vascular. Este es un producto sintetizado por una gran variedad celular de neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos B. Los leucotrienos poseen gran variedad de actividades proinflamatorias sobre los neutrófilos principalmente, estimulando la degranulación, la potenciación de su adhesión a células endoteliales, estimula la producción de radicales libres de oxígeno, la estimulación de su agregación y quimiotaxis entre otras. Además juega un importante papel en la respuesta inmune incrementando la secreción de citoquinas IL-1, IL-2, IFN- γ , por las células T y la IL-6⁹².

La regulación de la síntesis de eicosanoides esta influenciada por el daño tisular, la fagocitosis, bradicininas, trombina, el ión calcio, IgE de los mastocitos, factores de crecimiento, IL-1, TNF- α y PAF. Su regulación es muy importante para limitar la producción de mediadores lipídicos y de sus intermediarios. Los glucocorticoides son potentes inhibidores tanto de la

síntesis de PG como de LT, pero sus mecanismos de acción parece ligado al bloqueo de la liberación de AA, mediante la síntesis de unas proteínas, denominadas lipocortinas, que inhiben la hidrólisis del AA de los fosfolípidos. Sin embargo, los fármacos mejor conocidos por su inhibición de la síntesis de PG son los antiinflamatorios no esteroideos, pero su toxicidad limita con frecuencia el uso terapéutico. El descubrimiento de las dos isoformas de la ciclooxigenasa COX-1 y COX-2, ha puesto en marcha un ingente esfuerzo de investigación para conseguir fármacos que, mediante la inhibición preferencial de la forma inducible en tejidos inflamados, respeten la producción de PG en los órganos donde se requieren para la homeostasis⁹³⁻⁹⁷.

4.2.2 Factor activador de plaquetas

El PAF agrupa un conjunto de fosfolípidos análogos de la fosfatidilcolina, almacenados en forma de precursores en las membranas celulares. Son producidos por células endoteliales, polimorfonucleares, macrófagos y plaquetas. Se sintetizan a través de la acción de la fosfolipasa A2, por la misma vía metabólica que el AA y sus metabolitos. Los PAF producen agregación plaquetaria, y son potentes agentes quimiotácticos para fagocitos, en los que estimulan la liberación lisosomal de enzimas de producción de RLO. Asimismo, los metabolitos reactivos del oxígeno estimulan su liberación⁹⁸ y pueden encontrarse en grandes cantidades en plasma tras la lesión tisular por isquemia y reperfusión. Incrementan la adhesión de neutrófilos al endotelio⁹⁸, y a través de la alteración de proteínas del citoesqueleto en las células endoteliales, aumentan la permeabilidad vascular, y la migración de neutrófilos al intersticio. Los efectos sistémico de los PAF incluyen broncoconstricción, hipertensión pulmonar e hipotensión sistémica.

4.3 Aminas vasoactivas y oxido nítrico

4.3.1 Histamina y serotonina.

La histamina es una amina biológicamente activa que proviene de la descarboxilación del aminoácido histidina. La única fuente de histamina en nuestra economía, aparte de las células enterocromafines de la mucosa

gástrica, proviene de las células cebadas en los tejidos, y de los basófilos en la circulación. Por lo tanto su presencia esta ligada a las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Actúa sobre dos receptores H1 y H2. Actuando sobre los receptores H2, la histamina produce vasodilatación, incrementa la permeabilidad vascular, entre otras⁹⁹. La serotonina proviene de la descarboxilación del 5-hidroxitriptofano. La mayoría se almacena en el tracto gastrointestinal y en sistema nervioso central, pero una gran cantidad esta en los gránulos densos de las plaquetas. La serotonina es vasoconstrictora y parece aumentar la respuesta de los fagocitos a agentes quimioatrayentes.

4.3.2 Oxido nítrico

El óxido nítrico (ON) es un radical libre de corta vida media, muy inestable, sintetizado a partir de la L-Arginina por la enzima óxido nítrico sintetasa (ONS)¹⁰⁰. El rápido avance en el conocimiento de sus propiedades biológicas, desarrollado en los últimos años, ha revelado sus facultades como mediador potente y extraordinariamente pleiotrópico^{100,101}. Se han identificado dos formas fundamentales de ONS. En condiciones fisiológicas normales, la forma constitutiva dependiente del calcio (ONSc) y, en condiciones de inflamación, la forma inducible, independiente del calcio (ONSi) expresándose en múltiples tipos celulares como el endotelio, las células del músculo liso vascular, macrófagos y polimorfonucleares¹⁰¹.

La enzima ONSc produce, tras su estimulación, pequeñas cantidades de ON durante cortos periodos de tiempo. Estos pequeños pulsos regulan funciones homeostáticas tan importantes como la vasodilatación a través de la relajación de la fibra lisa muscular vascular, o la inhibición de la agregación plaquetaria. La principal acción de la ONSc es la activación de la guanidil ciclasa soluble, mediante la unión directa del ON al grupo hemo de la enzima¹⁰⁰. El resultado es un aumento de los niveles de GMP cíclico en la célula diana que media, por ejemplo la relajación de la fibra lisa vascular. Sin embargo, la producción de grandes cantidades de ON, durante largos periodos de tiempo, por la activación de la forma inducible, conduce a niveles de GMP cíclico, que pueden ser tóxicos. Los niveles elevados de ON inhiben la actividad de enzimas con centros de hierro-azufre como la aconitasa, los

complejos I y II de la cadena respiratoria mitocondrial o de enzimas para la síntesis de desoxinucleótidos requeridos para la replicación del DNA¹⁰¹.

La relación con el anión superóxido es bastante distinta de la anterior ya que elimina los dos radicales¹⁰⁰. En algunas condiciones, esta interacción a priori beneficiosa, puede generar otro producto con alto poder oxidante, el anión peroxinitrito, que a su vez puede conducir al radical hidróxilo. Además de contribuir a la citotoxicidad del macrófago y neutrófilos, la formación de estos dos radicales puede producir daño tisular en situaciones como la isquemia-reperfusión o los focos inflamatorios.

Los inductores mejores conocidos de la ONSi son IFN γ , TNF- α , IL-1 β y LPS, presentes en abundancia en los focos inflamatorios¹⁰¹. El ON, generado a altos niveles, a partir de la ONSi de macrófagos y neutrófilos activados, constituye una de las más importantes moléculas efectoras citotóxicas frente a microorganismos intracelulares, células neoplásicas y daño tisular realizado en modelos experimentales, incluso inductor de la apoptosis en condrocitos del cartílago humano¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Por último, la producción de altos niveles de prostaglandinas proinflamatorias se puede aumentar en presencia de ON. Se ha postulado que este efecto del ON podría estar mediado por su capacidad de activar las ciclooxigenasas (COX)¹⁰⁵, incluida la COX inducible, muy abundante en los lugares de la inflamación. Apoyando esta hipótesis, se ha descrito en un modelo animal de inflamación aguda, que el efecto antiinflamatorio de algunos inhibidores de la ONSi se ejerce por una inhibición dual de la producción de PG y ON, además de inhibir la infiltración celular⁸⁹.

4.3.3 Los neuropéptidos

La sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y el péptido intestinal vasoactivo pertenecen a este grupo. Estos neurotransmisores actúan como mediadores de la inflamación produciendo vasodilatación, quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos, activación de neutrófilos y macrófagos, degranulación de neutrófilos y macrófagos, degranulación de mastocitos, incremento de la expresión de moléculas de adhesión y estimulación de la secreción de IL-1.

4.4 Sistema de activación de contacto

El sistema de activación por contacto define la estrecha relación entre inflamación y coagulación. Corresponde a los factores intrínsecos de la coagulación, que circulan en plasma de forma inactiva y se activan cuando el plasma se pone en contacto con superficies de carga negativa. Consta de cuatro proteínas: factor de Hageman (factor XII), precalicreina, cininógeno de alto peso molecular (CAPM) y factor XI de la coagulación, precursor de la tromboplastina plasmática. Las reacciones secundarias con el plaminógeno, factor VII de la coagulación, y con proteínas del complemento, amplifican los efectos de este sistema. El factor Hageman se activa por contacto, tras una proteólisis parcial escinde la precalicreina a calicreina y escinde el factor XI a su factor activo. La calicreina activa al plasminógeno produciendo plasmina y junto con el factor XIa, puede escindir el CAMP para liberar bradicinina. La bradicinina induce la contracción del músculo liso, produce vasodilatación e hipotensión, incrementa la permeabilidad vascular e induce hipotensión. El factor Hageman activo induce un aumento potente de la permeabilidad vascular e induce hipotensión. La calicreina actúa directamente sobre el sistema del complemento, escindiendo el péptido quimiotáctico activo C5a del componente C5. La bradicinina se inactiva rápidamente por una carboxipeptidasa que también inactiva C3a, C4a y C5a, y por una dipeptidasa similar al enzima conversor de angiotensina.

La activación del factor Hageman es también el inicio de la cascada de la coagulación que como resultado final producirá la conversión del fibrinógeno en fibrina, que esta presente en muchos tejidos inflamados. La calicreina una serín proteasa presente en los tejidos y en el plasma ha sido implicada en la quimiotaxis de los neutrófilos, en la agregación y degranulación celular. La plasmina del sistema fibrinolítico lisa los coágulos de fibrina y escinde el fibrinógeno liberando fibrinopéptidos, algunos de los cuales tiene actividad quimiotáctica. La plasmina puede activar el factor Hageman y dividir el componente C3 del complemento. Por lo tanto, existe una estrecha coordinación entre las cininas, el complemento y la coagulación en el proceso inflamatorio.

5. Citoquinas

5.1 Generalidades

Para que las células del sistema inmune actúen de modo coordinado necesitan una comunicación eficaz entre ellas. La información pasa de unas células a otras por un mecanismo yuxtacrino (interacción directa célula a célula), pero también emplean sustancias solubles que permiten la comunicación paracrina y autocrina. Los linfocitos, macrófagos y en algunos casos células endoteliales, neuronas, células gliales y otros tipos de células, secretan una diversidad de mensajeros químicos similares a las hormonas que afectan a la respuesta inmunitaria. Los mensajeros secretados por los linfocitos se conocen frecuentemente como linfocinas y los secretados por los monocitos como monocinas, posteriormente se acuñó el término de interleuquina, que engloba a los dos. Sin embargo, como también son producidas por otras células, parecen más apropiados llamarla citoquinas (factores solubles no antígeno no específico)

Este campo de la investigación está creciendo rápidamente, y la mayor parte de las citoquinas reciben inicialmente un nombre según sus acciones. Por ejemplo, factor de diferenciación de células B. Hay una convención en el sentido que una vez que se conoce la secuencia de aminoácidos de un factor en seres humanos, el nombre se cambia por el de interleuquina, así el factor de diferenciación de célula B se cambió a interleuquina 4.

Las respuestas del sistema inmune dependen del tráfico regulado de los leucocitos. La migración controlada de estas células permite su localización tanto en los microambientes específicos que controlan su diferenciación y proliferación, como en sitios donde se produce una estimulación antigénica o invasión microbiana. Este tráfico leucocitario está gobernado por las interacciones de los leucocitos con las células endoteliales y con células de los microambientes de destino, y su especificidad viene determinada por toda una secuencia de eventos en los que participan receptores de adhesión y señalizadores.

La información adquirida sobre las citoquinas ha sido gradual desde los años 50-70, cuando se describieron los interferones antivirales, los pirógenos

inductores de fiebre o los factores estimulantes de macrófagos y se purificaron algunas sustancias tales como la activadora de linfocitos T, derivada de monocitos IL-1, o la derivada de los propios linfocitos, la IL-2. Durante los años 80-90 se ha caracterizado en el ámbito molecular y se han desarrollado citoquinas monoclonales específicos que han permitido no solo purificarlas o producirlas como proteínas recombinantes, sino también cuantificarlas con gran precisión

Las citoquinas son moléculas solubles que median la comunicación entre las células de los sistemas inmunes, hematopoyética, y de otros tejidos y a pesar de ser un grupo bastante diverso de proteínas, comparten una serie de propiedades que se especifican a continuación. Son producidas de forma breve y preferentemente limitada durante la fase efectora de la inmunidad innata y específica, regulando de esta manera la respuesta inmunitaria e inflamatoria. En general, las citoquinas no se encuentran preformadas en las células que las secretan, siendo su síntesis inducida sólo ante señales extracelulares reguladoras. Muchas son producidas por diferentes tipos de células por lo que los términos linfoquina y monoquinas son cada vez menos adecuados.

Cada una puede actuar sobre muchos tipos de células o tejidos desempeñando funciones diversas características denominadas pleiotropismo y sus acciones a menudo son redundantes pues diferentes citoquinas pueden desarrollar la misma función, o bien influenciar el efecto de otras mostrando efectos sumatorios, sinérgicos o antagónicos.

Algunas citoquinas pueden inhibir la producción de otras, estableciendo de esta manera mecanismo de regulación de la respuesta inmunitaria

Las citoquinas como otras hormonas polipeptídicas, ejercen su acción uniéndose a receptores específicos de la membrana celular. La célula sobre la que actúa puede ser la misma que la produjo (acción autocrina), las células vecinas (acción paracrina), o como verdaderas hormonas en células distantes (acción endocrina): los receptores de las citoquinas tienen muy alta afinidad por los ligando, por lo cual pequeñas cantidades de ellas son suficientes para ejercer su acción.

La expresión de estos receptores sobre las células se encuentra estrechamente regulada, en ocasiones por su mismo ligando o por otras citoquinas.

La función que ejercen sobre sus células blanco suelen ser lentas, necesitando horas y requiriendo la síntesis de nuevas moléculas de RNAm y proteínas a través de un proceso de comunicación intracitoplasmática poco conocido que comienza a ser esclarecido.

5.2 Receptores de citoquinas

Los receptores de citoquinas son moléculas proteicas presentes sobre las superficie celular que posibilitan la función de las citoquinas transmitiendo señales al interior de la célula. Como ya hemos mencionado, las citoquinas presentan dos características funcionales comunes: la redundancia y el pleiotropismo. Gracias al conocimiento adquirido durante los últimos años sobre la estructura molecular de sus receptores y los complejos mecanismos de transducción de señales a través de los mismos, hoy en día fácilmente explicable el porqué de las características anteriores. Así la redundancia sería debida a que muchos receptores de citoquinas son complejos multicatenarios que, además de poseer una cadena específica de unión con el ligando comparten una misma cadena traductora de señales. Por otra parte, la diversidad funcional de las citoquinas, o pleiotropismo, podría explicarse por la activación de diferentes quinasas de tirosina y el uso de diferentes moléculas señalizadoras por la misma citoquina.

La clonación de dichos receptores ha permitido en la actualidad clasificarlos en tres familias distintas: la del receptor del factor de necrosis tumoral, la del supergen de inmunoglobulinas, y la de los factores de crecimiento hematopoyéticos; esta última además, incluye la mayoría de los receptores de citoquinas, por lo que también se la denomina superfamilia de los receptores de citoquinas.

5.3 Tipo de citoquinas

Aunque muchas citoquinas actúan regulando la división celular como factores de crecimiento, o modulando la respuesta inmunitaria e inflamatoria,

en la actualidad podemos distinguir 4 tipos de citoquinas dependiendo de la función que desempeñan, y a pesar de que alguna de ellas puede tener funciones en más de un grupo:

1. Mediadores de la inmunidad natural, producidas por las células fagocitarias ante agentes infecciosos.
2. Reguladores de la activación, crecimiento y diferenciación de linfocitos, secretadas por linfocitos T en respuesta a su antígeno específico.
3. Activadora de células inflamatorias inespecíficas, igualmente generadas por la activación antígeno específica del linfocito T para estimular la inmunidad inespecífica.
4. Estimulación de crecimiento y diferenciación de células hematopoyéticas producidas por linfocitos estimulados y otros tipos de células.

5.3.1 Mediadores de la inmunidad natural, producidas por las células fagocitarias ante agentes infecciosos

Las citoquinas mediadoras de la inmunidad natural son moléculas normalmente producidas por fagocitos mononucleares que median la respuesta inmune contra virus, así como el inicio de la respuesta inflamatoria que protege contra las infecciones bacterianas.

En este apartado se incluyen los interferones de tipo I (IFN- α , IFN- β), el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y diversas interleuquinas.

5.3.1.1 Interferón

El interferón son un amplio grupo de proteínas caracterizadas por tener una potente acción antiviral y antineoplásica, así como su efecto regulador de las células del sistema inmune. Se distinguen tres grupos distintos de interferones. La familia de del IFN- α esta constituido por unas 14 proteínas que mantienen una elevada homología entre sí, siendo producidas por un amplio grupo de células que incluyen macrófagos y linfocitos B. El IFN- β mantiene una cierta homología con el grupo anterior (alrededor del 30%) y es producido por fibroblastos y células epiteliales. Los IFN- α y β actúan sobre un mismo tipo de receptor y son designados como IFN de tipo I. El IFN- γ únicamente tienen una homología del 10% con el IFN de tipo I, actuando sobre un receptor distinto. El

IFN tipo I su acción biológica más importante va encaminada a posibilitar la erradicación de las infecciones virales, ejerciendo los siguientes efectos: inhibir la replicación viral induciendo la producción en la célula infectada de una serie de enzimas que interfieren con la replicación del virus, en inhibir la proliferación celular por un mecanismo relacionado. Por otro lado, incrementa la capacidad de las células killer (NK) para lisar células infectadas, que junto a la regulación positiva inducida en la expresión de moléculas de HLA de tipo-I presentadoras de antígenos virales, facilita la actividad de los linfocitos T citotóxicos (CTL) y la eliminación de la infección¹⁰⁶.

5.3.1.2 Factor de necrosis tumoral- α y

El TNF- α es una proteína de unos 45-51 kDa que es producida fundamentalmente por monocitos, macrófagos y linfocitos. Su liberación es bastante rápida, alcanzando su máximo después de una hora de la inyección de LPS, debido a la existencia preformada de un precursor de 26 kDa. El TNF- α ejerce un efecto antitumoral a través de un doble mecanismo que incluye la inhibición de la angiogénesis, que produce la necrosis hemorrágica del tumor, y el aumento de la respuesta inmunitaria antitumoral, acción en la que actúa sinérgicamente con el IFN- γ . El IFN- γ se ha comprobado que potencia las acciones biológicas del TNF- α , de esta manera, ya que los linfocitos T activados pueden producir ambas citoquinas, se favorecen las acciones locales del TNF- α , sin requerir grandes concentraciones que pudieran causar toxicidad sistémica¹⁰⁷. El TNF- α actúa como mediador en el desarrollo del shock séptico¹⁰⁸. Así, la administración de dosis elevadas de esta citoquina en animales de experimentación causa una serie de cambios metabólicos semejantes al shock séptico. Probablemente debido a que el TNF- α es sintetizado en respuesta al componente mayoritario de su membrana, el lipopolisacárido (LPS) estos cambios se previenen mediante la administración de anticuerpos anti-TNF- α ¹⁰⁹. El TNF- α también es llamado caquectina dado que interviene como mediador en la caquexia, estado catabólico asociado a las enfermedades crónicas y que cursa con pérdida de peso, anorexia y anemia. El TNF- α ejerce su función a través de dos receptores, de 55 kDa (TNF-R-I) y de 75 kDa (TNF-R-II), que también utiliza el TNF- α ¹¹⁰. La diferente actividad del

TNF- depende de la concentración a la que se encuentra, así a bajas concentraciones (menores a 10^{-9} M), estimula la capacidad adhesiva de las células del endotelio vascular y de los leucocitos, favoreciendo la acumulación de éstos en el lugar de inflamación, a la vez que estimula su capacidad de lisar microbios. Igualmente favorece la lucha contra infecciones virales induciendo un aumento en la expresión de moléculas de HLA clase-I. Estimula la síntesis de IL-1, IL-6 y TNF- por fagocitos mononucleares y de factores activadores de colonias por células del endotelio vascular. Por otro lado, TNF- funciona como coestimulador de linfocitos T, y colabora con los linfocitos B en la síntesis de inmunoglobulinas (Igs) De esta manera TNF- es un mediador tanto de la inmunidad natural como de la adquirida, uniendo con ello la respuesta inflamatoria con la respuesta inmunitaria específica.

Factor de Necrosis Tumoral- β (TNF- β), llamada linfotóxina es producida fundamentalmente por linfocitos Th1 activados. Es una glicoproteína de unos 25 kDa con una homología con respecto al TNF- α de alrededor del 30%. Esta citoquina es secretada por los linfocitos activados, destacando por su actividad citotóxica sobre algunos tipos tumorales. Esta citoquina a altas concentraciones, como el TNF- α , puede pasar a la circulación y actuar de forma endocrina, sumando a los efectos anteriores su actividad como pirógeno endógeno, inductor de proteínas de fase aguda, activador de la coagulación, supresor de la médula ósea, alteraciones metabólicas o incluso a mayores concentraciones inductor de hipotensión y trombosis intravascular^{2,108,111}.

5.3.1.3 Interleuquina-1

IL-1 es un polipéptido de unos 15-20 kDa siendo la secuencia genética publicada en 1984^{112,113} Los macrófagos activados son la principal fuente fisiológica de IL-1. Esta citoquina destaca por su capacidad proinflamatoria destacando dos formas, denominadas IL-1 α e IL-1 β , con una homología de apenas el 26% y que derivan de una proteína precursora (pro-IL-1 α y pro-IL-1 β) Ambas citoquinas actúan sobre un mismo receptor, por el que también compete el antagonista del receptor de la IL-1(IL-1ra), sustancia que va a impedir la actuación de la IL-1. Se han descubierto dos receptores para IL-1, el de tipo I con dominios semejantes al de las inmunoglobulinas se expresa sobre

linfocitos T, hepatocitos y otras células. Este receptor, tras unirse con su ligando es internalizado, apareciendo en el compartimiento nuclear después de varias horas, donde se cree que regula la transcripción génica. El de tipo II es igualmente un miembro de la familia de las Igs que se expresa fundamentalmente en linfocitos B, y al contrario que el de tipo I, es raramente internalizado tras su unión con IL-1. Tras la unión a sus receptores, la IL-1 induce la activación de la adenilato ciclasa, aumentando la concentración de AMP cíclico, y activando la proteína quinasa A. En muchos casos IL-1 causa síntesis de enzimas que producen prostaglandinas, quienes en último término median algunas de las acciones de la IL-1 tales como la fiebre.

La IL-1 actúa principalmente en el ámbito intracelular, no hallándose en la circulación general excepto en casos de patología severa. En cambio, la IL-1 es la forma predominante en el espacio extracelular.

Cuando la IL-1 se secreta localmente a bajas concentraciones, su función es principalmente inmunoreguladora. De esta manera, funciona como activador policlonal del crecimiento y diferenciación de linfocitos T y B, proporcionando con ello un mecanismo por el cual se potencia la inmunidad específica a través de la activación de los fagocitos mononucleares. Así mismo, actúa sobre otros fagocitos induciéndoles a producir IL-6, IL-8 y más IL-1 potenciando aún más la respuesta inmunitaria inespecífica. Si se secreta en grandes cantidades, puede pasar al torrente circulatorio y actuar de forma endocrina, ejerciendo efectos semejantes a los del TNF- α : fiebre, inducción de proteínas de fase aguda (PFA) y aumento del metabolismo (caquexia)^{114,115}. En experimentación animal, así como en algunos ensayos clínicos, la inyección intravenosa de 10-100 ng/kg de IL-1 induce fiebre, hipotensión, neutrofilia, elevación de los niveles plasmáticos de los factores estimulantes de colonias, síntesis de IL-6, hipozincaemia, hipoferremia, aumento de las PFA, anorexia y otros efectos¹¹⁶⁻¹¹⁹.

Se han descrito diferentes sustancias que inhiben específicamente las acciones de la IL-1 en pacientes y voluntarios inyectados con LPS, así como en otras patologías, o bien en cultivos in vitro, que han sido denominadas antagonistas de la IL-1. En algunos ensayos clínicos parecen proteger de la muerte tras la inducción del shock séptico por LPS^{114, 115, 120-122}.

5.3.1.4. interleuquina-6 (IL-6)

La IL-6 es una interleuquina de unos 26 kDa sintetizada en respuesta a IL-1 o TNF- por fagocitos mononucleares, células del endotelio vascular, fibroblastos, etc.. Ejerce su actividad biológica a través de un receptor de membrana compuesto por dos subunidades denominadas receptor de la IL-6 (gp80) y gp130, que actúa como señal transductora. Ambos receptores se solubilizan una vez se han unido a la IL-6, pero mientras que el receptor soluble de la IL-6 es un agonista de la IL-6, el gp 130 soluble antagoniza la acción de la IL-6¹¹⁵.

IL-6 es una molécula de acción pleiotrópica, con muchas de sus acciones sistémicas semejantes a las de IL-1 y TNF- . Durante la infección de gérmenes gramnegativos puede llegar a ser detectada en la circulación, pero se cree que es indirectamente liberada por la acción de la IL-1 y el TNF- , y no directamente por lipopolisacárido. En realidad se cree que la aparente función de dichas citoquinas se debe a la inducción local de IL4. De esta manera, IL-6 estimula a los hepatocitos para que produzcan varias proteínas plasmáticas como el fibrinógeno, complementando con ello la respuesta de fase aguda iniciada por la IL-1 y el TNF- . La IL-6 es uno de los factores fundamentales en la activación del linfocito B durante su proceso de maduración hasta célula plasmática. Igualmente, puede coestimular linfocitos T y timocitos, promoviendo la síntesis de IL-2. Con todo, se puede decir que IL-6 está implicada en la regulación de la respuesta inflamatoria y juega un papel crucial durante la regulación de la respuesta inmunitaria, participando en la producción de anticuerpos¹²³.

5.3.1.5 Interleuquina-8 (IL-8)

Pertenece a una amplia familia de citoquinas con pesos moleculares entre 8 y 10 kDa, secretadas por linfocitos o fagocitos mononucleares activados, células endoteliales o epiteliales, fibroblastos o plaquetas, que median inflamación estimulando a leucocitos. IL-8 se produce mayoritariamente por fagocitos estimulados con lipopolisacárido o citoquinas como el TNF- o la IL-1, y actúa como factor quimiotáctico de neutrófilos, eosinófilos, basófilos y linfocitos.

5.3.2 Citoquinas reguladoras de la activación, crecimiento y diferenciación de linfocitos T

Las citoquinas producidas por linfocitos T, sobre todo aquellas secretadas por los linfocitos colaboradores CD4+ tras su activación por antígeno, son las encargadas de orquestar toda la respuesta inmunitaria adaptativa, colaborando no sólo con los linfocitos B para generar la respuesta humoral, sino también con otros linfocitos T mediadores de las respuestas citotóxicas específicas, o inductores de la respuesta de hipersensibilidad retardada. Aunque estos linfocitos secretan gran parte de las citoquinas hoy conocidas, en este apartado sólo estudiaremos las que tienen verdadera relevancia en el desarrollo de la respuesta inmunitaria específica.

5.3.2.1 Interleuquina-2 (IL-2)

La IL-2, originalmente descrita como "factor de crecimiento de los linfocitos T", es una glicoproteína de 14-16 kDa, se codifica por un solo gen localizado en el cromosoma 4, producida principalmente por los linfocitos T activados, formando parte de la respuesta de tipo Th1. Actúa promoviendo la proliferación de células T (mediando en la respuesta celular y humoral)¹²⁴⁻¹²⁸. Su acción la realiza a través de un receptor de membrana constituido por tres subunidades α , β y γ ^{129,130}. En las células T activadas, las cadenas α y β interaccionan para formar un pseudocomplejo de alta afinidad capaz de unir IL-2, posteriormente se une la cadena γ , constituyendo el receptor de alta afinidad para la IL-2, que es el desencadenante de la activación y en último término de la proliferación de la célula^{126,131}. Este receptor se induce en linfocitos T activados por la presencia de la propia IL-2, que de esta manera autorregula su proliferación^{127,132-135}.

Tras la activación del linfocito se libera al suero, en forma de receptor soluble, la subunidad α o p55^{136,137}. En el individuo sano existen ciertos niveles del receptor soluble de la IL-2, mientras que niveles superiores a los normales pueden ser observados en numerosas enfermedades como consecuencia de una excesiva activación linfocitaria. Así tenemos que el receptor soluble de la IL-2 (sIL-2r) son fragmentos liberados desde la membrana celular de los linfocitos T activados por la presencia de la propia IL-2, autorregulando de esta

manera su proliferación¹³⁸⁻¹⁴¹. Aprovechando esta propiedad de la IL2, se han desarrollado sistemas de inmunosupresión de linfocitos T, bloqueando la síntesis de esta, caso de la ciclosporina o el FK506, que han potenciado en gran medida el trasplante de órganos.

5.3.2.2 Interleuquina 4(IL-4) y la interleuquina 13(IL-13)

Glicoproteína de unos 18-20 kDa, fue inicialmente denominado factor estimulante de linfocitos B-1, por jugar un papel importante en el crecimiento y diferenciación de los linfocitos B, interviene en la inducción de las células Th2. La IL-4, junto con la IL-13, son las únicas citoquinas conocidas capaces de inducir el cambio para la producción de IgE, y favorece la síntesis de IgG1. La IL-13 polariza la diferenciación de linfocitos Th0 hacia linfocitos Th2 productores de IL4. La IL-13 comparte con la IL-4 inhibe la síntesis tanto de interleuquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8), como de IL-10, IL-12, GM-CSF, G-CSF. Con todo ello, regulando negativamente la capacidad citotóxica e inflamatoria de los fagocitos, y suprimiendo la síntesis de IL-12¹⁴²⁻¹⁴⁶.

5.3.2.3 Interleuquina10 (IL-10)

La IL-10 es una proteína de 20 kDa. Producida por los linfocitos T de tipo Th2 y con capacidad de inhibir la síntesis de IL-2 e IFN- γ por los linfocitos Así, bloqueando la vía Th1, se favorece el desarrollo de la vía Th2, jugando un papel importante en la síntesis de IgE y, por lo tanto, en la respuesta contra parásitos y alérgenos. Por otro lado, ha sido descrita como una citoquina con capacidad antiinflamatoria, pudiendo inhibir la síntesis de IL-1, IL-6 y TNF- α por parte de los macrófagos. Se ha descubierto que el virus de EpsteinBarr codifica en su genoma un producto muy semejante a la IL-10 humana con igual actividad biológica^{147,148}.

5.3.2.4 Interleuquina 12 (IL-12)

La IL-12, originalmente denominada "factor estimulador de células NK o factor de maduración de los linfocitos citotóxicos", es un heterodímero de 70 kDa compuesto de dos cadenas covalentemente unidas, p40 y p35, que no tienen actividad biológica por separado. La función inmunomoduladora de la IL-

12 consiste en aumentar la actividad lítica inespecífica de las células NK y LAK, actuar como factor de crecimiento de células T y NK activadas, inducir la producción de grandes cantidades de IFN- γ por células T y NK en reposo o activadas, y promover la diferenciación de precursores citotóxicos primados y CTL aloespecíficos^{149,150}.

5.3.2.5 Otras interleuquinas

La interleuquina-15 (IL-15) es una glicoproteína de 14-15 kDa, citoquina expresada en tejidos no linfoides, muestra una actividad biológica en parte semejante a la IL-2 con la capacidad de unirse al complejo formado por la cadena γ y δ del IL-2r¹⁵¹, Interleuquina 16 (IL-16) es una citoquina con función inmunomoduladora y proinflamatoria de 13.5 kDa inicialmente descrita como factor quimioatrayente de linfocitos, por su capacidad quimiotáctica y activadora tanto de linfocitos CD4+ activados como en reposo. Es secretada por células CD8+ activadas. Se une a las células T a través del receptor para CD4, produciendo la inducción de quimiotaxis y la expresión del receptor de IL-2 y HLA-DR¹⁵². Interleuquina 17 (IL 17) es una glicoproteína de 155 aminoácidos producidas por células T CD4+ estimuladas. Aumenta la expresión de ICAM-1 en fibroblastos y es capaz de estimular la secreción de IL-6, IL-8 y G-CSF. Tumor growthfactor (TGF- β) debe su nombre a que fue descubierto como un factor derivado de algunos tumores con capacidad de inducir proliferación de células normales que se denominó factor de crecimiento tumoral. El TGF- β es una citoquina multifuncional homodimérica de 25 kDa secretada por linfocitos T, fagocitos mononucleares activados y células NK, que juega un papel importante en la regulación de la respuesta inmunológica e inflamatoria. El TGF- β ejerce un potente efecto inhibitor del crecimiento y diferenciación de linfocitos T, además de inducir la síntesis por linfocitos CD8+ de sustancias supresoras de la producción de anticuerpos (especialmente IgG)¹⁵³.

5.3.3 Citoquinas estimuladoras de la actividad de las células inflamatorias

En este grupo englobamos citoquinas derivadas principalmente de linfocitos T activados por su antígeno específico, que desempeñan un papel fundamental en la activación de la función de células efectoras de la inmunidad

inespecífica, mediando con ello la fase efectora de la respuesta inmunitaria celular

5.3.3.1 Interferon- γ

El Interferon- γ (IFN- γ), también conocido como de tipo II, es producido por los linfocitos T activados y por las células NK. Es una glicoproteína homodimérica, presentando un potente efecto agonista en la activación de macrófagos, en la citotoxicidad de las células NK y en la expresión de los antígenos HLA de clase I y II aumentando la actividad citolítica de células LAK y células T citotóxicas, incrementando la expresión de la subunidad α (p55) del receptor para la IL-2¹⁰⁶.

5.3.3.2 Interleuquina 5 (IL-5)

Es una glicoproteína de 40000-45000 Da, producida por linfocitos T activados del subtipo Th2. Actúa como factor estimulador de la activación, crecimiento y diferenciación de los linfocitos B, siendo igualmente el principal factor regulador de la eosinofilia¹⁵⁴.

5.3.4 Citoquinas estimuladoras de la hematopoyesis

Muchas de las citoquinas que se generan durante las respuestas inmune e inflamatoria, tienen un potente efecto estimulador del crecimiento y diferenciación de los progenitores de médula ósea (CSF, colony stimulatory factor), permitiendo de esta manera renovar las células consumidas en dichas respuestas.

5.3.4.1 Interleuquina 3 (IL-3)

Conocida como "factor estimulador de colonias de multilínea", es una proteína de 20 a 26 kDa secretada por linfocitos T CD4+ que actúa sobre los progenitores más inmaduros de la médula ósea, promoviendo su expansión y diferenciación hacia células más maduras. También es un factor de crecimiento para linfocitos B. Su receptor es una glicoproteína de 140 kDa con capacidad para transmitir señales intracitoplasmáticas¹⁵⁵.

5.3.4.2 Otras interleuquinas

La interleuquina 7, la interleuquina 9, la interleuquina 11 y la interleuquina 14 actúan estimulando el crecimiento celular en diferentes fases¹⁵⁵.

5.4 Citoquinas y cirugía

Durante la intervención quirúrgica se va a producir una serie de cambios en respuesta a la agresión quirúrgica y al nuevo injerto, tanto localmente como sistemáticamente en respuesta del huésped. Como hemos dicho las citoquinas son liberadas como mediadores de la respuesta inmune y respuesta de fase aguda habiendo un equilibrio necesario entre las citoquinas inflamatorias^{1,2} y anti-inflamatorias^{3-7,156}.

Entre las primera citoquina en ser liberadas son el TNF- y la IL-1 , siendo su acción local en las lesiones de grado medio y solamente son detectables después de una agresión mayor o cuando existen complicaciones postoperatorias¹⁵⁷. Aunque los niveles de IL-1 solo aumentan en cirugía mayor o en complicaciones, siempre aparece una elevación del IL-1ra incluso en intervenciones menores no complicadas con un pico a las 3-8 horas después del estímulo, regresando a valores indetectables a las 24 horas¹⁵⁸. La principal citoquina en liberarse a la circulación sistémica es la IL-6, aumentando a nivel sistémico en procesos menores¹⁵⁹. Siendo la magnitud de la respuesta en función de la gravedad de la intervención¹⁵⁹. Los niveles empiezan a elevarse a la hora con un pico entre las 3-12 horas para volver a niveles normales a la semana.

Otro aspecto importante es la tendencia de las citoquinas a presentar un predominio en el área afectada en relación a la globalidad. Sakamoto demostró aumento de la IL-6 en el líquido torácico después de una toracotomía. Al igual, Sakamoto destacó una de diversas citoquinas en el líquido peritoneal en relación a los niveles sistémicos superior a 100 veces después de la realización de cirugía abdominal^{160,161}.

Entre la citoquinas proinflamatorias existe un sistema de autorregulación donde el TNF- y la IL-1 , junto con la dexametasona regulan al alza la gp130

(retroalimentación positiva), y IL-6 inhibe al TNF- y a la IL-1 (retroalimentación negativa)¹⁶²⁻¹⁶⁵.

A parte del sistema de autorregulación entre las citoquinas proinflamatorias, es preciso un correcto nivel entre las citoquinas para la correcta regeneración hepática. Sabemos que la IL-1 y el TNF- no solo regula la destrucción hepática^{120,166}, también permite una actividad antiviral¹⁶⁷⁻¹⁶⁹, estimula la síntesis de las proteínas de fase aguda¹⁷⁰. Ha sido descrito la IL-1 como un estimulador del crecimiento del hepatocito y también como un potente inhibidor de los hepatocitos en función de la concentración¹⁷¹⁻¹⁷⁴. En resumen, para producirse un correcto estímulo se precisa una correcta relación con el factor de crecimiento hepático, que regula la regeneración del hepatocito¹⁷⁵.

Aparte de las citoquinas proinflamatorias que se producen durante el periodo quirúrgico encontramos el sIL-2r. sIL-2r es considerado un marcador de la activación células T¹⁷⁶. Es importante para la valoración de la activación de enfermedades inmunológicas, tumorales, virales e incluso se ha relacionado para poder interpretar el estado inmunológico en el postoperatorio. Durante este periodo se produce un estado de inmunosupresión ampliamente documentado^{177, 178}. Muchos autores han documentado la depresión de la IL-2 como uno de los principales mecanismos de la inmunosupresión, siendo su declive directamente proporcional a la intensidad de la intervención^{179 180}. Akiyoshi demostró que la producción in vitro de IL-2 secundario al estímulo de los linfocitos por phitohemaglutinina esta disminuida después de intervenciones mayores o intermedias, pero no en menores¹⁸¹. Estos datos son congruentes con la disminución de síntesis de IL-2 en pacientes después de un trauma mayor¹⁸², al igual que Li que demostró una disminución de IL-2 y su receptor después de colecistectomias¹⁸³. Los cambios de la concentración de sIL-2r como medida de activación de los linfocitos ha sido medido por otros autores¹⁷⁶. Brivio postula que la elevación de la sIL-2r 7 días después de la intervención es causa de inmunosupresión al unirse con la IL-2¹⁸⁴.

5.5 Citoquinas y cirrosis

Inicialmente se produce una agresión en las fases iniciales secundario a virus, etanol y toxinas. Conforme se produce el agravamiento de la hepatopatía se añade una endotoxemia procedente del intestino. La traslocación bacteriana procedente de la luz intestinal induce una producción sistemática de TNF- y otras citoquinas proinflamatorias. Las concentraciones de TNF- y varias citoquinas inducidas por el TNF- tales como la interleuquina 1, IL-6, y IL-8 se elevan secundariamente a la esteatohepatitis, declinando durante la recuperación. Todo ello indica que la endotoxinas derivadas del intestino y las citoquinas derivadas de ellas tienen un papel importante en la esteatohepatitis¹⁸⁵. De hecho en los pacientes con cirrosis se observa una progresiva correlación entre los niveles de TNF-, IL-6, endotoxina en relación a la severidad de la disfunción hepática(Child-Pugh)¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

Por otro lado el TNF- esta envuelta en la patogénesis de la cirrosis al ser un factor fibrogenético que estimula las células estrelladas y la expresión de los factores envueltos en la fibrosis.

Ya hemos observado, que la sIL-2r, como parámetro de activación linfocítica, asocia elevados niveles en pacientes con cirrosis, independientemente de la etiología. Así, las citoquinas han sido estudiadas extensamente en relación a la enfermedad hepática y procesos víricos¹⁸⁹⁻¹⁹².

5.6 Citoquinas y anestesia

La activación de la cascada de las citoquinas, en respuesta a la agresión quirúrgica, consiste en una compleja red pudiéndose modificar dependiendo de la técnica anestésica^{193,194}. Dosis analgésicas de morfina pueden suprimir algún componente de la respuesta inmune¹⁹⁵.

La anestesia estándar tiene poco o ningún efecto en la respuesta metabólica¹⁹⁶, aunque el uso de altas dosis de opiáceos durante la cirugía atenúa la respuesta neuroendocrina en el intraoperatorio, no teniendo efecto en el postoperatorio¹⁹⁷. La anestesia epidural disminuye la respuesta neuroendocrina, la hiperglucemia y la respuesta catabólica a la cirugía¹⁹⁸, pero no influencia ni las citoquinas ni las proteínas de fase aguda¹⁹⁹. El efecto del

bloqueo metabólico es efectivo si empieza antes de la incisión quirúrgica y alcanza un nivel anestésico alto^{200,201}. Los opioides epidurales no tienen efecto en la respuesta neuroendocrina probablemente debido al fallo del bloqueo del sistema simpático y su insignificante efecto en las fibras rápidas.

5.7 Citoquinas, anti-H2 esteroides y antiinflamatorios

Se sabe que los inhibidores de la ciclooxigenasa^{202,203}, los antagonistas de los receptores H2^{204,205} y la transfusión sanguínea²⁰⁶ producen alteración de la producción de IL-2.

Las características antiinflamatorias son conocidas por parte de los corticoides, así a altas dosis (250 mg de metilprednisolona) dado preoperatoriamente en el bypass coronario disminuye la producción de la IL-6, IL-8 y TNF- los cuales han sido relacionados con causar lesión miocárdica²⁰⁷.

El ibuprofeno es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa inhibiendo alguno de los efectos de la IL-6, el TNF- y la IL-1^{112,114}. Así el ibuprofeno ha sido relacionado con la disminución de la temperatura en pacientes quemados²⁰⁸, incluso disminuye el nivel de proteínas de fase aguda en la artritis reumatoide

5.8 Citoquinas y cambios hemodinámicos en pacientes cirróticos

La cirrosis hepática con hipertensión portal esta asociado con una circulación hiperdinámica caracterizada por una vasodilatación generalizada y aumento del gasto cardiaco y de los flujos regionales. Esta vasodilatación causa hipotensión arterial e hipovolemia relativa con activación del sistema simpático, el eje renina angiotensina aldosterona y la secreción no osmótica de vasopresina arginina²⁰⁹. Diversas sustancias vasodilatadoras han sido implicadas, entre las sustancias el ON ha sido implicado como uno de los principales mediadores del estado hiperdinámico. El ON es un potente vasodilatador envuelto en el control del tono vascular, es sintetizado en diferentes células por 3 isoformas de la ON sintetasa (ONS), dos de ellas estructurales y una inducible (iONS). Ésta última es inducida por el endotelio, músculo liso, hepatocitos, y macrófagos en respuesta a diferentes estímulos como el lipopolisacárido bacteriano y varias citoquinas¹⁰⁰. Ha sido propuesto

que la presencia de endotoxina, un hecho común en los pacientes cirróticos^{188,210-212}, induciría vía citoquinas la síntesis de ON en los vasos periféricos, explicando el estado hiperdinámico²¹³. Diferentes autores han demostrado que varias citoquinas incluyendo el TNF- α , IL-1 y la IL-6 están sistemáticamente elevadas entre los pacientes con enfermedad hepática crónica y que los nitritos y nitratos (NO₂⁻, NO₃⁻) un Índice de generación de ON, esta aumentado también en pacientes cirróticos^{210,214,215}. Además una elevada producción de ON por neutrófilos y monocitos de pacientes cirróticos ha sido observado²¹² y la inhibición de la síntesis de ON por inhibidores específicos induce una vasoconstricción local y una elevación de la presión arterial sistémica en pacientes cirróticos^{216,217}. Estudios en modelos experimentales de hipertensión portal y cirrosis sugieren un papel de TNF- α y ON en el desarrollo de los cambios hemodinámicos que caracterizan animales con hipertensión portal²¹⁸⁻²²¹.

Además de las endotoxinas varias citoquinas incluyendo el TNF- α , IL-1, y el IFN- γ han demostrado la capacidad de inducir la síntesis de iNOs en diferentes líneas celulares^{222,223}. Varios estudios experimentales con hipertensión portal han sugerido que el TNF- α juega un importante papel en las anomalías hemodinámicas observadas en estos animales^{218,219}..

La IL-6, es responsable de la producción de proteínas de fase aguda en los hepatocitos. Es directamente estimulada por la endotoxina, pero el TNF- α es también uno de los principales inductores de la síntesis de IL-6^{223,224}. Aunque IL-6 no es un inductor de iNOS²²⁵⁻²²⁷, aumenta en pacientes en función del Child¹⁸⁷, estando asociado con la presencia de ascitis y niveles bajos de PAM, mostrando significantes correlaciones con las anomalías hemodinámicas. El mecanismo por el cual la IL-6 causa vasodilatación es, probablemente, por un mecanismo independiente ON. Recientes datos sugieren que el efecto vascular solo ocurre in vivo, implicando otros mediadores vasculares²²⁸. En relación ha sido mostrado que la IL-6 es un potente inhibidor α -adrenérgico de las anillos aórticos del músculo liso en ratas^{229,230}. Este efecto es endotelio independiente y es mediado por la síntesis de prostaciclina en las células musculares lisas. Varios artículos han sugerido que las prostaciclina puede jugar un papel en el desarrollo de la vasodilatación

en el paciente cirrótico²³¹⁻²³³. Lee observó correlación entre IL-6 y las resistencias vasculares sistémicas en pacientes con cirrosis sugiriendo un papel en la vasodilatación a través de la IL-6¹⁸⁸. Los niveles de IL-6 han sido correlacionados negativamente con las resistencias vasculares sistémicas en pacientes con cirrosis¹⁸⁸. Podría ser que TNF- y la IL-6 inducen a través de la exposición de los lipopolisacáridos, una vasodilatación por inducción de ON y síntesis de prostaciclina, respectivamente, donde el efecto de la IL-6 potenciaría el efecto del TNF- .

6. Valoración y función del injerto

6.1 Generalidades

En el postoperatorio inmediato del TOH pueden surgir dos complicaciones no quirúrgicas, que se presentan con bastante frecuencia, que de no ser resueltas rápidamente, tienen consecuencias fatales: una es el rechazo agudo, y la otra la disfunción del injerto. La disfunción del hígado trasplantado ocurre generalmente tras un periodo de tiempo variable con buena función del injerto y se relaciona con causas conocidas como complicaciones vasculares, complicaciones biliares, rechazo, sepsis, etc. Cuando esta disfunción ocurre desde el momento del trasplante, sin causa alguna conocida, hablamos de disfunción primaria del injerto (DPI)²³⁴⁻²³⁶. Aunque puede ser una situación grave que conduce a la muerte del paciente si no se realiza un retrasplante, existen formas menos graves en las que el hígado mantiene una función suficiente para evitar la muerte del paciente, sin necesidad del retrasplante^{234,235,237}. Por este motivo Ploeg²³⁶ propone el término DPI para todos los hígados que funcionan mal desde el postoperatorio inmediato, independientemente que ocasione o no la muerte del paciente, y separa dos subgrupos: “ pobre función inicial del injerto” que hace referencia a los hígados que logran mantener una función suficiente para evitar la muerte del paciente y la “no función primaria del injerto” o “fallo primario del injerto”(FPI) que son los hígados que no logran mantener con vida al paciente a menos que sea retrasplantado.

En condiciones normales, durante el postoperatorio inmediato la monitorización de la evolución del injerto, se basa fundamentalmente en los siguientes hechos: 1) descenso gradual de las enzimas (transaminasas, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, etc.), NH_4^+ , lactato, bilirrubina y otros parámetros, hasta la normalización; lo que ocurre, aproximadamente, hacia la segunda semana del postoperatorio; 2) la coagulación experimenta, también, una mejoría paralela a la normalización de la bioquímica; y 3) el nivel de conciencia se mantiene normal²³⁷⁻²⁴⁰.

En condiciones normales, durante el postoperatorio inmediato existe una elevación de transaminasas y cierto grado de coagulopatía, que pasadas 24-48 horas se normalizan. Aunque no existe uniformidad en la alteración de la coagulación y las cifras de transaminasas para considerar una “pobre función” y una “no función”, en general se considera DPI cuando las transaminasas son superiores a 1000 U/L y el tiempo de protrombina superior a 20 s^{234,235,237}. El FPI se manifiesta con: 1) escasa o nula producción de bilis, que es poco viscosa, y se caracteriza por tener concentraciones reducidas de lípidos, bilirrubina y pigmentos biliares; 2) signos de necrosis masiva en los tres primeros días del postoperatorio; 3) en el suero destaca la elevación importante de las enzimas hepáticas, descenso de los niveles de factores de coagulación, aumento del cociente de cetonas e hipoglicemia; 4) disminuye considerablemente la actividad de protrombina y 5) más tardíamente, suele aparecer ictericia, síndrome hepatorrenal, acidosis metabólica, encefalopatía hepática, alteración de la conciencia y necesidad de ventilación mecánica^{235,241-246}.

La incidencia de esta entidad oscila entre un 2-23% de los casos^{238,247,248}, constituyendo una causa importante de retrasplante (10-30% de todas las causas de retrasplante)²⁴⁹, con una mortalidad elevada (entre 5-30% tras retrasplante)^{238, 250}.

La DPI tiene consecuencias en el futuro del injerto, observando: 1) La pérdida del injerto en los siguientes 3 meses fue 2.7 superior a la media, junto a una colestasis funcional caracterizado por una elevación de la bilirrubina, disminución de bilis y degeneración algodonosa y balonización centrolobular. 2) Estenosis isquémicas de la vía biliar, también puede desarrollarse después del

trasplante, y tienen relación con el tiempo de isquemia fría, posiblemente con la reoxigenación.

El estudio anatomopatológico se intercala a diversos niveles en el trasplante hepático, participando en una cadena diagnóstica que incluye el grado de viabilidad del injerto por una parte y posteriormente después de la reperfusión del injerto para conocer el estado de éste y de esta forma intentar prevenir el fracaso primario del injerto. Respecto a la repercusión en circunstancias isquémicas en el hígado donado, las necrosis centrozonales confluentes constituyen la forma más severa de lesión y su presencia contraindica la utilización del órgano. Cambios isquémicos menores tales como congestión sinusoidal centrozonal y necrosis aisladas leves, no son criterios de exclusión. Asimismo, los hígados que muestran intensa degeneración hidrópica, un cambio de preservación de causa desconocida, frecuentemente desarrollan fracaso primario. La degeneración hidrópica debe afectar difusamente a todo el parénquima, ya que cuando muestra distribución zonal, el injerto es viable.

Es importante diferenciar la DPI del rechazo agudo. Los injertos inadecuadamente preservados se manifiestan 1 o 2 días después del trasplante y anatomopatológicamente presentan una balonización hepatocelular con una ligera predominancia centrolobular, en cambio, un rechazo inmunológico se produce habitualmente a partir de la semana y anatomopatológicamente hay una inflamación portal con endotelitis y lesión ductal biliar^{243,248,251,252}. El fracaso del injerto se manifiesta con la existencia en el receptor de alteraciones severas de la coagulación, acidosis metabólica, hipoglicemia y ausencia de producción de bilis. Anatomopatológicamente estos órganos presentan intensa hemorragia en estroma portal, necrosis hemorrágicas zonales, periportales, esteatosis microvesicular y trombos biliares en canalículos centrozonales^{241,245,253}.

Después de la reperfusión se realiza una nueva biopsia realizando una escala en función del grado de conservación:

Grado 0: Buen estado

Grado I: Leucocitos portal y lobulillar

Grado II: Intermedio

Grado III: I+Necrosis centrolobulillar hemorrágica+Necrosis hepatocitaria confluyente

La colestasis funcional son diversos síndromes colestásicos secundarios a cambios de preservación que aparecen en el receptor en la primera semana del postoperatorio. Anatomopatológicamente se manifiesta por la presencia de pigmento biliar centrozonal en canalículos (“colestasis simple”) o en hepatocitos. Si asocian cambios inflamatorios agudos (edema y neutrófilos) en espacios porta, constituyen patrones de lesiones colestásicas^{254, 255}.

6.2 Variables que influyen en el desarrollo de la disfunción del injerto

La lesión de I/R es multifactorial, asociándolo a el FPI. A continuación hacemos una descripción de estos factores.

6.2.1 Donantes

6.2.1.1 Edad

Según los autores, el empleo de donantes de edad avanzada supone mayor riesgo de presentar DPI²⁵⁶⁻²⁵⁹.

6.2.1.2. Hígados marginales

Los hígados sometidos por la hipoxia, isquemia u otras alteraciones metabólicas antes del almacenamiento son llamados hígados marginales, porque hay dudas en su eficacia como injerto. Son donantes con muerte cerebral y episodios prolongados de hipotensión que precisan la administración de drogas presoras para mantener la presión sanguínea^{260,261}. En el momento de la extracción del injerto se suele basar en el aspecto macroscópico. Se ha intentado determinar mediante pruebas metabólicas la eficacia del injerto antes de la extracción, desafortunadamente no se ha encontrado ningún test. La

incapacidad de los test, como la conversión de lidocaina a monoethylglycineaxilidina (MEGX)²⁶² o acetoacetato sérico/beta-hidroxi-butirato²⁶³, antes de la extracción del injerto para predecir el grado de eficacia después del almacenamiento puede indicar que uno de los mayores factores es la reperfusión del injerto.

6.2.1.3 Esteatosis hepática

Es prevalente en el obeso y en el alcohólico, donde se da la mayor incidencia de FPI. La biopsia del injerto, antes del implante, permite clasificarlo en leve: si afecta a menos del 30% de los hepatocitos, moderada, entre el 30% y el 40%, y severa cuando es superior al 40%. Se acepta de manera unánime que la esteatosis severa constituye una contraindicación absoluta por su frecuente asociación con el FPI^{243,264,265}. El fallo del hígado graso está relacionado con la disminución de flujo hepático por los trastornos microcirculatorios causados, por un lado, por la marginación de los glóbulos blancos y los trastornos de la coagulación y por otro, a la producción de RLO insensibles a los antioxidantes.

6.2.1.4 El estado nutricional

Altos niveles de glucógeno en ratas²⁶⁶ como en humanos²⁶⁷ se correlacionan con una buena función del injerto. Al revés, se ha observado que el ayuno de 4 días mejora la supervivencia en ratas trasplantadas, desconociendo la base de este fenómeno^{268,269}.

6.2.1.5 Precondicionamiento del hígado del donante

La isquemia preconditionante (IPC) consiste en isquemias previas de 5 minutos antes de la definitiva, permitiendo minimizar las lesiones del sinusoides hepático y la activación de los macrófagos en la reperfusión²⁷⁰⁻²⁷². Parece que la citoprotección se produce a través de receptores de adenosina A₂, PGE₂ y ON. La activación de estos receptores incrementa el AMPc, inhibiendo la actividad de la caspasa 3 y secundariamente la apoptosis²⁷⁰⁻²⁷⁵.

6.2.1.6 Donantes parados

Habitualmente los órganos extraídos de pacientes a corazón parado presentan un periodo de isquemia caliente de al menos 10 minutos previa a la conservación en frío. Hay una supervivencia a los 2 meses del 50%. A diferencia de la isquemia fría/reperfusión el daño hepático después de la reperfusión es principalmente parenquimatoso, perdiendo viabilidad los hepatocitos antes de la reperfusión²⁷⁶⁻²⁷⁸.

6.2.1.7 Traslocación bacteriana

Los donantes presentan episodios hipotensivos que pueden provocar una posible traslocación bacteriana con la liberación de endotoxinas contribuyendo a inexplicables fallos e iniciales pobres funciones del injerto^{279,280}.

6.2.2 Técnica de preservación

Proporcionalmente al tiempo de isquemia fría se produce una lesión endotelial y activación de las CK. Las estenosis biliares son mas frecuentes en almacenamientos prolongados^{235,281-286}.

6.2.3 Reperfusión

En ausencia de esteatosis, las biopsias no discriminan entre los injertos viables y no viables, dando consistencia a que la lesión de reperfusión puede estar envuelta en el FPI²⁸⁷. La incapacidad de diferentes test antes de la extracción para predecir el grado de eficacia después del almacenamiento puede indicar que uno de los mayores factores es la reperfusión del injerto²⁸⁸. Estas consideraciones, hacen pensar que las lesiones de I/R son esenciales en la fase neohepática, siendo la reperfusión con sus consecuencias una fase esencial para el injerto y subsidiariamente para el paciente.

6.3 Cambios estructurales y funcionales en los hígados durante el almacenamiento en frío y después de la reperfusión

En pocos años, nuestra comprensión de las bases celulares de la lesión hepática secundario al almacenamiento-reperfusión del injerto ha mejorado

notablemente. FPI es secundario a la lesión secundario a la reperfusión después de almacenamientos prolongados. Aunque los cambios estructurales que ocurren durante el almacenamiento en frío son el edema hepatocelular y vesiculación de los hepatocitos la reperfusión induce activación de las células Kupffer (CK) y pérdida de la viabilidad de las células endoteliales siendo causa del fallo del injerto después del trasplante. Además se producen eventos intrahepáticos (hemostasia e inflamación) y según la gravedad pueden llegar a eventos extrahepáticos (distress respiratorio, trastornos de coagulación, y fallo multiorgánico). Destacamos que la lesión hepática durante el almacenamiento y la reperfusión es célula específica

6.3.1. Hepatocitos

Durante el almacenamiento frío, los hepatocitos se edematizan y desarrollan protrusiones superficiales llamadas vesículas. Estas vesículas desde la superficie subsinusoidal de los hepatocitos eventualmente protruye dentro de los sinusoides a través de las fenestraciones en el endotelio sinusoidal. A la vez que se desarrollan estas vesiculaciones, desaparecen los microvilli citoplasmáticos sugiriendo que la membrana citoplasmática origina estas vesículas^{289, 290}. Durante la isquemia caliente/hipoxia un patrón similar de vesiculación se desarrolla mucho más rápido²⁹¹. Después de 16 horas de almacenamiento frío en la solución de Euro-Collins las vesículas llenan literalmente la luz sinusoidal. La consecuencia de la formación de vesículas y el edema hepatocelular es la oclusión de los sinusoides. En los hígados almacenados en la solución de UW el edema y las vesículas ocurren más lentamente que en la solución de Euro-Collins. Incluso macroscópicamente, la disminución del edema de tejidos con UW solución es bastante notoria.

Después de la reperfusión, la formación de vesículas y el edema se invierte rápidamente, tales observaciones muestran que los cambios de almacenamiento en los hepatocitos son reversibles. Similarmente los parámetros tales como el consumo de oxígeno y el metabolismo de los carbohidratos permanece dentro de límites normales. Estos hallazgos estructurales y funcionales sugieren que la FPI no es ocasionado por el daño en los hepatocitos^{289,290,292}.

6.3.2 Lesión de reperfusión en las células endoteliales

Las células endoteliales forman laminas fenestrada que separan el espacio vascular del espacio subsinusoidal de Disse. Durante el almacenamiento frío, las células endoteliales se redondean y retraen sus láminas citoplasmáticas. Después de la reperfusión, seguido de un corto periodo de tiempo, el redondeo y la retracción citoplasmática revierte y la lámina endotelial es restablecida en 24 horas. En contraste los fallos del injerto asociados tiempo de isquemia fría presentan una pérdida de la viabilidad de las células endoteliales y de la lámina sinusoidal^{289,292-296}. En los hígados de ratas almacenadas mas de 8 horas en Euro-Collins o 16 horas en UW, la reperfusión causa una rápida secuencia de vacuolización de la membrana nuclear, edema mitocondrial, ruptura de la membrana plasmática, redondeamiento como una balón, y condensación nuclear determinado por microscopia electrónica. La lámina fenestrada es reducida a fragmentos. Todos estos cambios significan la pérdida de la viabilidad celular, coincidiendo con la captación nuclear con azul de tripan^{289,292,297}.

Después de 24 horas de almacenamiento isquémico frío en Euro-Collins, la reperfusión produce 35 a 40% de pérdida de células no parenquimatosas, correspondiendo a las células endoteliales. La muerte de las células endoteliales es manifestada por la liberación del isoenzima BB de la creatina kinasa²⁹⁸⁻³⁰⁰. La liberación de los nucleósidos de purina fosforilado ha sido también propuesto para indicar muerte endotelial.

Los niveles plasmáticos de ácido hialurónico son aclarados por las células endoteliales. Por consiguiente, los niveles plasmáticos de ácido hialurónico y el aclaramiento de éste son índices de viabilidad y funcionamiento de las células endoteliales. Después de almacenamiento, y en relación con un mayor tiempo de isquemia fría en la reperfusión se produce una elevación de los niveles de ácido hialurónico. Estos cambios son paralelos a la pérdida de células endoteliales. En la clínica la elevación de ácido hialurónico puede ser predictor de la función del injerto³⁰⁰⁻³⁰⁵.

El trypan blue es un colorante que tiñe las células muertas independientemente de la temperatura. Observando que la tinción de las células endoteliales previa a la reperfusión es mínima y posteriormente aparece

haciéndose máxima a las 24 horas de la reperfusión. Debido a que el trypan blue tiñe independientemente de la temperatura, estos hallazgos indican que las células son viables antes de la reperfusión y que la muerte celular se produce durante la reperfusión. Aceptando en este momento el concepto de lesión de reperfusión, como una propuesta original. Sin embargo habría que acentuar que los cambios en el hígado pueden ocurrir durante el almacenamiento haciendo a las células endoteliales más vulnerables a la reperfusión después del almacenamiento^{292,296}

La preservación en UW aumenta el tiempo de almacenamiento La disminución de la muerte endotelial después del almacenamiento con UW solución es paralelo al incremento de la supervivencia después del trasplante. Durante la isquemia caliente del hígado, los hígados de animales en ayunas son más vulnerables que los animales alimentados^{306,307}. Algunos autores describen que cargas de glucógeno reduce la lesión endotelial²⁶⁶.

Por microscopia electrónica e histoquímica confirma los hallazgos obtenidos por microscopia óptica en los que las células endoteliales son las células no parenquimatosas que pierden viabilidad después del almacenamiento y reperfusión del hígado^{290,297}. Las CK, las células endoteliales en la vena central y portal y las células epiteliales biliares permanecen viables bajo condiciones donde virtualmente el 100% de las células endoteliales han muerto^{308,309}.

6.3.3 Activación de las célula Kupffer después del almacenamiento

Las CK son los macrófagos residentes en el hígado y constituyen la mayor población de macrófagos en el cuerpo. Las CK están situados en la cara luminal del endotelio sinusoidal, con escasos microvillis con una superficie celular alisada. La CK inactiva esta alisada, aunque alguna puede tener alguna forma redondeada. Durante la isquemia fría del almacenamiento hepático, las CK se redondean y despuntan, permaneciendo intactas²⁹⁰.

En contraste a los escasos cambios que se producen durante el almacenamiento, la reperfusión inicia una marcada activación de las CK. A los pocos minutos de la reperfusión se produce una despuntamiento de la membrana, vacuolización y degranulación, todo ello indicando una activación

de los macrófagos. Acompañando a estos cambios estructurales hay un incremento del porcentaje de fagocitosis, producción de superóxido y liberación de enzimas hidrolíticas. Después de 24 horas de activación con Euro-Collins y una breve reperfusión se produce una activación de la totalidad de las CK^{289,290,297,310}.

La reperfusión produce una activación de las CK y una muerte de las células endoteliales mas o menos en paralelo al tiempo de almacenamiento; ambas son menores con la solución de UW en relación a Euro-Collins. Durante la reperfusión, después de un tiempo de almacenamiento, la muerte de las células endoteliales ocurre a los pocos minutos, mientras los cambios estructurales asociados con la activación de las CK requiere entre 15-30 minutos para desarrollarse completamente. En general el daño del injerto durante la reperfusión se correlaciona con el tiempo de almacenamiento del injerto.

La reperfusión después de isquemia caliente también causa activación de las CK^{311,312}. En ratas perfundidas en anoxia a bajo flujo, siguiéndose de una reoxigenación se producen cambios estructurales de activación y un incremento de la fagocitosis³¹. También hay un aumento de los radicales libres de oxígeno^{311,313-316}. La liberación de TNF- probablemente originada de las CK contribuye al edema intersticial y a la infiltración de leucocitos después de la isquemia reperfusión³¹⁷. De igual forma, en la rata, se producen cambios pulmonares que se minimizan con antiTNF- , aunque sin embargo no se mejora la supervivencia del injerto. Sin embargo, en un caso de FPI, en la rata, no se demostró un incremento de los niveles de TNF- ³¹⁸⁻³²⁰.

6.3.4 Estudios humanos de almacenamiento/lesión de reperfusión

El patrón de reperfusión que induce lesión célula endotelial y activación de la CK es similar en el humano. La desestructuración de la célula endotelial (redondeamiento, edema y vacuolización) y la activación de la CK (despuntamiento, formación de fagolisosomas y vacuolas) están aumentados en la revascularización provocándose así la adhesión de células inflamatorias a la pared sinusoidal. Los cambios de la célula endotelial son interpretados por la activación de la célula endotelial aunque la progresión del daño después de la

reperfusión se manifiesta por hendidura y ruptura parcial de la membrana citoplasmática. La lesión en las células endoteliales aumenta en relación con el tiempo de isquemia fría, y a su vez se correlaciona con la disfunción y fallo del injerto.

Se ha dividido las lesiones en función del momento de aparición y los mecanismos implicados

6.4 Fase precoz de la lesión de reperfusión

6.4.1 PH paradox

Durante la reperfusión se produce una lesión letal de las células endoteliales asociado a una activación de las CK, pero esto no es reducido por antioxidantes (alopurinol, desferroxamina, superóxido dismutasa, catalasa)²⁹⁷, por lo que se puede deducir que la lesión que se produce no deriva de radicales libre de oxígeno. El sodio intracelular aumenta durante la deplección de ATP, mediando en parte la bomba de Na/H. No obstante, el pH intracelular ácido protege aun cuando las concentraciones intra y extracelulares se equiparan. Además la pérdida de viabilidad de las células es independiente del calcio intra y extracelular. De este modo, el pH paradox es directamente dependiente del pH intracelular y no secundario a otros iones.

Durante la isquemia se produce un pH ácido en el ámbito tisular secundario a la glicólisis anaeróbica y la hidrólisis del ATP. Esta acidosis protege contra el inicio de la necrosis celular³²¹⁻³²³. Durante la reperfusión el pH vuelve a niveles fisiológicos, acelerando la muerte celular. Cuando la reperfusión se realiza con un buffer con una ligera acidosis (pH 6.5-6.8) la muerte celular es casi completamente bloqueada. La muerte celular en el pH paradox es oxígeno independiente, así la reperfusión con un pH fisiológico sin oxígeno causa una mayor muerte celular que una reperfusión con oxígeno. Desde que el pH paradox puede ser observado en cultivos de células purificadas es improbable que la liberación de citoquinas y otros mediadores estén implicados en esta fase precoz de la reperfusión^{321, 322,324,325}.

La acidificación intracelular media la citoprotección por el pH ácido. Los tratamientos que retrasan la recuperación del pH intracelular después de la

reperfusión, tales como la inhibición bomba Na/H y reperfusión con líquido libre de sodio, previenen la lesión de reperfusión pH dependiente. La protección secundaria al pH ácido parece ser mediada por la supresión de los enzimas degradativos, tales como las fosfolipasas y las proteasas³²⁶.

6.4.2 Permeabilidad mitocondrial transitoria (PMT)

Juega un papel importante en el pH paradox y otras formas de lesión celular. El aumento del calcio mitocondrial libre, formación de RLO y la oxidación de nucleótidos pirimidínicos y glutation produce una permeabilidad transitoria de la mitocondria que provoca una depolarización mitocondrial y un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. Este fenómeno PMT se producen en lesiones de reperfusión pH dependientes, stress oxidativo, excitotoxicidad toxicidad inducida por el calcio ionophoro y apoptosis secundario al TNF-^{323, 326, 327}.

Al inicio de PMT se abren poros de alta conductancia en la membrana interna mitocondrial que permite el pasos solutos, tanto con carga positiva como negativa y con un peso inferior a 1500 Da³²⁸. Como consecuencia se produce una despolarización de la membrana mitocondrial, edema y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. Inhibidores de la PMT como la ciclosporina A, y la trifluoperazina, reducen la lesión celular letal^{326,329-331}.

Durante el inicio de la PMT se crea un estado inestable de la célula, siendo reversible. También se puede producir una apertura de “canales de la muerte”, de la cual se deriva una entrada de cationes (Na⁺ y K⁺) y posteriormente necrosis celular. Estos canales son sensibles a la glicina (aminoácido citoprotector)^{323, 332-336}.

La apoptosis es otro proceso secundario a la PMT y a niveles bajos de ATP (aproximadamente entre el 10 al 20%)^{327,337}. La interacción entre el citocromo C con APAF-1 (apoptosis activating factor 1) activa la caspase 9, la cual a su vez activa la caspasa 3, el principal ejecutor de la apoptosis³³⁸⁻³⁴².

6.5 Lesión intermedia de reperfusión (0-4 horas)

Al reperfundir se produce pérdida de la viabilidad de las células endoteliales, activación de las CK y aunque los hepatocitos parecen minimamente afectados por la preservación fría. La pérdida de la viabilidad de los hepatocitos se produce varias horas después de la reperfusión como consecuencia de la lesión endotelial y la activación de CK. A continuación vamos a exponer diferentes mecanismos intermediarios que producirán posteriormente una lesión en el hepatocito.

6.5.1 Célula de Kupffer

La activación de la CK y la lesión endotelial parecen ser eventos independientes al inicio de la reperfusión, el tratamiento con $GdCl_3$ ni con LPS afecta a la lesión endotelial^{275,316}. La activación de CK intensifica posteriormente la respuesta inflamatoria causando daño en la membrana sinusoidal, todo ello secundario a la liberación de radicales superóxido, proteasas, eicosanoides, óxido nítrico, TNF y otras citoquinas directamente a la sangre. Las CK constituyen del 80 al 90% de todos los macrófagos tisulares y las sustancias que producen pueden causar profundos cambios fisiológicos tanto localmente como sistemáticamente³⁴³.

En ratas el tratamiento con $GdCl_3$, un agente que bloquea las CK, aumenta la supervivencia del injerto y reduce la liberación de LDH, de malondialdehído, la captación de oxígeno, la producción de radicales libres y la tinción con trypan blue, todo en más de la mitad³⁴⁴. La protección del $GdCl_3$ parece que tiene relación con el tiempo de isquemia fría del injerto, de esta manera cuanto más aumenta este tiempo los efectos beneficiosos del cloruro de gadolinio se hacen mayores³⁴⁵. La inactivación con cloruro de gadolinio o methyl palmitato protege contra la isquemia caliente y la fría disminuyendo la liberación de glutathione disulfide, una medida de falta de oxígeno. En ratas, tras dos días con este tratamiento, mejora la supervivencia, con menores niveles de AST, IL.-1, infiltración de neutrófilos y mieloperoxidasa. Incluso disminuye la activación de RLO después de estimular con endotoxina³⁴⁶.

El incremento de calcio puede activar las CK³⁴⁷. La inclusión de bloqueadores de canales de calcio, nisoldipina, en la solución de

almacenamiento mejora la supervivencia del injerto después del trasplante, un efecto asociado con la disminución de la fagocitosis de las CK y la adhesión leucocitaria después del almacenamiento. Otros calcio antagonistas, incluyendo nifedipina, verapanilo, lidoflazine, y la clorpromacina, han sido referidos por mejorar la preservación del injerto y la supervivencia³⁴⁸⁻³⁵². Similares reducciones de la lesión por calcio antagonistas fueron descritas precozmente para la isquemia caliente y fría. El sitio de acción de los bloqueadores de calcio es un nuevo canal llamado tipo-L sensible en la membrana plasmática de las CK³⁵³.

Los bloqueadores de los canales de calcio inhiben la liberación de TNF- por el estímulo producido por LPS estimulando a la CK³⁵⁴.

6.5.2 Citoquinas

6.5.2.1 TNF-a

Una consecuencia mayor de la activación de la CK es la liberación de TNF-. Parece ser que la liberación es estimulada (hasta 10 veces) por la endotoxemia secundaria a la congestión portal, pudiendo ser disminuida por la administración de polimixina B^{355,356}.

El TNF- no es el único factor liberado por las CK, ya que el GdCl₃ disminuye mas la lesión que el anti-TNF-³¹⁶.

Los efectos proinflamatorios del TNF- incluyen aumento de MHC clase I, inducción de las moléculas de adhesión tales como ICAM-1, inducción de la liberación de la proteína epitelial activadora de neutrófilos(ENA-78), siendo esta un potente agente quimioatrayente de los neutrófilo, estimulación de factores tisulares, de activación de factores procoagulantes y de depósito de fibrina³⁵⁵⁻³⁵⁸. El TNF- también induce la liberación de IL-1 y PAF. El TNF-, en ratas, induce lesión hepatobiliar, incluso la estenosis en la vía biliar³⁵⁹. Esta implicado en la patogénesis de la lesión pulmonar en el TOH³¹⁸.

Niveles elevados de TNF- se correlacionan con el inicio de la disfunción del injerto y rechazo precoz del injerto³⁶⁰. Sin embargo en un estudio de 11 pacientes trasplantados mostraron mínimo incrementos de TNF- y no se

correlaciono con características clínicas^{354,361}. Tanto la pentoxifilina, como la IL-10, sustancias que inhiben el estímulo secundario a LPS mejoran la supervivencia del trasplante.

6.5.2.2. IL-1b y IL-6

En las CK aisladas de ratas después de 2 horas de isquemia caliente, la LPS hace incrementar a la IL-6 hasta 175% en comparación con controles no isquémicos. En vivo la liberación de IL-6 está retrasada en comparación con el TNF- y la IL-1, aumentando la IL-6 a los pocos minutos³⁶². Otros estudios sugieren que la hipoxia activa la liberación de IL-6 a través de la activación NF-KB y que no es un efecto mediado por la reoxigenación³⁶³. En contraste la IL-1 aumenta justo después de la reperfusión³⁶², promoviendo la liberación de RLO.³⁶³ Los antagonista de IL-1ra disminuyen la lesión secundaria a la I/R en la rata, disminuyendo los niveles de TNF-, quizás indicando que la IL-1 promueve la producción de TNF-³⁶⁴. En humanos, con hepatectomias derechas y exclusión vascular, la IL-1 aumenta transitoriamente al final de la resección disminuyendo a los 30 minutos³⁶⁵.

6.5.3 Proteasas

Las CK pueden liberar factores angiogénicos que agraven la lesión endotelial. Estos mediadores angiogénicos promueven la liberación de proteasas que causan alteraciones morfológicas y despegamiento de la célula endotelial. La inhibición de estas proteasas mejora la supervivencia. La proteólisis ocurre durante el almacenamiento hepático y la liberación de aminoácidos de los hígados almacenados es predictiva del fallo del injerto^{310,366}.

Las matriz metaloproteinasas, entre ellas las gelatinasas, son enzimas que digieren el tejido conectivo y son producidas por CK y por las células endoteliales. El lactobionato, inhibe gelatinasa, probablemente por la quelación de Ca y Zn³⁶⁷.

Las calpain proteasa son proteasas intracelulares calciodependiente nolisosomales que derivan de los hepatocitos y las células endoteliales³⁶⁸. Estas proteasas se elevan en la disfunción del injerto produciendo una

degradación de la estructura proteica de las membranas y del citoesqueleto^{366,369,370}.

6.5.4 Oxido nítrico

La I/R estimula la generación de ON. El ON atenúa el fallo de la perfusión sinusoidal mejorando la oxigenación hepática, pudiendo actuar como un scavenger de oxiradicales. La inducción de iNOS puede tardar varias horas tras la activación con endotoxinas³⁷¹, pero puede estimularse inmediatamente con I/R³⁷². La inhibición de ON sintetasa con nitro-L-arginina-metil ester (L-NAME) disminuye la pO₂ hepática, aumenta la muerte hepatocelular y aumenta la liberación de enzimas^{373,374}. El ON son scavengers de los RLO produciendo peroxinitritos y disminuyendo la producción de peroxidos, aunque los peroxinitritos son radicales inestables que se descomponen en especies hidroxiradicales^{375,376}.

La inhibición de la ONS también incrementa ICAM-1 y la expresión del gen de la P-selectina, promoviendo la adherencia de neutrófilos y la lesión tardía de la I/R³⁷⁷. Además la inhibición de la ONS con el L-NAME disminuye el flujo sanguíneo en ratas³⁷⁸. Cuando la síntesis de ON es aumentada con la administración de L-Arginina, se incrementa el flujo hepático medido a través de microscopía intracavital fluorescente. Varios estudios han demostrado que la administración exógena de L-Arginina protege contra la I/R, quizás promoviendo la microcirculación y disminuyendo la producción de oxiradicales³⁷⁹⁻³⁸¹. En general, el ON es protector, sin embargo en modelos de isquemia hepáticas inducida por endotoxina, los peroxinitritos formados por la reacción de ON con superóxidos aumenta la lesión hepática³⁸².

6.5.5 Radicales libres de oxígeno

Varios estudios apoyan la idea de que los RLO contribuye a la lesión en la fase intermedia y la fase final de la reperfusión. Los RLO aumenta en la reperfusión en ratas. Las CK son la mayor fuente de RLO durante la fase intermedia^{311,315,383} aunque el tratamiento con GdCl₃ no previene la elevación cuando el tiempo de isquemia fría es corto (3 horas), siendo posteriormente los neutrófilos la mayor fuente^{384,385}.

Los RLO actúan induciendo eventos proinflamatorios como liberación de TNF- α , expresión de ICAM-1³⁸⁶, formación de PAF^{98,387}, reclutamiento de leucocitos³⁸⁸ y liberación de IL-10³⁸⁹. También producen contracción de los vasos sanguíneos hepáticos aumentando la acumulación de neutrófilos, además de producir una peroxidación de las membranas lipídicas³⁹⁰.

La implicación de RLO en la lesión de I/R está apoyado por la disminución de antioxidantes en esta lesión. El pico del stress oxidativo ocurre 24 horas después del trasplante. El tratamiento del hígado al final del almacenamiento con la solución de aclarado de Carolina disminuye la lesión endotelial, la activación de CK y mejora de la supervivencia. Entre sus ingredientes se encuentra el allopurinol, glutatión, entre otros. La adenosina bloquea la producción de TNF- de las CK. La glicina bloquea las CK a través de la inhibición de los canales de cloro^{356,359,391-395}.

La superóxido dismutasa disminuye la I/R en ratas mejorando la microcirculación y disminuyendo la marginación leucocitaria³⁹⁶. La lesión en ratas tras la I/R mediada por estrés oxidativo es demostrado por la disminución de los niveles de glutatión. La melatonina está relacionada con la reversión del estrés oxidativo³⁹⁷. La N-acetilcisteína disminuye los niveles de glutatión, ATP, el flujo biliar, y además disminuye la lesión endotelial secundaria a la endotoxina³⁹⁸. La desferroxamina y el allopurinol y otros antioxidantes atenúan la lesión^{307,399,400}. La peroxidación lipídica es inferior en la Isquemia fría. Esto sugiere que la RLO puede no causar citotoxicidad directa sino a través del aumento de la regulación de NF- κ B y subsecuentemente la liberación de TNF- y IL-1⁴⁰¹.

Después de la liberación con lipopolisacáridos, la activación del complemento produce C5a⁴⁰² y promueve el estrés oxidativo de las CK. El C5a y el TNF- aumenta la expresión de las moléculas de adhesión.^{403,404}

El efecto de los antioxidantes puede ser secundaria a la supresión de los trastornos microcirculatorios y subsecuentemente la infiltración de leucocitos. Entre los antioxidantes destacamos la N-acetilcisteína, el allopurinol y la S-Adenosylmethionine (SAM)⁴⁰⁵. Estudios realizados en humanos corroboran estos datos con una disminución de los niveles de antioxidantes y una elevación de los peróxidos lipídicos⁴⁰⁶⁻⁴¹⁰.

6.5.6 Eicosanoides

Tromboxanos. Se observa una disminución de los receptores del tromboxano A2 en las células endoteliales, secundario a la internalización en el citoplasma. Incrementando la presión de perfusión en el injerto. El tromboxano A2 tiene el efecto opuesto de las PG al inducir vasoconstricción. El antagonista del tromboxano A2, aumenta la liberación de PGI₂, reduce la producción de peróxidos lipídicos y previene la lesión de I/R en perros. El inhibidor de tromboxano A2 mejora los niveles de PGI₂⁴¹¹⁻⁴¹³.

Prostaglandinas. Varios estudios muestran disminución de la lesión de I/R bajo los efectos de la PG. La PG induce vasodilatación y bloquea TNF- liberado por las CK^{354,356}. PGE1 bloquea la lesión oxidativa inducida por hipoxia secundaria al bajo flujo en la rata⁴¹⁴. El efecto es atribuido al bloqueo de la disfunción mitocondrial, como la PG no tiene propiedades scavengers⁴¹⁴. El misoprostol, un análogo sintético de la PGE1, previene la lesión extensa microvascular inducida después de 90 minutos de isquemia caliente⁴¹⁵. Análogos de la PGI₂ previenen la lesión hepática⁴¹⁶. La administración intraportal de PGE1 es mas efectiva que la intravenosa en modelos realizados con perro^{417,418}.

6.5.7 Quimioatrayentes

La IL-8, el Monocito quimioatrayente de la proteína 1 (MIP-1)⁴¹⁹, el ENA-78⁴²⁰, y la citoquina inductora de neutrófilo quimioatrayentes (CINC)⁴²¹ son moléculas que se elevan secundariamente a la I/R.

6.5.8. Factores de la coagulación

Los depósitos de fibrina pueden causar trastornos en la microcirculación secundario a desequilibrios en la coagulación y trastornos en la relación entre las células sinusoidales y las CK^{422,423}. Diversos factores tisulares inician la cascada de la coagulación⁴²³. El tratamiento anticoagulante con antitrombina III atenúa significativamente el daño hepático en ratas⁴²⁴. El incremento de la actividad del factor tisular en las CK después de la intervención parece responsable de tal lesión en el hígado. Sabemos que el factor tisular es

producido también secundariamente por la endotoxina derivada del intestino. También la aplicación de anti-TNF- α , mejora las lesiones hepáticas³¹⁹.

La heparina disminuye los niveles de CINC, previniendo la subsecuente infiltración de neutrófilos tras la I/R en ratas⁴²¹. Otros anticoagulantes, incluyendo la proteína C activada, la trombomodulina y el factor Xa disminuye la CINC mRNA⁴¹⁵. Sin embargo la trombina induce la acumulación de neutrófilos⁴²⁵ y estimula la fijación al endotelio⁴²⁶. Estos datos indican que la activación de los sistemas de la coagulación están involucrados en la I/R.

6.5.9. Otros factores

6.5.9.1 La apoptosis

Es un fenómeno inducido por TNF- α , RLO, la elevación de calcio y la activación de proteasas y otros fenómenos que induzcan PMT^{342,427-430}.

6.5.9.2 Factor activación plaquetario

Promueve la lesión de reperfusión, y su antagonista aumenta el flujo biliar, disminuye los niveles de endotoxina y mejora la supervivencia de un 0 a un 80% en las ratas tras 2 horas de isquemia caliente⁴³¹. Además el bloqueo de receptores de la PAF hace disminuir el TNF- α y la CINC, lo que a su vez produce una disminución de la infiltración por neutrófilos y de la liberación de RLO⁴³². La fuente de PAF en la I/R no ha sido bien definida, pero puede ser liberada por plaquetas, macrófagos, CK, células endoteliales y neutrófilos⁴³³. La PAF estimula la liberación de RLO, IL-6, IL-8 y TNF- α , causando síntomas parecido al shock por el aumento de la permeabilidad vascular⁴³³.

6.5.9.3 Endotelina-1

Es un potente vasoconstrictor derivado de las células endoteliales que regula el flujo sanguíneo hepático⁴³⁴. La liberación de endotelina-1 por las células endoteliales está relacionado con los fenómenos de isquemia-reperfusión del trasplante⁴³⁵. La concentración de Endotelina-1 en el flujo venoso sanguíneo hepático aumenta después de la reperfusión del injerto⁴³⁶ y su bloqueo específico mejora la supervivencia del injerto⁴³⁷.

6.5.9.4 Reoxigenación y macrófagos

Ha sido documentado que la reoxigenación precedida de hipoxia puede activar los macrófagos de las ratas en el trasplante hepático³¹⁴.

6.5.9.5 Endotoxina, bilirrubina y macrófagos

Los lipopolisacáridos bacterianos o las endotoxinas son potentes activadores de la cascada proinflamatoria. En lesiones severas, se produce una reducción de la circulación esplácnica secundaria al shock produciéndose una ruptura de la barrera bacteriana intestinal pasando a la circulación portal las endotoxina y secundariamente a la circulación sistémica⁴³⁸. La contribución de la traslocación bacteriana desde el intestino hacia la sangre portal puede activar los macrófagos⁴³⁹. Se ha observado una relación entre la endotoxemia y la producción de citoquinas⁴⁴⁰, la morbilidad en el postrasplante^{440,441}, y entre los niveles de endotoxina al final de la fase anhepática con los resultados del postoperatorio^{442,443}. En pacientes intervenidos de bypass cardiopulmonar la decontaminación selectiva intestinal hace disminuir las endotoxinas en el ámbito sistémico⁴⁴⁴, de hecho estudios en ratas en los que se ha producido una decontaminación intestinal con polimixina B presentan menos incidencia de lesión en el hígado⁴⁴⁵.

También conocemos que la elevación preoperatoria de la bilirrubina es un factor de riesgo para predecir el resultado del trasplante hepático⁴⁴⁶⁻⁴⁵⁰, ya que parece que deteriora la función de los macrófagos. Los pacientes que presentan altos niveles de bilirrubina, tienen unos trastornos de la función de los macrófagos, presentando mayores índices de complicación postoperatoria⁴⁵¹.

6.6 Lesión tardía de reperfusión después del trasplante (>4 horas): trastornos microcirculación

Las células endoteliales sinusoidales hepáticas permiten la comunicación con el espacio de Disse a través de fenestraciones. Estas células juegan un papel en la función endocítica y en la regulación del flujo sanguíneo sinusoidal. Las CK están fijadas en mayor proporción a estas células

endoteliales y producen citoquinas, prostanoïdes, radicales de oxígeno y proteasas.

Aunque la lesión en el hepatocito no se observa precozmente (0-2 horas) si que los podemos observar a las 24 horas en un 10-15%⁴⁵². Esto es debido a que se produce una lesión de reperfusión oxígeno dependiente interactuando el sinusoides dañado con la sangre caracterizado por activación CK^{453,454}, marginación leucocitaria, adhesión plaquetaria, trastorno de la hemostasia, inflamación e isquemia⁴⁵⁵, todo ello al final ocasiona un trastorno en la microcirculación del sinusoides hepático³⁴⁴.

La emigración de las células T desde la circulación hasta el tejido es regulada por una cascada de interacciones adhesivas entre el linfocito y el endotelio⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁸. La producción, durante el trasplante, de citoquinas, desencadenará este reclutamiento celular. Es importante destacar que estas mismas citoquinas pueden producir señales apoptoïcas, expresión de receptores de TNF- por los monocitos^{459, 460}, por lo tanto una monitorización en algún momento de la intervención podría informarnos de las posibles interacciones entre ellas. Otro aspecto es la producción de MIP- y iniciada en la reperfusión principalmente en el endotelio del territorio portal del injerto, pudiéndose inhibirla en parte por los corticosteroides⁴⁶¹.

Los neutrófilos juegan un papel importante en la destrucción de las células endoteliales en la fase tardía de la lesión hepática inducidas en ratas tras I/R. En este proceso se ha visto que el TNF- aumenta la expresión de la ICAM-1 en las células y que la endotoxina activa los neutrófilos, los cuales lesionaran el endotelio^{313,462}.

Cuando la sangre entra en los sinusoides dañados, los trastornos microcirculatorios que ocurren son caracterizados por marginación de leucocitos, adhesión plaquetaria y una reducción del flujo sanguíneo. El atropamiento de linfocitos y plaquetas en la reperfusión esta relacionado con el tiempo de almacenamiento. Clínicamente la adherencia plaquetaria en el sinusoides predice una pobre respuesta del injerto. El movimiento de los leucocitos es suave y rápido en hígados de ratas no operadas⁴⁵⁵. En los injertos de supervivientes se produce una disminución de la velocidad de 2 a 3 veces, y un aumento de la marginación de un 10%. En los hígados con

disfunción se produce una disminución de la velocidad del flujo, con aumento de la marginación hasta 40%⁴⁵⁵. Bajo condiciones inviables tras 4 horas de isquemia los hepatocitos empiezan a perder la viabilidad, posiblemente por la hipoxia y la isquemia creada por la ruptura de la microcirculación.

7. Objetivo

1. Describir el perfil hemodinámico y bioquímico durante las diferentes fases del TOH.
2. Describir el comportamiento de las citoquinas (IL-1 , TNF- , IL-6 y sIL-2r) en las diferentes fases del TOH.
3. Esclarecer el origen de las citoquinas (IL-1 , TNF- , IL-6 y sIL-2r) en función de diversos territorios estudiados: arteria pulmonar, vena cava y vena porta.
4. Relacionar las citoquinas (IL-1 , TNF- , IL-6 y sIL-2r) con las variables hemodinámicas, bioquímico-gasométricas y variables de función del injerto.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

1. PACIENTES

Desde febrero de 1998 hasta junio de 1999 se estudiaron 20 pacientes consecutivos que requirieron trasplante hepático secundario a insuficiencia hepática crónica terminal.

El grupo control fueron 20 pacientes intervenidos de colecistectomía por laparotomía entre Enero y Junio de 1999.

2. DISEÑO

Estudio comparativo de una serie de pacientes sometidos a TOH con un grupo control

3. PROCEDIMIENTOS

3.1 Técnica anestésica-quirúrgica del TOH

3.1.1 Procedimiento anestésico

Al llegar al quirófano se monitorizó con cardioscopio (derivaciones II, V5), pulsioximetría, procediendo a una inducción anestésica de secuencia rápida con etomidato (0.3mg/kg) y succinilcolina (1.5 mg/Kg) mediante una vía periférica, previamente canalizada en la planta del ingreso. El mantenimiento anestésico consistió en una mezcla de oxígeno/aire ($FiO_2=0.5$), ajustando la ventilación para mantener una pCO_2 en torno a 35 mmHg, junto con, una perfusión intravenosa continua de fentanil ($5\mu\text{g/kg/hora}$), atracurio (0.5mg/kg/h) y mantenimiento de la profundidad anestésica con isoflurano a dosis variables en función de los cambios hemodinámicos (TA, FC, PVC). Una vez intubado, se procedió a la doble canalización de las arterias radiales (Arrow, set de caterización arterial radial quick-flask 20 Ga) y una vena periférica de calibre grueso (7.5 Fr, Arrow) en uno de los miembros superiores y la vena femoral derecha (Arrow, 20Ga, AK, 24301). Una doble punción en la vena yugular derecha, canalizando un catéter de alto flujo (Arrow, 12 Fr, CS-25123-E) y un introductor de Swan-Ganz (Arrow, 7.5 Fr, R/G988). Una vez canulado

se introdujo un catéter de arteria pulmonar SVO2 (Baxter, R/93A-744H-7.5Fr.).

El equipo necesario incluyó respirador volumétrico (Cicero EM, Dräger), monitor de gasto cardíaco continuo (Baxter), mantas térmicas (Warm Touch, Mallinckrodt), sistema de infusión rápido-calentador (RIS, 4000, Haemonetics Corporation), sistema de autotransfusión (Dideco-Shiley) y desfibrilador-marcapasos (Hewlett Packard, Codemaster XL+)

Se cubrieron la cabeza y extremidades para evitar la pérdida de calor y se colocó al paciente adecuadamente para evitar lesiones por presión. Se utilizó un manta térmica en el lecho quirúrgico y mantas cobertores de calor para la extremidad inferior.

Sistema de Infusión Rápido de Fluidos (RIS): se trata de un aparato capaz de suministrar hasta 1.5 L/min de fluido previamente mezclado a la temperatura de 37°C. Consta de una reservorio con una capacidad de 3 L. Según el estado del paciente el sistema se ceba con sangre, plasma, suero hiposalino 0.3%, albúmina al 5%. Este sistema es conectado a la cánula 7.5 Fr y 12Fr para la administración de líquidos según las variables hemodinámicas (PVC, FC, GC).

3.1.2 Técnica quirúrgica

Se siguieron los pasos descritos previamente (véase introducción). Concretamente, se utilizó la preservación de la vena cava sin BPVV. Antes de reperfundir el injerto, se lavó con 500 mL de una solución fría de Ringer Lactato. También se procedió a desechar los primeros 300 mL de sangre portal y posthepática, para así eliminar las diversas sustancias acumuladas en este territorio. Después de la revascularización del injerto se administró metilprednisolona (1g), azatioprina (1.5 mg/kg) por vía intravenosa de acuerdo con nuestro protocolo de inmunosupresión. La solución conservante utilizada fue la solución de la Universidad de Wisconsin (ViaSpan.Belzer UW solution. DuPont Pharmaceutics), sus características y composición son las siguientes: Na⁺:20 mmol/L; K⁺:140mmol/L; Mg²⁺: 5mmol/L; SO₄²⁻: 5mmol/L; H₂PO₄⁻: 25mmol/L; Lactobionato: 100mmol/L; adenosina: 5mmol/L; glutatión: 3mmol/L;

dexametasona: 16g/L; insulina: 40UI/L; penicilina: $2 \cdot 10^6$ UI/L; osmolalidad: 330 mOsm/Kg y pH: 7,40.

3.1.3 Otras actuaciones metodológicas

Desde el comienzo de la intervención se instauró una perfusión continua de manitol 0.25g/kg/h, que aumentó 0.5g/kg/h en el inicio de la fase anhepática. Se administraron suplementos de furosemida (1 mg/kg) cuando la diuresis disminuyó por debajo de 1 ml/kg/hr. El tratamiento de la hipocalcemia iónica consistió en una infusión inicial de CaCl_2 3 mg/kg/h, y bolos adicionales de 0,5-1g cuando la calcemia iónica era inferior a 0.9 mmol/L. Este ritmo de infusión varió a lo largo de la intervención, dependiendo de la fase de TOH, la velocidad de trasfusión de hemoderivados, y resultados de los análisis bioquímicos realizados.

Se administraron CKI y NaHCO_3 cuando la concentración de K^+ estaba por debajo de 3.5 mmol/L, o el déficit de base fue superior a -5 mmol/L, respectivamente. Si se consideró necesario se administraron agentes inotrópicos y vasopresores como la efedrina, la adrenalina, la dopamina y/o la noradrenalina.

Cinco minutos antes de reperfundir el injerto, se aplicó una terapia profiláctica que consistió en la administración de NaHCO_3 (1 mmol/Kg), CaCl_2 (0,5-1g), hiperventilación (aumento del 50% del volumen corriente) y se incrementó la FiO_2 a 1.

3.2 Técnica anestésica-quirúrgica del grupo control

La colecistectomía se realizó en pacientes ASA I-II. La inducción se realizó con 2 mcg/kg de fentanilo, 4-6 mg/kg de tiopental y 0.08 mg/kg de vecuronio. La anestesia se mantuvo con oxígeno/protóxido de nitrógeno, fentanilo, vecuronio e isoflurano según necesidad. Al final de la intervención se revirtió la relajación muscular con 2 mg de neostigmina y 1 mg de atropina.

Técnica quirúrgica: se realizó según protocolo standard del Servicio de Cirugía.

3.3 Variables del estudio

Con un sentido clínico, las variables estudiadas se ordenaron en las categorías siguientes:

3.3.1 Variables bioquímico-gasométricas.

pH, PCO₂, PO₂, HCO₃, Exceso de base, lactato, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg_T, Hto, Hb, glucosa, osmolalidad, amonio, urea, creatinina y proteína. obtenidas de la arteria radial en diferentes tiempos quirúrgicos (hepatectomía, anhepática, neohepática).

3.3.2 Variables hemodinámicas

Frecuencia cardiaca, presión arterial media, presión arterial pulmonar media, presión capilar pulmonar, presión venosa central, gasto cardíaco, índice cardíaco, resistencia vascular sistémica, índice de resistencia vascular sistémica, resistencia vascular pulmonar, índice de resistencia vascular pulmonar, todas ellas obtenidas a través de un catéter de Swan-Ganz, implantable según procedimiento estándar.

3.3.3 Variables de la respuesta inflamatoria y de la activación linfocítica.

Se analizaron tres citoquinas proinflamatorias (IL-1 , TNF- α , IL-6) y una citoquina que refleja la activación linfocítica (sIL-2r) en diversos territorios (arteria pulmonar, vena porta, vena cava inferior) durante las fases del trasplante hepático.

3.3.4 Variables relacionadas con la función del injerto

3.3.4.1 Variables anatomopatológicas: grado de lesión de preservación del injerto.

3.3.4.2 Variables bioquímico-gasométricas.

3.3.4.3 Tiempos quirúrgicos: tiempos de isquemia fría, caliente, duración total de la intervención.

3.3.4.4 Hemoderivados: bolsas de sangre empleadas, plasma fresco congelado, plaquetas.

3.4 Obtención de las muestras sanguíneas

Las muestras de sangre para las valoraciones bioquímicas-gasométricas se obtuvieron a través de un catéter colocado en la arteria radial, destinado exclusivamente para este fin. Las muestras de sangre para la determinación de citoquinas se obtuvieron a través de un catéter colocado en diversos territorios (arteria pulmonar, vena porta, vena cava), en diferentes tiempos quirúrgicos (hepatectomía, anhepática, neohepática). Se descartaron los primeros 5 mL de sangre para evitar interferencias, diluciones y contaminaciones de los especímenes. La sangre se distribuyó en:

- Un capilar heparinizado para la determinación de pH, PCO₂, PO₂, ión sodio, ion potasio, ión calcio y hemoglobina/hematocrito.

- Un tubo siliconado con heparina de litio, para las determinaciones de glucosa, urea, creatinina, proteínas, lactato, ión amonio, magnesio y la osmolalidad.

- Tubos estériles de 5 mililitros con EDTA, como anticoagulante, para la determinación de citoquinas a estudio. Se centrifugaron 10 minutos a 4°C y se almacenaron en tubos eppendorff para congelarlas, inicialmente a -28°C y posteriormente a -70°C. Las alícuotas de plasma se procesaron juntas.

En aquellas determinaciones que requerían de la separación de los elementos formes del suero o plasma, ésta se efectuó inmediatamente tras la obtención de la muestra mediante centrifugación durante 10 min a 4500 rpm en una centrífuga refrigerada a 4° C (Beckman Model TJ-6 Centrifugate). Los especímenes, cuando fue necesario, se congelaron a -70° C hasta el momento de su análisis.

3.5 Periodos de recogida de las variables bioquímico-gasométricas, variables hemodinámicas y de las citoquinas

Efectuamos evaluaciones completas del estado metabólico a intervalos de 30 minutos y con determinaciones puntuales antes y después de cada fase. Si la situación del paciente lo requirió, o alguno de los parámetros examinados se alteró de forma singular, se varió la periodicidad de obtención de las muestras o se amplió el perfil, al margen del protocolo establecido, de acuerdo a la práctica clínica habitual. (Véase tabla I)

	H1	H2	A1	A2	N1	N2
BIOQUÍMICA	*	*	*	*	*	*
GASOMÉTRICA	*	*	*	*	*	*
HEMODINÁMICA	*	*	*	*	*	
CITOQUINAS	*		*		*	*

Tabla I. Periodo de obtención de las diferentes variables a estudio

FASE HEPATECTOMÍA O DISECCIÓN:

H1: Inicio de la hepatectomía del trasplante hepático

H2: 5 minutos antes de la fase anhéptica

FASE ANHEPÁTICA

A1: 5 minutos después de la fase anhepática

A2: 5 minutos antes de la fase neohepática

FASE NEOHEPÁTICA

N1: 5 minutos después de la reperfusión

N2: 2 horas después de la reperfusión

3.6 Instrumental y métodos utilizados

A continuación se describen los autoanalizadores, sistemas y metodología que se emplearon para la realización del análisis de las variables objeto de estudio.

3.6.1 Variables Bioquímicas:

Sistemas:

El espécimen utilizado es sangre total anticoagulada con heparina de litio para las determinaciones de glucosa, urea, creatinina, proteína, lactato, ion amonio, y magnesio en un Kodak Ektachem DT-60 (Johnson and Johnson Vitros, Rochester, EEUU), además de la osmolalidad en el Osmomat OM-6020 (A. Menarini Diagnostics, Florencia, Italia).

Periodo de obtención de las muestras. (Véase Tabla II)

	H1	H2	A1	A2	N1	N2
UREA	x	x	x	x	x	x
AMONIO	x	x	x	x	x	x
OSMOLALIDAD	x	x	x	x	x	x
GLUCOSA	x	x	x	x	x	x
LACTATO	x	x	x	x	x	x
PROTEÍNAS	x	x	x	x	x	x
MAGNESIO	x	x	x	x	x	x
CREATININA	x	x	x	x	x	x

Tabla II. Periodo de obtención de las variables bioquímicas

Metodología y Unidades:

Urea: Unidades mg/dl. Método Ureasa; *Creatinina:* Unidades mg/dl. Método Creatinina amidohidrolasa; *Ión Amonio:* Unidades mmol/L. Método Azul bromofenol; *Glucosa:* Unidades mg/dl. Método Glucosa oxidasa; *Lactato:* Unidades mmol/L. Método Lactato oxidasa; *Magnesio:* Unidades mg/dl. Método Formazan; *Proteína:* Unidades g/dl. Método Reacción de Biuret; *Osmolalidad:* Unidades mOsm/Kg. Método descenso del punto de congelación.

3.6.2 Variables Gasométricas:

Sistemas.

Recogida de la muestra sanguínea en un capilar heparinizado analizándola en un gasómetro IL-1640 (Instrumentation Laboratory Company, Lexington, EEUU).

Periodos de la obtención de muestras . Similar a las anteriores. (Véase Tabla III).

	H1	H2	A1	A2	N1	N2
pH	x	x	x	x	x	x
PO ₂	x	x	x	x	x	x
HCO ₃	x	x	x	x	x	x
PCO ₂	x	x	x	x	x	x
SODIO	x	x	x	x	x	x
POTASIO	x	x	x	x	x	x
CALCIO	x	x	x	x	x	x
EXCESO DE BASE	x	x	x	x	x	x

Tabla III. Periodo de obtención de las variables gasométricas

Metodología y unidades:

pH: método potenciometría directa; *PO₂*: Presión oxígeno. Unidades mmHg. Método potenciometría directa; *HCO₃*: Bicarbonato. Unidades mmHg. ; *PCO₂*: Presión de dióxido de carbono. Unidades mmol/L. Método potenciometría directa; *Na⁺*: ión sodio. Unidades mmol/L. Método potenciometría directa; *K⁺*: ión potasio. Unidades mmol/L. Método potenciometría directa; *Ca²⁺*: ión calcio. Unidades mmol/L. método potenciometría directa; *Hb*: hemoglobina. Unidades g/100ml; *Hto*: hematocrito: unidades en tanto por ciento %; *EB*: exceso de base. Unidades mmol/L.

3.6.3 Variables hemodinámicas

Sistema:

Monitor gasto cardiaco continuo y SvO₂ (Baxter Edwards Critical Care,. Vigilance monitor. Modelo VGS2), Catéter arterial Swan-Ganz (Baxter Edwards Critical Care, Swan-Ganz Oximetry TD Catheter Model 93-744H7.5F).

Metodología.

Termodilución y espectrofotometría, termodilución continua. Obtención de las medidas hemodinámicas mediante la ley de Ohm.

Medidas obtenidas, unidades y periodo de obtención del valor. (Tabla IV)

Las determinaciones hemodinámicas coincidieron con la extracciones de sangre. *FC*: Frecuencia Cardiaca, lpm; *PAM*: Presión Arterial Media, mmHg; *PVC*: Presión Venosa Central, mmHg; *PAPM*: Presión Arterial Pulmonar Media, mmHg; *PCP*: Presión Capilar Pulmonar, mmHg; *GC*: Gasto Cardíaco. L/min; *IC*: Índice Cardíaco. L/min/m²; *RVS*: Resistencia Vascular Sistémica, dn-s/cm⁵; *IRVS*: Índice Resistencia Vascular Sistémica, dn-s-m²/cm⁵; *RVP*: Resistencia Vascular Pulmonar, dn-s/cm⁵; *IRVP*: Índice Resistencia Vascular Pulmonar, dn-s-m²/cm⁵; *VS*: Volumen Sistólico, ml/latido; *IVS*: Índice Volumen Sistólico, ml/latido/m²; *Altura*: centímetros; *Peso*: kilogramos; *SC*: superficie corporal, m²

	H1	H2	A1	A2	N1	N2
FC	x	x	x	x	x	x
PAM	x	x	x	x	x	x
PVC	x	x	x	x	x	x
PAPM	x	x	x	x	x	x
PCP	x	x	x	x	x	x
GC	x	x	x	x	x	x
IC	x	x	x	x	x	x
RVS	x	x	x	x	x	x
IRVS	x	x	x	x	x	x
RVP	x	x	x	x	x	x
IRV	x	x	x	x	x	x
VS	x	x	x	x	x	x
IVS	x	x	x	x	x	x
SVO ₂	x	x	x	x	x	x

Tabla IV. Periodo de obtención de las variables hemodinámicas

3.6.4 Citoquinas:

Sistema.

Se determinaron IL-1 , TNF- α , IL-6 y sIL-2r. Las muestras sanguíneas se recogieron en tubos estériles de 5 mililitros con EDTA, como anticoagulante. Se centrifugaron a 4°C. Las muestras obtenidas se guardaron en 10 alícuotas de aproximadamente 400 μ l para congelarlos a -28°C y posteriormente almacenarlos en tubos eppendorff en un congelador a -70°C. Se identificaron cada una con la fase y el número de TOH. Las alícuotas de plasma se procesaron juntas (grupo TOH y grupo control) en un instrumento Immulite manufacturado por EURO/DPC (Glyn Rhonwy. Llanberis, Gwynedd LL55 4EL.United Kingdom).

Metodología y Unidades.

El método para cuantificar las citoquinas fue el de quimioluminiscencia (prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas).

Las unidades de medida fueron picogramos mililitro (pg/ml). La concentración mínima detectable está estimada en 4 pg/ml.

Periodos de obtención de la muestra grupo TOH. (Véase tabla IV)

Fase de Hepatectomía. Tras finalizar la inducción anestésica, se extrajeron muestras sanguíneas de la arteria pulmonar (*Muestra A*) y de la vena cava inferior (*Muestra VC1*). La obtención de una muestra sanguínea del territorio de la arteria pulmonar se realizó a través de el catéter de Swan-Ganz. La obtención de una muestra sanguínea del territorio de la vena cava inferior se realizó a través de un catéter en la vena femoral (16GA,30 cm, Arrow).

Fase Anhepática. 5 minutos después del clampaje de la vena porta analizamos muestras sanguíneas obtenidas de la arteria pulmonar (*Muestra B*), de la vena porta (*Muestra VP1*) y de la vena cava inferior (*Muestra VC2*). La muestra de la vena porta fue obtenida mediante una aguja intramuscular al clampar rellenando una jeringa de 10 ml heparinizada del borde distal de la vena porta (territorio portal).

Reperusión. En el momento del desclampaje de la vena porta y suprahepáticas, la sangre procedente del territorio de la vena porta y del injerto pasan a la circulación periférica extrayendo sangre del territorio de la vena cava inferior (*Muestra VC3*) y de la vena porta y posthepática al desclampar a través del muñón del injerto de la vena cava inferior (*Muestra VP2*). No se extrajo en ese momento sangre del territorio de la arteria pulmonar debido a las interferencias que se producen en las mediciones en un momento de gran inestabilidad cardiovascular.

Fase Neohepática. 2 horas después de la reperusión se procede a la extracción de sangre de la arteria pulmonar (*Muestra C*) y de la vena cava inferior (*Muestra VC4*).

Tabla V. Periodo de obtención de las muestras sanguíneas para el análisis de las citoquinas.

	HEPATECTOMÍA	ANHEPATICA	REPERFUSION	NEOHEPÁTICA
ARTERIA PULMONAR	Muestra A	Muestra B		Muestra C
VENA CAVA	Muestra VC1	Muestra VC2	Muestra VC3	Muestra VC4
VENA PORTA		Muestra VP1	Muestra VP2	

Periodo de obtención de la muestra del grupo control: la muestra sanguínea se extrajo a los 60 minutos del inicio de la intervención

3.7 Recolección de variables relacionadas con la función del injerto

3.7.1 Variables bioquímico-gasométricas:

Se valoró la restauración de la función hepática durante la fase neohepática en función del pH, la glucosa, el lactato y el amonio.

3.7.2 Variables anatomopatológicas:

Al finalizar la intervención se realizó una resección en cuña del injerto para valorar mediante estudios histológicos posteriores el estado de conservación del injerto. Los resultados anatomopatológicos se expresan de 0 a III.

Grado 0: bien.

Grado I: Leucocitosis portal y lobulillar

Grado II: entre el I-III.

Grado III: Leucocitosis portal y lobulillar, necrosis centrolobulillar hemorrágica y necrosis hepatocitaria confluyente.

3.7.3 Tiempos quirúrgicos

Tiempo de isquemia total. Fue definido como el intervalo entre la parada cardiaca del donante hasta la restauración de la circulación portal del injerto

Tiempo de isquemia fría. Intervalo entre la parada cardiaca e inicio de la reperfusión del donante hasta el momento que se saca de la nevera y se pone en la mesa quirúrgica para el inicio de las anastomosis.

Tiempo de isquemia caliente. Intervalo de tiempo desde que se pone el injerto en la mesa de quirófano hasta el momento de la reperfusión del injerto en el receptor.

Duración total de la intervención. Tiempo que se extiende desde el momento de incisión de la piel hasta el cierre de la laparotomía.

3.7.4 Hemoderivados: bolsas de sangre, plasma fresco congelado y plaquetas.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados de las variables cuantitativas se expresan con medias y desviaciones estándar. Las variables cualitativas se expresan en porcentajes. Las comparaciones de medias de citoquinas entre casos y grupo control se realizó mediante la prueba t para una muestra y la prueba z de Kolmogorov-Smirnov. La comparación de medias entre fases y regiones de las variables analíticas, hemodinámicas y citoquinas se realizó mediante la prueba de Friedman. Las comparaciones bivariadas entre las fases de las variables hemodinámicas, analíticas y citoquinas se realizó mediante la prueba de Wilcoxon de los rangos con signo. Las asociaciones entre parámetros se exploró inicialmente con los estadísticos de Spearman y la Tau- de Kendall (asumiendo falta de cumplimiento de los presupuestos paramétricos de normalidad y homocedasticidad)

Las representaciones gráficas expresan los promedios ajustados para las fases o parámetros.

Se consideraron significativos los valores de error tipo I menores al 5%

El paquete estadístico utilizado en los análisis fue SPSS versión 10.0.5.

III. RESULTADOS

1. Variables antropométricas

1.1 Grupo de Trasplante (TOH)

De los 20 pacientes del grupo de trasplante se seleccionaron 12 pacientes al finalizar la fase de recogida de datos. Para maximizar la fiabilidad de los resultados obtenidos, preferimos no incluir pacientes donde los datos obtenidos fueron incompletos o no fiables, debido a las dificultades técnicas de la intervención y el control de la estabilidad del paciente durante la intervención en las diferentes fases del TOH.

La edad media de los pacientes fue de $50,25 \pm 5,63$ años. El 37,5% fueron varones y 62,5% mujeres. El peso medio fue de $67 \pm 6,11$ kg.

1.2 Grupo de Control

20 pacientes grupo control. 14 mujeres y 6 varones. El tiempo de las intervenciones fue $86,7 \pm 18,03$ minutos, con un peso de $77,4 \pm 12,014$ kg. Las citoquinas a estudio no superaron los valores sensibles de detección (<4 pg/ml) (Anexo 1).

2. Variables clínicas

2.1 Estado clínico del paciente

2.1.1 Diagnóstico

En nuestra serie hubo un predominio de cirrosis alcohólica 6 casos (50%), 3 casos (25%) de pacientes con cirrosis idiopática y 3 casos (25%) de virus C (Tabla VI).

Alcohol	50,0 (6)
Idiopática	25,0 (3)
Virus C	25,0 (3)
Total	100,0 (12)

Tabla VI. Porcentajes y frecuencias de los diagnósticos.

2.1.2 Child-Pugh

Dentro del grupo B de Child Pugh 3 pacientes (25%) sumaron 8 puntos y otros 3 pacientes (25%) sumaron 9 puntos. Dentro de la clase C 4 pacientes (33,3%) sumaron un total de 10 puntos y 2 pacientes (16,6%) llegaron hasta 13 puntos (Tabla VII).

B8	25,0 (3)
B9	25,0 (3)
C10	33,3 (4)
C13	16,6 (2)
Total	100,0 (12)

Tabla VII. Porcentajes y frecuencias del Child-Pugh.

2.2 Procedencia del injerto

3 injertos (25%) provinieron del hospital donde se realizó el estudio (Hospital Universitario de N^a S^a de la Candelaria). El resto según se describe a continuación: 4 injertos (33,3%) del Hospital N^a S^o del Pino, 3 injertos (25%) del Hospital Universitario de Canarias y 2 injertos (16,6%) del Hospital Insular de las Palmas, (Tabla VIII).

HNSC	25,0 (3)
HNSP	33,3 (4)
HUC	25,0 (3)
Insular	16,6 (2)
Total	100,0 (12)

Tabla VIII. Porcentajes y frecuencias de la procedencia de los injertos.

2.3 Estado clínico postrasplante

De los pacientes incluidos en el estudio en el momento actual (Octubre 2001) hay una supervivencia del 91,7%, con una porcentaje de mortalidad del 8,3% a los 4 años. Los pacientes tienen un Karnosky del 100% a los 4 años.

3. Variables hemodinámicas

La Tabla IX describe los resultados descriptivos de las variables hemodinámicas en las diferentes fases del trasplante hepático. Se indican las variaciones hemodinámicas desde el inicio de la intervención hasta la reperfusión del injerto (neohepática) como se aprecia en la tabla X por los diferentes parámetros estudiados.

Entre estos resultados destacamos la PAM, en la que se observa un mantenimiento de los valores hasta de $84 \pm 9,38$ mmHg 5 minutos antes de reperfundir para posteriormente descender hasta $71,38 \pm 13,38$ mmHg en la fase neohepática. FC se mantiene entre $81,43 \pm 13,65$ lpm al inicio de la hepatectomía hasta $92,13 \pm 17$ lpm en la fase neohepática, (Figura 1 y 2).

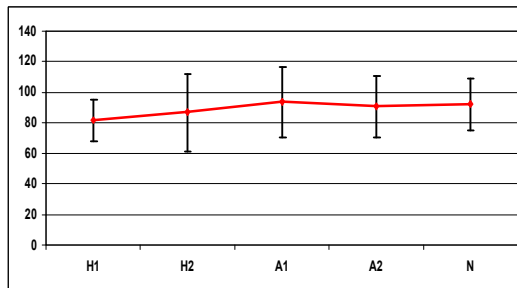


Figura 1. Frecuencia Cardíaca

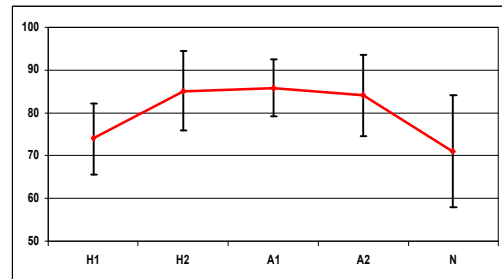


Figura 2. Presión Arterial Media

La RVS decrece en la reperfusión desde $780,50 \pm 106$ dn-s/cm⁵ 5 minutos antes de reperfundir hasta $434,38 \pm 156,82$ dn-s/cm⁵ 5 minutos después. Al igual que la RVS se produce un cambio similar en la IRVS pasando de $1250,75 \pm 176,99$ dn-s-m²/cm⁵ 5 minutos antes hasta $722,63 \pm 273,69$ dn-s-m²/cm⁵ 5 minutos después de la reperfusión (Figura 3 y 4).

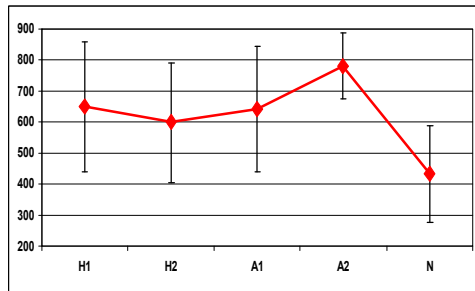


Figura 3. RVS

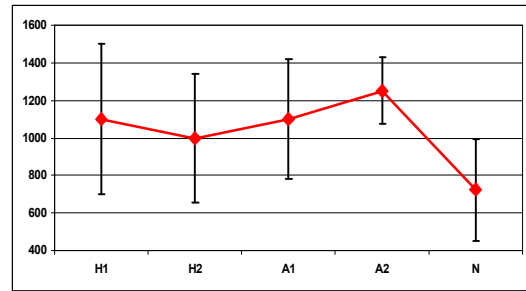


Figura 4. IRVS

Tanto el GC como el IC se mantienen con valores compatibles con su estado hiperdinámico. El IC se mantiene entre $5,19 \pm 1,78$ L/min/m² hasta $4,90 \pm 0,22$ L/min/m² antes de la reperfusión, para posteriormente elevarse hasta $7,11 \pm 2,69$ L/min/m² en la fase neohepática. La saturación venosa mixta durante las diferentes fases se mantiene estable entorno a 80% de saturación (78,43%-82,33%). El resto de valores (PVC, PAPM, PCP) se describen en la Tabla IX (Figuras 7-12).

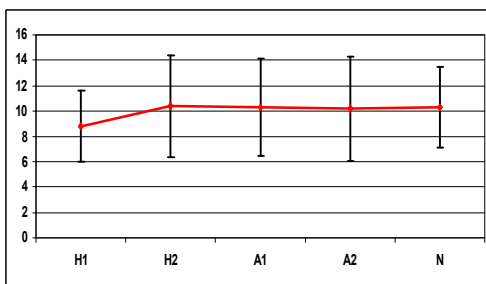


Figura 5. Gasto Cardíaco

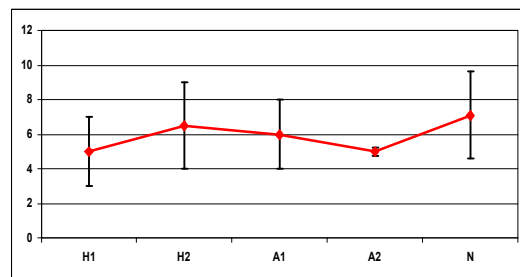


Figura 6. Índice Cardíaco

RESULTADOS

TABLA IX. Promedios entre fases de las medidas hemodinámicas

	<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática</i>
<i>Frecuencia Cardíaca (FC)</i>	81,43 (13,65)	86,75 (25,35)	93,71 (23,11)	90,60 (19,86)	92,13 (17,07)
<i>Presión Arterial Media (PAM)</i>	74,00 (8,35)	85,13 (9,25)	85,86 (5,70)	84,00 (9,38)	71,38 (13,03)
<i>Presión Venosa Central (PVC)</i>	10,43 (6,70)	10,25 (7,96)	8,14 (4,74)	8,60 (4,62)	12,25 (7,57)
<i>Presión Arterial Pulmonar Media (PAPM)</i>	24,00 (7,00)	26,13 (10,91)	23,86 (10,56)	27,40 (15,24)	25,75 (8,71)
<i>Presión Capilar Pulmonar (PCP)</i>	16,71 (5,88)	16,88 (10,67)	15,43 (12,09)	10,25 (4,11)	17,25 (6,61)
<i>Gasto Cardíaco (GC)</i>	8,88 (2,84)	10,43 (4,02)	10,37 (3,86)	10,25 (4,11)	10,30 (3,21)
<i>Índice Cardíaco (IC)</i>	5,19 (1,78)	6,45 (2,78)	5,87 (1,89)	4,90 (0,22)	7,11 (2,69)
<i>Resistencia Vascular Sistémica (RVS)</i>	650,86 (208,73)	599,25 (193,33)	642,86 (200,49)	780,50 (106,54)	434,38 (156,82)
<i>Índice Resistencia Vascular Sistémica (IRVS)</i>	1131,00 (396,68)	999,88(340,80)	1096,57 (319,07)	1250,75 (176,99)	722,63 (273,69)
<i>Resistencia Vascular Pulmonar (RVP)</i>	80,57 (45,66)	74,75 (27,25)	71,67 (20,20)	104,25 (27,67)	68,13 (24,79)
<i>Índice Resistencia Pulmonar Vascular (IRPV)</i>	139,57 (79,98)	124,50 (47,55)	124,83 (35,92)	165,75 (27,54)	105,63 (39,18)
<i>Volumen Sistólico (VS)</i>	103,00 (35,37)	112,13 (23,39)	108,43 (21,87)	96,75 (6,85)	133,75 (63,79)
<i>Índice Volumen Sistólico (IVS)</i>	60,86 (21,72)	68,25 (21,27)	65,43 (15,44)	59,75 (7,72)	77,13 (32,98)
<i>Saturación Venosa (SV)</i>	78,43 (5,35)	85,71 (4,64)	86,67 (7,09)	86,50 (10,61)	82,33 (4,46)

Tabla IX. Estadísticos descriptivos de las variables hemodinámicas: media (desviación estándar.), FC: Frecuencia Cardíaca; PAM: Presión Arterial Media, mmHg ; PVC: Presión Venosa Central, mmHg; PAPM: Presión Arterial Pulmonar Media, mmHg; PCP: Presión Capilar Pulmonar, mmHg; GC: Gasto Cardíaco, L/min; IC: Índice Cardíaco, L/min/m²; RVS: Resistencia Vascular Sistémica, dn-s/cm⁵; IRVS: Índice Resistencia Vascular Sistémica, dn-s-m²/cm⁵;RVP: Resistencia Vascular Pulmonar, dn-s/cm⁵; IRVP: Índice Resistencia Vascular Pulmonar, dn-s-m²/cm⁵; VS: Volumen Sistólico,ml/latido; IVS: Índice Volumen Sistólico,

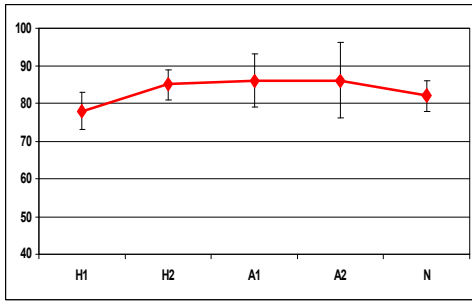


Figura 7. Saturación Venosa

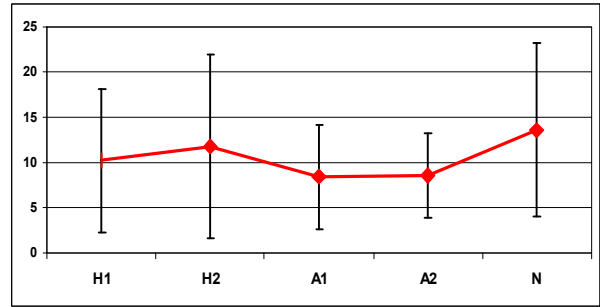


Figura 8. Presión Venosa Central

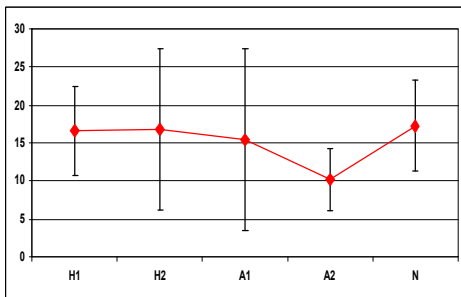


Figura 9. Presión Capilar Pulmonar

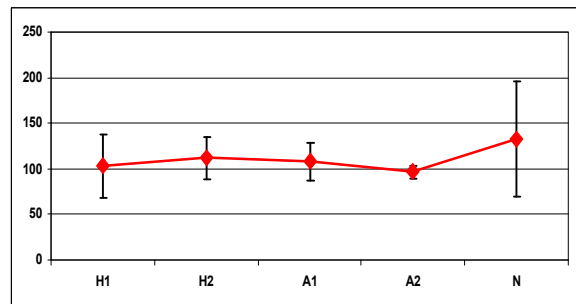


Figura 10. Volumen Sistólico

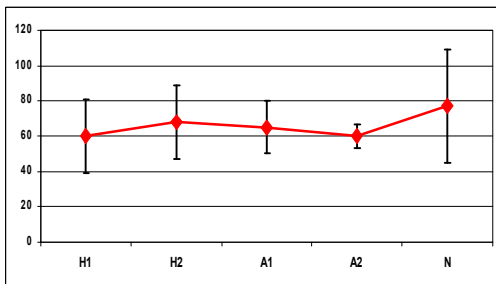


Figura 11. IVS

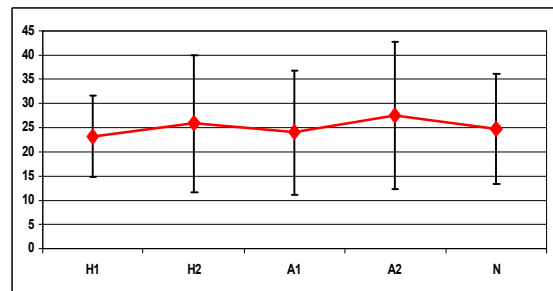


Figura 12. PAPM

4. Variables bioquímicas-gasométricas

A continuación se describen los cambios bioquímicos-gasométricos durante las diferentes fases del TOH (véase Tabla X).

4.1 Urea y amonio.

Comportamiento bifásico con un descenso de la urea desde niveles de $64,50 \pm 40,20$ mg/dl hasta $32,86 \pm 11,47$ mg/dl para elevarse hasta $46,25 \pm 23,92$ mg/dl en la fase neohepática. Al igual puede observarse el comportamiento del amonio con un aumento desde $45 \pm 34,53$ mmol/L hasta $70,71 \pm 46,79$ mmol/L con una caída posterior en la fase neohepática $27,50 \pm 13,61$ mmol/L (Figura 13 y 14).

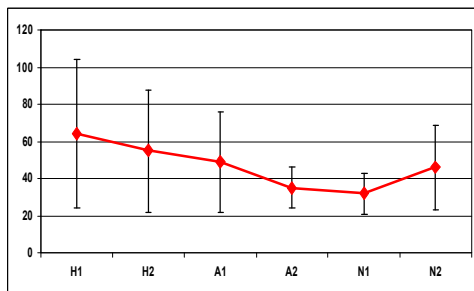


Figura 13. Urea

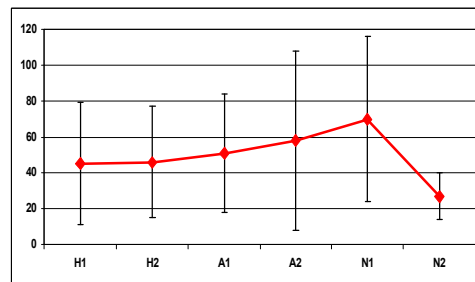


Figura 14. Amonio

4.2 Osmolalidad, glucosa y sodio.

Comportamiento ascendente de los parámetros a estudio. La glucosa se eleva desde $153,75 \pm 50,91$ mg/dl hasta $239,13 \pm 51,27$ mg/dl presentando un pico en la reperfusión del injerto de $263,14 \pm 53,63$ mg/dl. El sodio se eleva desde $132,38 \pm 4,78$ mmol/L hasta $136,88 \pm 4,88$ mmol/L. La osmolalidad se manifiesta de forma similar pasando de $282,13 \pm 9,69$ mOsm/Kg en la hepatectomía hasta $301,38 \pm 10,73$ mOsm/Kg en la fase neohepática (Figura 15,16 y 17).

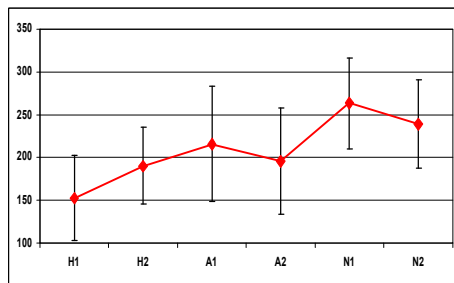


Figura 15. Glucosa

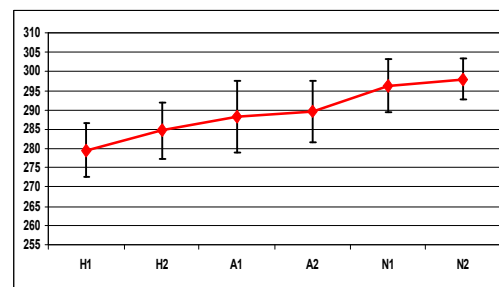


Figura 16. Osmolalidad

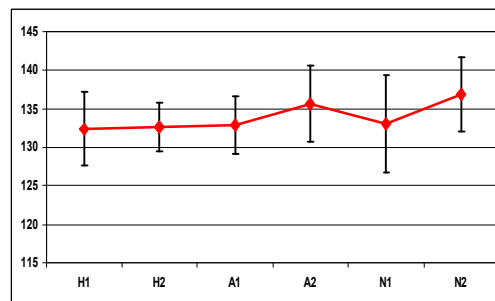


Figura 17. Sodio

4.3 pH-bicarbonato, PCO₂, exceso de base y lactato.

Comportamiento bifásico de los parámetros a estudio. El pH comienza en 7,34 manteniéndose en esos niveles para aumentar en la fase neohepática a 7,42. El bicarbonato se mantiene en niveles de 21,66±3,08 mmHg para remontar a valores de 24,26±2,20 mmHg al final de la fase neohepática. El lactato durante el trasplante se eleva desde 1,3±0,29 mmol/L hasta 5,89±1,61 mmol/L para finalmente pasar a 4,46±2,38 mmol/L. Exceso de base pasa de valores negativos – 2,90±3,57 mmol/L hasta –3,55±1,85 mmol/L en la fase de reperfusión para llegar a valores de 0,58±2,26 mmol/L a las 2 horas de la reperfusión (Figuras 18 a 23).

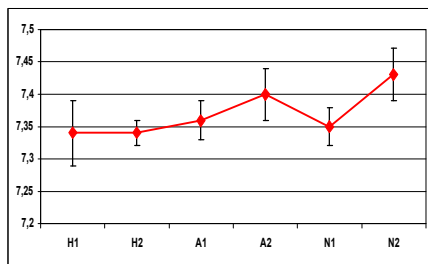


Figura 18. pH

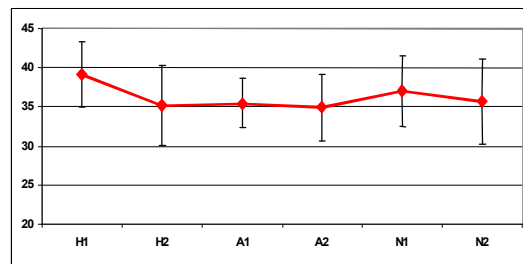


Figura 19. PCO₂

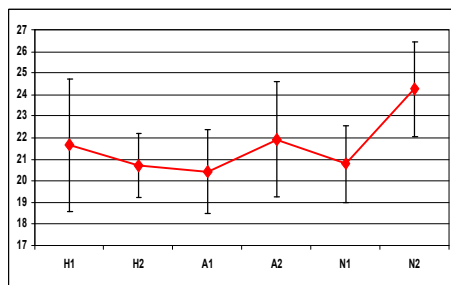


Figura 20. HCO₃

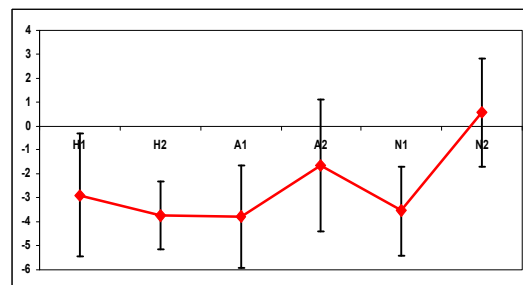


Figura 21. Exceso de Base

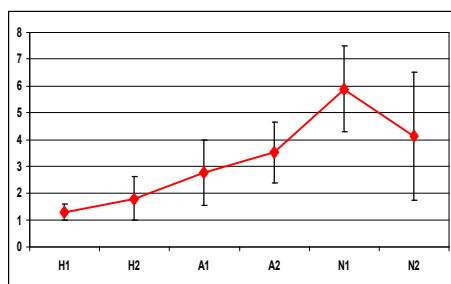


Figura 22. Lactato

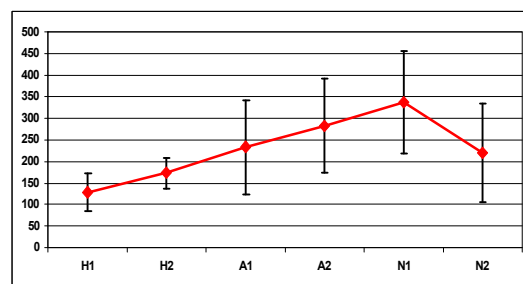


Figura 23. PO₂

4.4 Calcio iónico y magnesio iónico

Comportamiento bifásico con caída desde la fase hepatectomía hasta la reperfusión ($1,09\pm 0,12\text{mmol/L}$ a $1,05\pm 0,21\text{mmol/L}$) para elevarse hasta $1,26\pm 0,13\text{ mmol/L}$ al final de la fase neohepática (Figuras 24 y 25).

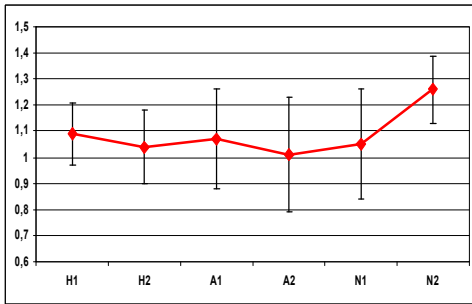


Figura 24. Calcio iónico

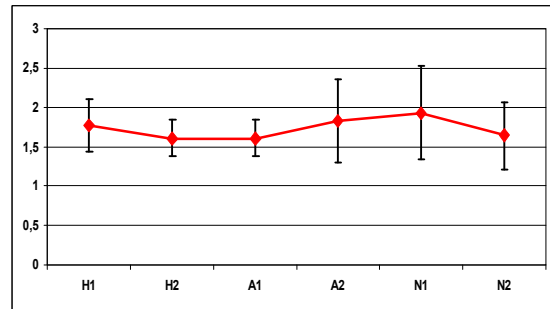


Figura 25. Magnesio iónico

4.5 Potasio.

Comportamiento bifásico con niveles iniciales de $4,48\pm 0,66\text{ mmol/L}$ hasta $3,69\pm 0,31\text{ mmol/L}$ a las 2 horas de la reperfusión (Figura 26).

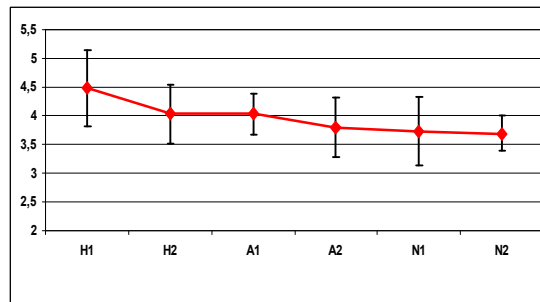


Figura 26. Potasio

4.6 Proteínas, Creatinina

En la Tabla X se detalla los valores obtenidos. Las figuras 27 y 28 quieren representar la poca oscilación de la creatinina y las proteínas, respectivamente.

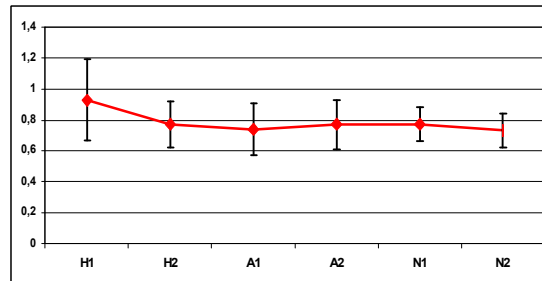


Figura 27. Creatinina

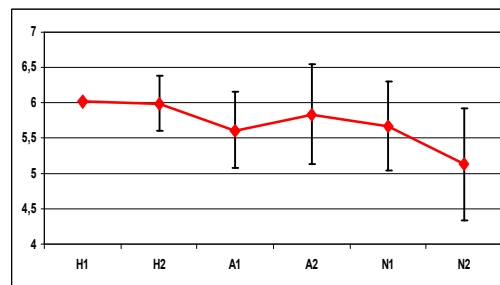


Figura 28. Proteínas

RESULTADOS

Tabla X. Estadísticos descriptivos de las variables bioquímico-gasométricas. Media y desviación estándar

	Hepatectomía 1	Hepatectomía 2	Anhepática 1	Anhepática 2	Neohepática 1	Neohepática 2
Urea	64,50 (40,20)	55,50 (33,24)	49,63 (27,72)	35,57 (11,87)	32,86 (11,47)	46,25 (23,92)
Amonio	45,00 (34,53)	46,38 (31,209)	51,25 (33,30)	58,14 (50,23)	70,71 (46,79)	27,50 (13,61)
Osmolaridad	282,13 (9,69)	287,63 (11,03)	291,25 (11,97)	289,71 (7,93)	296,29 (6,87)	301,38 (10,73)
Glucosa	153,75 (50,91)	190,13 (45,50)	216,88 (67,77)	196,86 862,85)	263,14 (53,63)	239,13 (51,27)
Sodio	132,38 (4,78)	132,63 (3,16)	132,88 (3,72)	135,63 (4,93)	133,00 (6,32)	136,88 (4,88)
pH	7,34 (5,96E-02)	7,34 (2,51E-02)	7,36(3,52E-02)	7,40 (4,67E-02)	7,35 (3,96E-02)	7,42 (4,41E-02)
HCO ₃	21,66 (3,08)	20,70 (1,48)	20,44 (1,95)	21,91 (2,66)	20,79 (1,78)	24,26 (2,20)
PCO ₂	39,15 (4,20)	35,14 (5,10)	35,48 (3,19)	34,91 (4,29)	36,98 (4,50)	35,66 (5,51)
Exceso de base	-2,90 (3,57)	-3,75 (1,43)	-3,78 (2,12)	-1,65 (2,77)	-3,55 (1,85)	0,58 (2,26)
Lactato	1,30 (0,299)	1,74 (0,76)	2,99 (1,30)	3,53 (1,14)	5,89 (1,61)	4,46 (2,38)
Calcio	1,09 (0,12)	1,04 (0,14)	1,07 (0,19)	1,01 (0,22)	1,05 (0,21)	1,26 (0,13)
Potasio	4,48 (0,66)	4,03 (0,51)	4,03 (0,36)	3,79 (0,52)	3,73 (0,60)	3,69 (0,31)
Proteínas	6,00 (0,61)	5,88 (0,47)	5,75 (0,63)	5,84 (0,71)	5,67 (0,63)	5,26 (0,83)
Magnesio	1,80 (0,44)	1,78 (0,30)	1,64 (0,23)	1,83 (0,53)	1,93 (0,59)	1,76 (0,52)
Creatinina	0,95 (0,25)	0,78 (0,14)	0,75 (0,16)	0,77 (0,16)	0,77 (0,11)	0,75 (0,12)
PO ₂	127,63 (43,42)	173,63 (35,93)	233,13 (108,66)	283,25 (109,04)	336,88 (119,27)	221,13 (114,57)

Tabla X. Estadísticos descriptivos de las variables analíticas: media (desviación estándar), Urea:mg/dl.; Amonio: mmol/L.; Osmolaridad: mOsm/Kg; Glucosa: mg/dl.; Sodio: mmol/L.; pH; HCO₃: Bicarbonato, mmHg.; PCO₂: Presión de dióxido de carbono: mmol/L. ;Exceso de base: mmol/L; Lactato, mmol/L. ; Calcio: mmol/L.; Potasio: mmol/L. ; Proteinas: g/dl.; Magnesio: mg/dl.; Creatinina: mg/dl.; PO₂: Presión oxígeno,mmHg,

5. Variables citoquinicas

5.1 IL-6:

La Tabla XI muestra los resultados entre las diferentes fases y territorios. Se observa un incremento progresivo de esta en las diferentes fases, independientemente del territorio. En la arteria pulmonar pasamos de 6,44±9,50 pg/ml en la hepatectomía, posteriormente a 101,01±175,55 pg/ml en la anhepática para llegar hasta 308,49±357,92 pg/ml en la neohepática. El comportamiento en la vena cava es similar pasando de 5,70±8,25 pg/ml en la hepatectomía hasta 116,98±183,14 pg/ml en la anhepática. En la reperfusión sigue el ascenso 264,23±372,09 pg/ml hasta 2 horas después que llega a 342,83±365,94 pg/ml. En la vena porta el comportamiento es similar pasando de 253,34±326,93 pg/ml hasta 354,26±399,33 pg/ml (Figura 29).

	Hepatectomía	Anhepática	Reperfusión	Neohepática
A. Pulmonar	6,44 (9,50)	104,01 (175,55)		308,49 (357,92)
V. Cava	5,70 (8,25)	116,98 (183,14)	264,23 (372,09)	342,83 (365,94)
V. Porta		253,34 (326,93)	354,26 (399,33)	

Tabla XI. Estadísticos descriptivos de la interleukina IL6: media (desviación estándar). Unidades pg/ml.

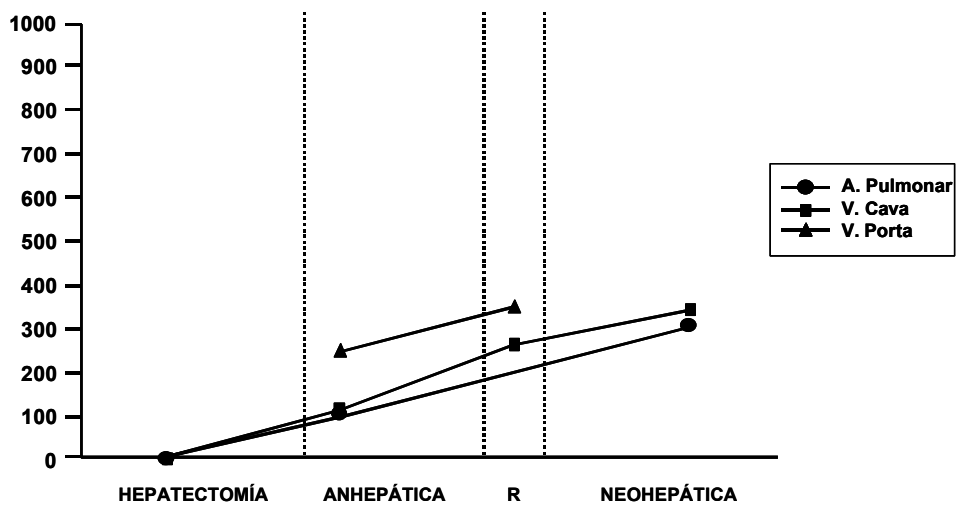


Figura 29. Interleuquina 6

5.2 sIL-2r:

En la Tabla XII observamos en la arteria pulmonar una caída desde la fase hepatectomía hasta la fase anhepática (943,63±322,70 pg/ml a 579,88±403,66 pg/ml) para elevarse en la fase neohepática a 777,25±421,91 pg/ml. En la vena cava el comportamiento es similar con un descenso de 799,50±489,51pg/ml hasta 516,38±382,72 pg/ml. En la reperfusión se eleva hasta 684,13±321,45 pg/ml con una cifra sostenida en torno a 677,29±354,80 pg/ml. En el territorio de la vena porta hay una elevación 559,76±169,87 pg/ml hasta 676,57±431,27 pg/ml en la reperfusión (Figura 30).

	<i>Hepatectomía</i>	<i>Anhepática</i>	<i>Reperfusión</i>	<i>Neohepática</i>
<i>A. Pulmonar</i>	943,63 (322,70)	579,88 (403,66)		777,25 (421,91)
<i>V. Cava</i>	799,50 (489,51)	516,38 (382,72)	684,13 (321,45)	677,29 (354,80)
<i>V. Porta</i>		559,76 (169,87)	676,57 (431,27)	

Tabla XII. Estadísticos descriptivos de la interleukina sIL-2r: media (desviación estándar). Unidades pg/ml.

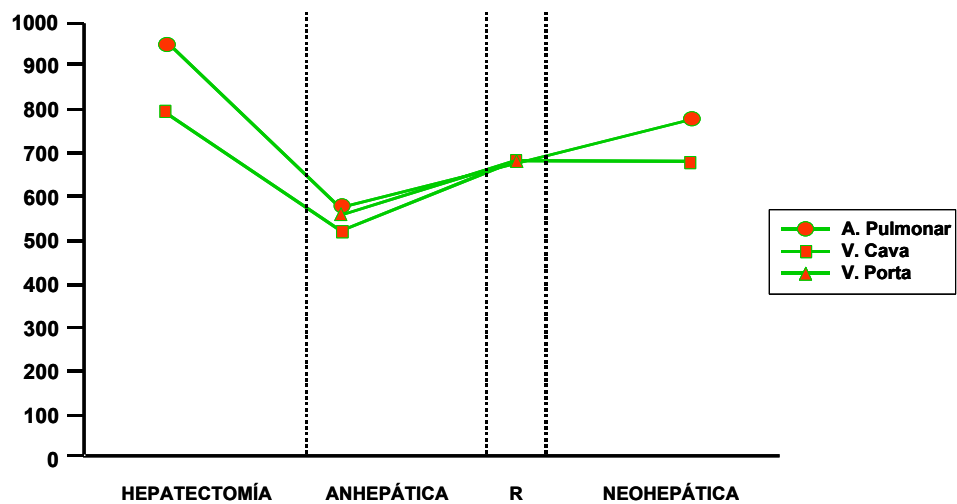


Figura 30. sIL-2r

5.3 TNF- α .

Al igual que el sIL-2r, como se muestra en la Tabla XIII hay una caída en los valores de la arteria pulmonar desde $10,06 \pm 8,25$ pg/ml en la hepatectomía hasta $6,93 \pm 5,09$ pg/ml en la fase anhepática, para volver a elevarse en la fase neohepática a $15,94 \pm 11,39$ pg/ml. En la vena cava hay una tendencia alcista incluyendo la fase de hepatectomía $5,55 \pm 5,75$ pg/ml pasando a $7,21 \pm 4,83$ pg/ml en la anhepática con un pico en la reperfusión de $25,23 \pm 24,94$ pg/ml para finalmente estabilizarse $20,34 \pm 10,85$ pg/ml. En la vena porta hay una elevación de $8,96 \pm 9,15$ pg/ml hasta $14,76 \pm 20,83$ pg/ml en la reperfusión (Figura 31).

	<i>Hepatectomía</i>	<i>Anhepática</i>	<i>Reperfusión</i>	<i>Neohepática</i>
<i>A. Pulmonar</i>	10.06 (8.25)	6.93 (5.09)		15.94 (11.39)
<i>V. Cava</i>	5.55 (5.75)	7.21 (4.83)	25.23 (24.94)	20.34 (10.85)
<i>V. Porta</i>		8.96 (9.15)	14.76 (20.83)	

Tabla XIII. Estadísticos descriptivos de la interleukina TNF- α : media (desviación estándar). Unidades pg/ml.

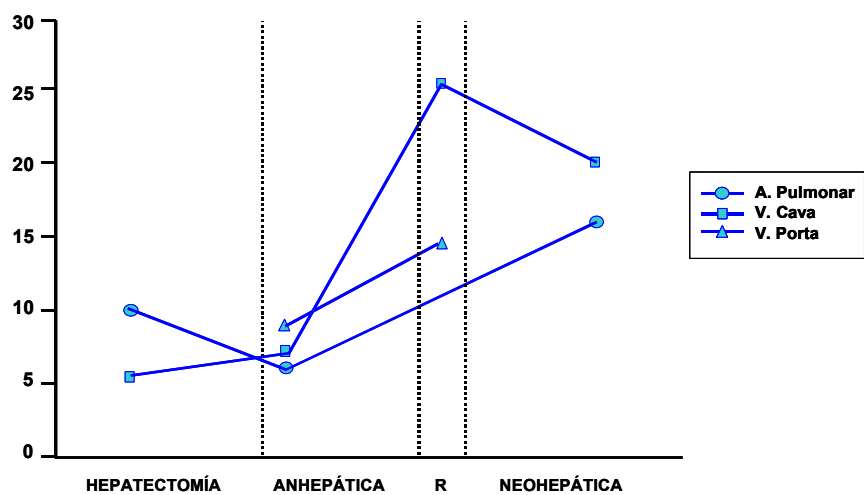


Figura 31. TNF- α

5.4 IL-1b.

Como observamos en la Tabla XIV, tanto en la fase de hepatectomía como en la anhepática sus valores son nulos en todos los terrenos analizados. En la vena cava, en la fase de reperfusión, se observa $12,21 \pm 24,19$ pg/ml hasta $1,94 \pm 5,14$ pg/ml. En la vena porta detectamos valores de $1,40 \pm 3,70$ pg/ml en la reperfusión. En la arteria pulmonar se alcanzan valores de $3,20 \pm 5,05$ pg/ml (Figura 32).

	<i>Hepatectomía</i>	<i>Anhepática</i>	<i>Reperfusión</i>	<i>Neohepática</i>
<i>A. Pulmonar</i>	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)		3,20 (5,05)
<i>V. Cava</i>	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	12,21 (24,19)	1,94 (5,14)
<i>V. Porta</i>		0,00 (0,00)	1,40 (3,70)	

Tabla XIV Estadísticos descriptivos de la interleukina IL1 : media (desviación estándar). Unidades pg/ml.

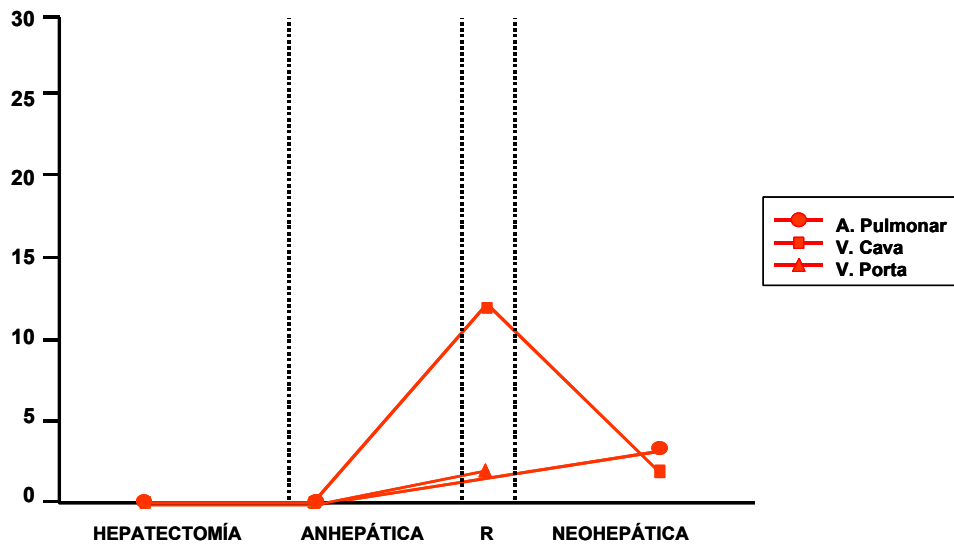


Figura 32. Interleuquina 1β

6. Variables relacionadas con la función del injerto

6.1 Grado de preservación: $1,38 \pm 1,19$ puntos (rango de 0 a 3)

6.2 Tiempos quirúrgicos

Duración total: $581,88 \pm 130,87$ minutos

Isquemia total: $555,88 \pm 153,76$ minutos

Isquemia fría: $496,63 \pm 137,84$ minutos

Isquemia caliente: $77,38 \pm 18,55$ minutos

6.3 Hemoderivados administrados

Sangre: $11,13 \pm 3,52$ concentrados

Plaquetas: $3,43 \pm 4,54$ pool

Plasma fresco congelado: $14,63 \pm 7,41$ Unidades

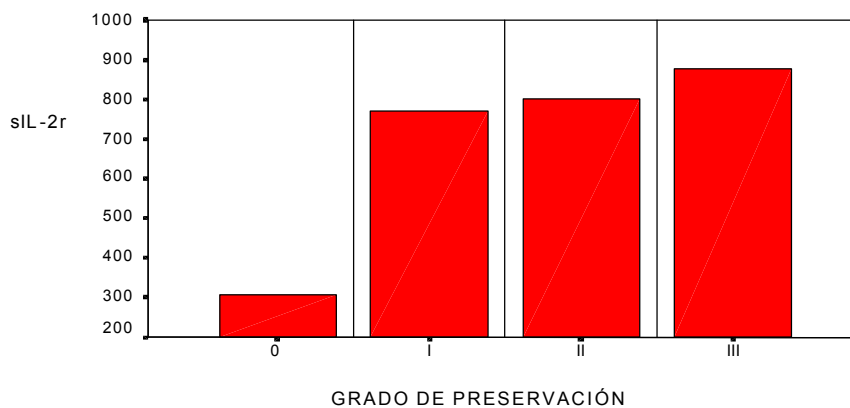
Fibrinógeno: $1 \pm 1,2$ gr

7. Asociación entre las variables a estudio

En los anexos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 28, 29, 30, 31 se registran las matrices de correlaciones bivariadas entre fases y regiones de las variables de respuesta inflamatoria y de la activación linfocítica en relación a las variable hemodinámicas, bioquímico-gasométricas, función del injerto y citoquinas en estudio.

7.1 Relación entre los niveles de sIL-2r durante la reperfusión en la vena cava y el grado de preservación del injerto. Anexo 30 y Figura 33

Figura 33. Niveles de sIL-2r durante la reperfusión en función del grado de preservación



7.2 Relación entre los valores del TNF- α y la IL-6.

Véase anexo 6, 7, 8, 9 y figura 34

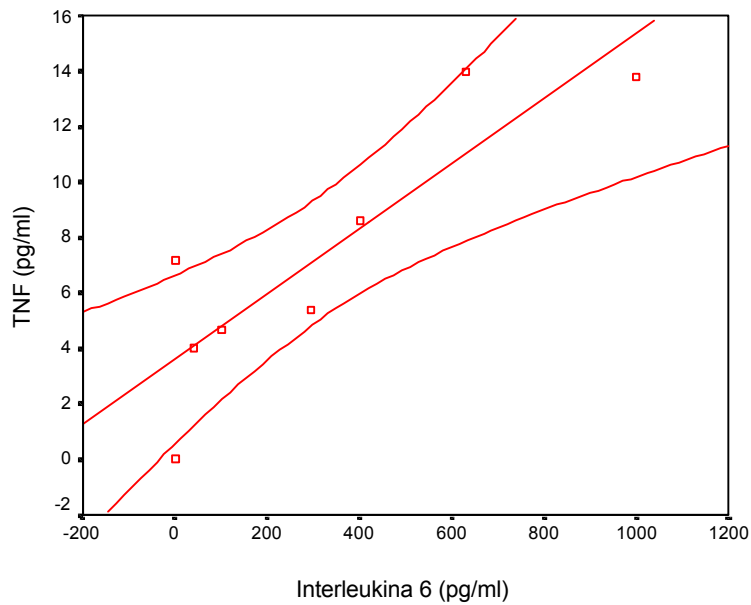


Figura 34. Cambios de TNF- durante la fase anhepática en la vena cava en función de los cambios de los niveles IL-6 en la arteria pulmonar.

7.3 Relación entre los valores IL-6 y la RVS.

Véase anexo 2 y Figura 35

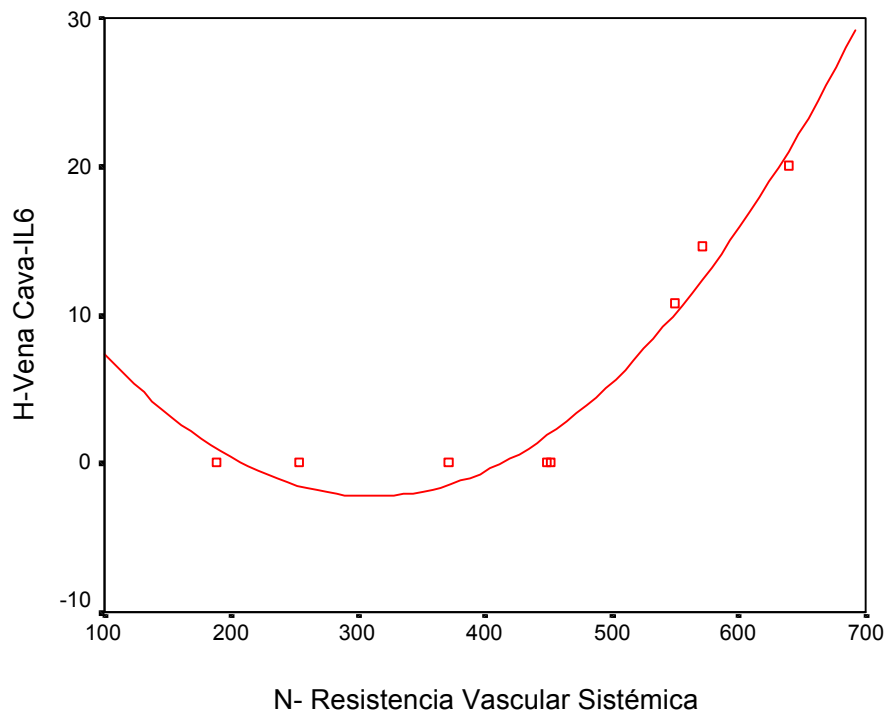


Figura 35. Relación entre los valores IL-6 obtenidos en la vena cava durante la fase de hepatectomía y los niveles de la RVS.

8. Descripción de los cambios hemodinámicos entre fases quirúrgicas

En la Tabla XV muestran las comparaciones de medias entre fases de las variables hemodinámicas. Encontramos cambios significativos en la PAM ($p=0,045$), RVS ($p=0,04$) y la IRVS ($p=0,04$).

9. Comparaciones bivariadas hemodinámicas

Al hacer una comparación bivariada entre fases valorando la PAM hay cambios entre la fase H1 y H2 ($p=0,02$), H1 y A1 ($p=0,04$) y finalmente H2 y N ($p=0,02$). Entre A2 y N hay una $p=0,08$ (Anexo 10).

En relación RVS hay cambios significativos entre las diferentes fase y en especial respecto a la neohepática. Así H1 y N ($p=0,03$), H2 y N ($p=0,02$) y finalmente entre A2 y N $p=0,07$. (Anexo 11).

Finalmente la IRVS, existe cambios significativos entre la hepatectomía y la fase neohepática H1-N ($p=0,03$) y H2-N ($p=0,02$), respecto a la fase anhepática en relación a la neohepática A1-N ($p=0,02$) y A2-N ($p=0,07$) (Anexo 12).

10. Descripción de los cambios bioquímicos-gasométricos entre las fases quirúrgicas

En la tabla XVI observamos los contrastes de medias entre las fases de la intervención quirúrgica. Se observan cambios de la urea ($p=0,01$), lactato ($p=0,01$), glucosa ($p=0,01$), osmolalidad ($p=0,01$), pH ($p=0,05$), PCO_2 ($p=0,05$), HCO_3 ($p=0,01$), PO_2 ($p=0,01$), sodio ($p=0,01$), potasio ($p=0,05$) y exceso de base ($p=0,01$). En las siguientes gráficas observamos el comportamiento durante el trasplante hepático.

RESULTADOS

TABLA XV. Comparación de medias entre fases de las medidas hemodinámicas

	<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática</i>	χ^2	<i>p</i>
<i>Frecuencia Cardíaca (FC)</i>	80,60 (15,98)	88,60 (32,56)	97,80 (26,86)	90,60 (19,85)	95,40 (20,94)	5,37	0,25
<i>Presión Arterial Media (PAM)</i>	74,20 (9,12)	86,60 (9,24)	86,80 (6,61)	84,00 (9,38)	70,40 (9,24)	9,73	0,05
<i>Presión Venosa Central (PVC)</i>	10,20 (7,92)	11,80 (10,08)	8,40 (5,77)	8,60 (4,62)	13,60 (9,61)	7,82	0,09
<i>Presión Arterial Pulmonar Media (PAPM)</i>	23,20 (8,38)	25,80 (14,20)	24,00 (12,88)	27,40 (15,24)	24,80 (11,30)	4,6	0,32
<i>Presión Capilar Pulmonar (PCP)</i>	14,75 (6,40)	12,00 (5,72)	11,00 (9,63)	10,25 (4,11)	13,75 (5,44)	4,05	0,39
<i>Gasto Cardíaco (GC)</i>	6,20 (1,31)	7,00 (1,31)	8,13 (0,65)	10,67 (4,93)	8,43 (1,00)	2,93	0,56
<i>Índice Cardíaco (IC)</i>	3,95 (0,91)	4,38 (0,72)	4,90 (0,37)	4,90 (0,22)	5,35 (0,42)	6,63	0,15
<i>Resistencia Vascular Sistémica (RVS)</i>	776,75 (150,85)	733,50 (100,44)	752,50 (138,06)	780,50 (106,54)	553,25 (77,77)	9,67	0,04
<i>Índice Resistencia Vascular Sistémica (IRVS)</i>	1360,25 (336,09)	1226,00 (185,68)	1245,50 (200,34)	1250,75 (176,99)	937,75 (158,08)	9,67	0,04
<i>Resistencia Vascular Pulmonar (RVP)</i>	98,00 (50,12)	85,67 (26,84)	76,00 (11,36)	96,33 (27,79)	66,67 (35,44)	1,86	0,76
<i>Índice Resistencia Vascular Pulmonar (IRVP)</i>	172,67 (83,51)	143,33 (47,44)	12,00 (18,36)	158,00 (27,87)	99,00 (57,03)	8,8	0,06
<i>Volumen Sistólico (VS)</i>	90,25 (22,97)	95,75 (12,61)	94,00 (13,59)	96,75 (6,85)	100,00 (23,76)	2,96	0,56
<i>Índice Volumen Sistólico (IVS)</i>	54,25 (16,07)	56,00 (10,86)	55,50 (10,75)	59,75 (7,72)	59,75 (14,48)	2,21	0,69
<i>Saturación Venosa</i>	75,00 (0,00)	80,00 (0,00)	79,00 (0,00)	79,00 (0,00)	75,00 (0,00)		

Tabla XV. Comparación de medias entre fases de las medidas hemodinámicas. FC: Frecuencia Cardíaca; PAM: Presión Arterial Media, mmHg ; PVC: Presión Venosa Central, mmHg; PAPM: Presión Arterial Pulmonar Media, mmHg; PCP: Presión Capilar Pulmonar, mmHg; GC: Gasto Cardíaco. L/min; IC: Índice Cardíaco. L/min/m²; RVS: Resistencia Vascular Sistémica, dn-s/cm⁵; IRVS: Índice Resistencia Vascular Sistémica. dn-s-m²/cm⁵; RVP: Resistencia Vascular Pulmonar, dn-s/cm⁵; IRVP: Índice Resistencia Vascular Pulmonar, dn-s-m²/cm⁵; VS: Volumen Sistólico.ml/latido; IVS: Índice Volumen Sistólico. ml/latido/m²; SV: Saturación Venosa, %

RESULTADOS

Tabla XVI. Comparación entre fases de las medias bioquímico-gasométricas

	Hepatectomía 1	Hepatectomía 2	Anhepática 1	Anhepática 2	Neohepática 1	Neohepática 2	X ²	p
Urea	53,57 (27,75)	46,29 (22,29)	41,57 (17,07)	35,57 (11,87)	32,86 (11,47)	38,71 (11,73)	27,46	0,01
Amonio	45,29 (37,29)	43,43 (32,47)	44,43 (29,31)	58,14 (50,23)	70,71 (46,79)	27,14(14,66)	8,39	0,13
Osmolaridad	279,57 (6,97)	284,57 (7,41)	288,29 (9,23)	289,71 (7,93)	296,29 (6,87)	298,00(5,29)	27,14	0,01
Glucosa	160,00 (51,57)	200,14 (38,45)	227,14 (66,14)	196,86 (62,85)	263,14 (53,63)	242,57(54,37)	19,67	0,01
Sodio	132,38 (4,78)	132,63 (3,16)	132,88 (3,72)	135,63 (4,93)	133,00 (6,32)	136,88(4,88)	19,15	0,01
PH	7,34 (5,96E-02)	7,34 (2,51E-02)	7,36(3,52E-02)	7,40 (4,67E-02)	7,35 (3,96E-02)	7,42(4,41E-02)	13,91	0,01
HCO ₃	21,66 (3,08)	20,70 (1,48)	20,44 (1,95)	21,91 (2,66)	20,79 (1,78)	24,26(2,20)	16,75	0,01
PCO ₂	39,15 (4,20)	35,14 (5,10)	35,48 (3,19)	34,91 (4,29)	36,98 (4,50)	35,66(5,51)	11,13	0,04
Exceso de base	-2,90 (3,57)	-3,75 (1,43)	-3,78 (2,12)	-1,65 (2,77)	-3,55 (1,85)	0,58(2,26)	16,69	0,01
Lactato	1,29 (0,31)	1,79 (0,81)	2,76 (1,21)	3,53 (1,14)	5,89 (1,61)	4,14 (2,38)	28,04	0,01
Calcio	1,09 (0,12)	1,04 (0,14)	1,07 (0,19)	1,01 (0,22)	1,05 (0,21)	1,26,(0,13)	9,98	0,07
Potasio	4,48 (0,66)	4,03 (0,51)	4,03 (0,36)	3,79 (0,52)	3,73 (0,60)	3,69(0,31)	13,72	0,01
Proteínas	6,01 (0,01)	5,99 (0,38)	5,61 (0,54)	5,84 (0,71)	5,67 (0,63)	5,13(0,80)	7,82	0,09
Magnesio	1,77 (0,33)	1,61 (0,23)	1,61 (0,23)	1,83 (0,53)	1,93 (0,59)	1,64(0,42)	2,36	0,79
Creatinina	0,93 (0,26)	0,77 (0,15)	0,74 (0,17)	0,77 (0,16)	0,77 (0,11)	0,73(0,11)	7,54	0,18
PO ₂	127,63 (43,42)	173,63 (35,93)	233,13 (108,66)	283,25 (109,04)	336,88 (119,27)	221,13(114,57)	22,27	0,01

Tabla XVI.Comparación entre fases de las medias bioquímico-gasométricas. Media (desviación estándar). Urea:mg/dl.; Amonio: mmol/L; Osmolaridad: mOsm/Kg; Glucosa: mg/dl.; Sodio: mmol/L.; Ph; HCO₃: Bicarbonato. mmHg.; PCO₂: Presión de dióxido de carbono: mmol/L. ;Exceso de base: mmol/L ; Lactato. mmol/L. ; Calcio: mmol/L.; Potasio: mmol/L. ; Proteínas: g/dl.; Magnesio: mg/dl.; Creatinina: mg/dl.; PO₂: Presión oxígeno.mmHg.

11. Comparaciones bivariadas bioquímico-gasométricas.

11.1 Urea y Amonio

En la urea se observan cambios significativos entre todas las fases (Anexo 23).

11.2 Osmolalidad, glucosa y sodio.

Osmolalidad: cambios significativos H1-con respecto a todas las fases ($p=0.05$), H2-con respecto a todas las fases ($p=0.05$), A1-N2 ($p=0.02$), A2-N1($p=0.04$) y A2-N2 ($p=0.03$) (Anexo 19).

Glucosa: entre H1 con cada una de las restantes fases ($p<0,05$). H2 y N1 ($p=0,04$), H2 y N2 ($p=0,02$). También entre A1 y A2 ($p=0,02$). A2-N1 ($p=0,05$) y finalmente A2-N2 ($p=0,03$) (Anexo 14).

Sodio: cambios significativos H1-N2 ($p=0,02$), H2-N2 ($p=0,01$), A1-N2 ($p=0,01$) y N1-N2 ($p=0,03$) (Anexo 18).

11.3 pH-bicarbonato, PCO_2 , exceso de base, lactato y PO_2

pH: cambios significativos H2-A2 ($p=0,02$), H2-N2 ($p=0,01$), A1-A2 ($p=0,01$), A1-N2 ($p=0,03$), A2-N1 ($p=0,03$) y N1-N2 ($p=0,02$) (Anexo 20).

HCO_3 : cambio significativo entre H2-N2 ($p=0,01$), A1-A2 ($p=0,04$), A1-N2 ($p=0,02$) y N1-N2 ($p=0,01$) (Anexo 15).

Exceso de base: cambios significativos entre H2 y N2 ($p=0,01$), A1 y A2 ($p=0,01$), A1 y N2 ($p=0,02$), A2 y N1 ($p=0,04$) y finalmente entre N1 y N2 ($p=0,01$) (Anexo 13).

Lactato: cambios significativos H1-A1 ($p=0,01$), H1-A2 ($p=0,02$), H1-N1 ($p=0,02$), H1-N2 ($p=0,02$), H2-A1 ($p=0,02$), H2-A2 ($p=0,02$), H2-N1 ($p=0,02$), H2-N2 ($p=0,04$), A1-A2 ($p=0,02$), A1-N1 ($p=0,02$), A2-N1 ($p=0,02$) y N1-N2 ($p=0,03$) (Anexo 17).

PO_2 : cambios significativos H1-con todas las fases ($p<0,05$), H2-A1 ($p=0,04$), H2-A2 ($p=0,01$), H2-N1 ($p=0,02$) y A1-N1 ($p=0,05$) (Anexo 21).

11.4 Potasio y proteínas.

Potasio: cambio H1-H2 (p=0,05), H1-A2 (p=0,03), H1-N2 (p=0,01) y H2-A2 (p=0,05)(Anexo 16).

Proteínas: H1-N2 (p=0,03), A1-N2 (p=0,04), A2-N2 (p=0,03) y N1-N2 (p=0,03) (Anexo 22).

12. Descripción de las variables citoquinas.

12.1. IL-6.

Cambios significativos en la arteria pulmonar y en la vena cava en las diferentes fases con una (p=0,01) en la arteria pulmonar y en la vena cava (P=0,01) (Tabla XVII).

	Hepatectomía	Anhepática	Reperusión	Neohepática	X ²	p
A. Pulmonar	6,44 (9,50)	104,01 (175,55)		308,49 (357,93)	8,33	0,02
V. Cava	6,51 (8,56)	126,71 (195,56)	296,51 (389,61)	342,83 (365,94)	10,96	0,01
V. Porta		156,18 (282,08)	209,95 (366,78)		0,33	0,56

Tabla XVII. Comparación de medias entre fases de la interleukina IL-6. Media y desviación estándar. Unidades pg/ml.

12.2. sIL-2r.

Cambios en la arteria pulmonar (P=0,015) y en la vena cava (P=0,08) (Tabla XVIII).

	Hepatectomía	Anhepática	Reperusión	Neohepática	X ²	p
A. Pulmonar	943,63 (322,70)	579,88 (403,66)		777,25 (421,91)	8,32	0,02
V. Cava	746,57 (503,40)	421,85 (295,82)	630,71 (306,47)	677,29 (354,80)	6,6	0,09
V. Porta		561,67 (208,00)	766,00 (425,03)		0,33	0,56

Tabla XVIII. Comparación de medias entre fases de la interleukina sIL-2r. Media y desviación estándar. Unidades pg/ml.

12.3 TNF-a.

Cambios significativos en territorio de la vena cava (p=0,01). Con un análisis entre fases H-N1,H-N2 y A-N2 (Tabla XIX).

	Hepatectomía	Anhepática	Reperusión	Neohepática	X ²	p
A. Pulmonar	10,06 (8,25)	6,93 (5,09)		15,94 (11,39)	2,52	0,28
V. Cava	5,77 (6,17)	7,67 (5,03)	28,13 (25,44)	20,34 (10,85)	10,2	0,02
V. Porta		9,60 (10,44)	17,53 (28,54)		0,33	0,56

Tabla XIX. Comparación de entre fases de la interleukina TNF- . Media y desviación estándar. Unidades pg/ml.

12.4 IL-1b.

Cambios significativos en el territorio de la arteria pulmonar ($p=0.04$) (Tabla XX).

	<i>Hepatectomía</i>	<i>Anhepática</i>	<i>Reperusión</i>	<i>Neohepática</i>	X^2	p
<i>A. Pulmonar</i>	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)		3,20 (5,06)	6	0,05
<i>V. Cava</i>	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	13,96 (25,57)	1,94 (5,14)	5,4	0,14
<i>V. Porta</i>		0,00 (0,00)	2,45 (4,90)		1	0,32

Tabla XX. Comparación de medias entre fases de la interleukina IL-1 . Media y desviación estándar. Unidades pg/ml.

13 Comparaciones bivariadas de las citoquinas entre las fases quirúrgicas

13.1 IL-6.

En la arteria pulmonar presenta cambios entre todas las fases, así H-A ($p=0,04$), H-N ($p=0,02$) y A-N ($p=0,046$). (Anexo 24). En la vena cava presenta cambios entre H-A ($p=0,01$), H-N ($p=0,02$), H-N2 ($p=0,04$) y A-N2 ($p=0,064$) (Anexo 25).

13.2 sIL-2r.

Observamos cambios entre las fases en la arteria pulmonar H-A ($p=0,01$) y A-N ($p=0,04$) (Anexo 26).

13.3 TNF-a.

Cambios entre H-N1 ($p=0,04$), H-N2 ($p=0,02$), A-N1 ($p=0,04$) y A-N2 ($p=0,02$) en la vena cava (Anexo 27).

13.4 IL-1b.

Elevaciones desde la fase anhepática hasta la neohepática ($p=0,04$) en la arteria pulmonar y elevaciones desde 0 pg/ml hasta 13,96 pg/ml en la vena cava durante la reperusión.

14 Comparación de las citoquinas entre regiones

14.1 IL-6.

No observamos cambios entre los diferentes territorios. Destacamos comportamientos similares entre la vena cava y la arteria pulmonar. En la vena porta vemos una elevación desde el principio de los valores $253,34 \pm 326,93$ pg/ml en la fase anhepática respecto a los $20,28 \pm 28,78$ pg/ml en la arteria pulmonar (Tabla XXI).

	<i>Hepatectomía</i>	<i>Anhepática</i>	<i>Reperusión</i>	<i>Neohepática</i>
<i>A. Pulmonar</i>	6,44 (9,50)	20,28 (28,78)		387,83 (385,74)
<i>V. Cava</i>	5,70 (8,25)	32,40 (26,14)	338,00 (409,51)	383,50 (383,14)
<i>V. Porta</i>		253,34 (326,93)	386,47 (427,37)	
χ^2	0,33	1,44	0	1.095
<i>p</i>	0,56	0,48	1	0,27

Tabla XXI. Comparación de medias entre regiones de la interleukina IL-6. Media y desviación estándar. Unidades pg/ml.

14.2 sIL-2r.

Encontramos valores similares en las diferentes fases, sin presentar cambios. Así en la fase anhepática en la arteria pulmonar $486 \pm 333,02$ pg/ml, en la vena cava $583,5 \pm 92,62$ pg/ml y en la vena porta $559,75 \pm 169,87$ pg/ml. De forma similar en la fase neohepática, observándose en la reperusión $638,67 \pm 334,93$ pg/ml sin cambios en relación a la vena porta $593,17 \pm 405,90$ pg/ml (Tabla XXII).

	<i>Hepatectomía</i>	<i>Anhepática</i>	<i>Reperusión</i>	<i>Neohepática</i>
<i>A. Pulmonar</i>	943,63 (322,70)	486,00 (333,02)		712,33 (387,92)
<i>V. Cava</i>	799,50 (489,51)	583,50 (92,62)	638,67 (334,93)	695,33 (385,13)
<i>V. Porta</i>		559,75 (169,87)	593,17 (405,90)	
χ^2	2	0	0,7	0,67
<i>p</i>	0,15	1	0,46	0,50

Tabla XXII. Comparación de medias entre regiones de la interleukina sIL-2r. Media y desviación estándar. Unidades pg/ml.

14.3 TNF-a.

Se observaron valores absolutos superiores sin significancia en la fase hepatectomía. $10,06 \pm 8,25$ pg/ml en la arteria pulmonar respecto a $5,55 \pm 5,75$ pg/ml en la vena cava. En las siguientes fases, como se puede ver en la tabla las diferencias no son significativas (Tabla XXIII)

	<i>Hepatectomía</i>	<i>Anhepática</i>	<i>Reperusión</i>	<i>Neohepática</i>
<i>A. Pulmonar</i>	10,06 (8,25)	6,44 (4,66)		15,85 (11,68)
<i>V. Cava</i>	5,55 (5,75)	5,18 (3,27)	28,52 (27,85)	19,35 (11,53)
<i>V. Porta</i>		8,96 (9,15)	16,47 (22,27)	
X^2	0,67	0,74	1,15	1,99
<i>p</i>	0,41	0,69	0,24	0,04

Tabla XXIII. Comparación de medias entre regiones de la interleukina TNF- . Media y desviación estándar. Unidades pg/ml.

14.4 IL-1b

En la fase neohepática, observamos elevación principalmente en la vena cava $16,28 \pm 27,19$ pg/ml sin ser estadísticamente significativa respecto a los demás territorios (Tabla XXIV).

	<i>Hepatectomía</i>	<i>Anhepática</i>	<i>Reperusión</i>	<i>Neohepática</i>
<i>A. Pulmonar</i>	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)		4,27 (5,50)
<i>V. Cava</i>	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	16,28 (27,19)	2,27 (5,55)
<i>V. Porta</i>		0,00 (0,00)	1,63 (4,00)	
X^2	0	0	1,06	1,09
<i>p</i>	1	1	0,28	0,27

Tabla XXIV. Comparación de medias entre regiones de la interleukina IL-1 . Media y desviación estándar. Unidadae pg/ml.

15 Comparación entre casos y grupos control

Existe diferencias significativas entre los pacientes y el grupo control entre fases

15.1 IL-6.

Observamos diferencias, especialmente respecto la fase neohepática en el territorio de la arteria pulmonar (p=0,045), de la cava (0,048) y de la porta (p=0,057) (Tabla XXV).

	<i>Hepatectomía</i>			<i>Anhepática</i>		
	<i>Media (d.s.)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>Media (d.s.)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>A. Pulmonar</i>	6,44 (9,50)	1,92	0,10	104,01 (175,55)	1,68	0,14
<i>V. Cava</i>	5,70 (8,25)	1,95	0,09	116,98 (183,14)	1,81	0,11
<i>V. Porta</i>				253,34 (326,93)	1,73	0,16
	<i>Reperusión</i>			<i>Neohepática</i>		
	<i>Media (d.s.)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>Media (d.s.)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>A. Pulmonar</i>				308,49 (357,93)	2,44	0,05
<i>V. Cava</i>	264,23 (372,10)	2,01	0,09	342,83 (365,94)	2,48	0,05
<i>V. Porta</i>	354,26 (399,33)	2,35	0,06			

Tabla XXV. Comparación de medias de la interleukina IL-6 entre casos y grupo control. Media y desviación estándar. Unidades pg/ml

15.2 sIL-2r.

Valores claramente significativos respecto al grupo control durante las diferentes fases y territorios. De esta manera observamos a nivel de la arteria pulmonar durante la hepatectomía p=0,01, en la fase anhepática p=0,01 y en la fase de hepatectomía p=0,01 (Tabla XXVI).

	<i>Hepatectomía</i>			<i>Anhepática</i>		
	<i>Media (d.s.)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>Media (d.s.)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>A. Pulmonar</i>	943,63 (322,70)	8,27	0,01	579,88 (403,66)	4,06	0,01
<i>V. Cava</i>	799,50 (489,51)	4,62	0,01	516,38 (382,72)	3,82	0,01
<i>V. Porta</i>				559,75 (169,87)	6,59	0,01
	<i>Reperusión</i>			<i>Neohepática</i>		
	<i>Media (d.s.)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>Media (d.s.)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>A. Pulmonar</i>				777,25 (421,91)	5,21	0,01
<i>V. Cava</i>	684,13 (321,45)	6,02	0,01	677,29 (354,80)	5,05	0,01
<i>V. Porta</i>	676,57 (431,27)	4,15	0,01			

Tabla XXVI. Comparación de medias de la interleukina sIL-2r entre casos y grupo control. Media y desviación estándar. Unidades pg/ml.

15.3 TNF-a.

Cambios significativos en todas las fases y territorios respecto al grupo control (Tabla XXVII).

	<i>Hepatectomía</i>			<i>Anhepática</i>		
	<i>Media (d.s.)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>Media (d.s.)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>A. Pulmonar</i>	10,06 (8,25)	3,45	0,01	6,93 (5,09)	3,85	0,01
<i>V. Cava</i>	5,55 (5,75)	2,73	0,03	7,21 (4,83)	4,22	0,01
<i>V. Porta</i>				8,96 (9,15)	2,19	0,01
	<i>Reperusión</i>			<i>Neohepática</i>		
	<i>Media (d.s.)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>Media (d.s.)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>A. Pulmonar</i>				15,94 (11,39)	3,96	0,01
<i>V. Cava</i>	25,22 (24,94)	2,86	0,01	20,34 (10,85)	4,96	0,01
<i>V. Porta</i>	14,76 (20,83)	1,87	0,11			

Tabla XXVII. Comparación de medias de la interleukina TNF- entre casos y grupo control. Media y desviación estándar. Unidades pg/ml.

15.4 IL-1b .

No se observan cambios significativos respecto al grupo control (Tabla XXVIII)

	<i>Hepatectomía</i>			<i>Anhepática</i>		
	<i>Media (d.s.)</i>			<i>Media (d.s.)</i>		
<i>A. Pulmonar</i>	0,00 (0,00)			0,00 (0,00)		
<i>V. Cava</i>	0,00 (0,00)			0,00 (0,00)		
<i>V. Porta</i>				0,00 (0,00)		
	<i>Reperusión</i>			<i>Neohepática</i>		
	<i>Media (d.s.)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>Media (d.s.)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>A. Pulmonar</i>				3,20 (5,06)	1,79	0,12
<i>V. Cava</i>	12,21 (24,19)	1,43	0,20	1,94 (5,14)	1	0,36
<i>V. Porta</i>	1,40 (3,70)	1	0,36			

Tabla XXIX. Comparación de medias de la interleukina IL-1 entre casos y grupo control. Media y desviación estándar. Unidades pg/ml.

IV.DISCUSIÓN

1.Generalidades

En la introducción hemos descrito la técnica quirúrgica, diversas sustancias proinflamatorias, citoquinas y como reacciona el injerto después del fenómeno de I/R. Las citoquinas son liberadas principalmente por los monocitos, las células endoteliales. Actuando como mediadores de la respuesta inmune. Es necesario un equilibrio entre las citoquinas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, ya que la ruptura de este equilibrio desencadena efectos secundarios^{1,2,3}. Durante el TOH se van a producir una serie de cambios de las diversas variables estudiadas en respuesta a la agresión quirúrgica y al nuevo injerto, siendo activadas una variedad de respuestas inflamatorias, tanto locales como sistémicas.

El TOH esta asociado con una secuencia de fenómenos, que incluyen cambios hemodinámicos, bioquímicos, activación del sistema inmune y reacciones de rechazo siendo las citoquinas parte de los mediadores que intervienen en estos cambios^{408,463}. Conviene recordar que durante la reperfusión del injerto se produce una pérdida de viabilidad de las células endoteliales y una activación de los macrófagos.⁴⁶⁴

En este trabajo hemos analizado el papel que juegan las citoquinas proinflamatorias durante las diferentes fases y territorios del TOH, el grado de lesión de preservación del injerto mediante valoración anatómopatológica y la respuesta sistémica a la reperfusión del injerto mediante una valoración hemodinámica y bioquímica.

Dentro de las causas del TOH la cirrosis alcohólica es la principal causa, como referimos en la Tabla VI. La supervivencia de los pacientes trasplantados sujetos a estudio alcanza el 91,7% al año de la intervención. La muestra de pacientes es similar al registro europeo y la Organización Nacional de Trasplantes^{465,466}.

El comportamiento hemodinámico del trasplante hepático viene referido en la tabla IX. Durante la fase anhepática, secundario a la exclusión vascular, tiene lugar una disminución en el GC y una elevación de RVS como reflejamos en la Figura 3 y 5. Posteriormente, durante la reperfusión se produce una disminución de la RVS ($p=0,02$), de la PAM y

un aumento del GC, manteniéndose en la fase neohepática. Estos datos son coincidentes con la que ofrece la literatura^{22,463}.

Como detallamos en la Tabla X, nuestros hallazgos a nivel bioquímico durante el TOH son superponibles a los referidos en la bibliografía^{59,67,467,468}. Después de la reperfusión se observa el descenso de la amoniemia y una recuperación de la concentración de la urea (Figura 13 y 14) secundario a una recuperación de la funcionalidad del injerto, siendo ambos cambios con una $p < 0.05$ como mostramos en el anexo 23. Con respecto a la osmolalidad, el sodio y la glucemia vemos un incremento progresivo de estos valores durante las diferentes fases del TOH (Figura 15,16,17), con una $p < 0,05$ como detallamos en las comparaciones bivariadas entre fases (Anexos 14, 18 y 19).

El pH, bicarbonato, exceso de base y lactato presentan un comportamiento bifásico como mostramos en las figuras 18, 21, 22 con $p < 0,05$ en las comparaciones bivariadas entre fases. Estos datos son comparables a otros estudios y secundarios a la buena función del injerto (Anexos 13, 15, 17 y 20).

El calcio, como apreciamos en la Figura 24, presenta un comportamiento bifásico secundario a la función del nuevo injerto hepático, con una tendencia a la hipocalcemia durante la hepatectomía y la fase anhepática, para posteriormente durante la fase neohepática producirse la restauración a sus valores normales secundario a la metabolización del citrato por el hígado. Con el potasio (figura 26) vemos una tendencia a la hiperpotasemia que se agrava durante la reperfusión para posteriormente producirse un hipocaliemia. Nosotros hemos observado esta tendencia, corregida en la fase de reperfusión debido a las medidas de protección que tomamos con antelación a la reperfusión como son la perfusión del injerto con ringer lactato previo al implante, la eliminación de los primeros 200 cc de sangre del injerto y la normalización por medios farmacológicos del pH y la calcemia 5 minutos antes de reperfundir. Las necesidades de hemoderivados son similares a las comunicadas en la literatura, comparables al resto de grupos de trasplantes.

Es importante tener en cuenta aspectos anestésicos que pudieran afectar los niveles de citoquinas durante el TOH. Por un lado, la técnica anestésica utilizada durante el TOH no afecta la cuantificación de citoquinas^{193,194}. Por otro lado, cinco minutos antes de la reperusión del injerto subimos la FiO_2 a 1, creemos que por la brevedad de este episodio no pueda afectar en la cuantificación de citoquinas, aunque es conocido que la reoxigenación que se produce durante la reperusión activa a los macrófagos³¹⁴.

Consideramos que las citoquinas proinflamatorias que hemos seleccionado son representativas dentro de los mediadores de la inflamación, ya que tienen un papel esencial al interactuar con el resto de los mediadores como los RLO, los mediadores lipídicos, las aminas vasoactivas y el óxido nítrico. Por otra parte consideramos la sIL-2r es una citoquina que nos aporta información sobre el estado de la activación linfocítica.

2. Citoquinas

Hemos podido observar que el perfil de la muestra, el comportamiento hemodinámico y bioquímico es similar al descrito en la literatura. Estos datos son importantes para considerar el grupo a estudio similar a otros grupos de trasplantes, analizando de esta forma las citoquinas con la certeza que los datos son extrapolables. Vamos a describir a continuación las diversas citoquinas que originaron este estudio de investigación

La IL-2 es una glicoproteína de 14-16 kDa, codificada por un solo gen localizado en el cromosoma 4, producida principalmente por los linfocitos T activados, formando parte de la respuesta de tipo Th1, siendo su vida media inferior a 10 minutos. Tras la activación del linfocito se libera al suero la subunidad α o p55 en forma de receptor soluble.^{136,137,469} Así tenemos que la sIL-2r son fragmentos liberados desde la membrana celular de los linfocitos T activados por la presencia de la propia IL-2, autorregulando de esta manera su proliferación¹³⁸⁻¹⁴¹.

En el grupo control, como mostramos en el anexo 1, no hemos observado elevación de la sIL-2r. Estos datos son debidos a la poca repercusión general y a la brevedad del tiempo de la intervención no pudiéndose detectar en el momento de la extracción. Como refieren Rodrick, Wood, Ertel es importante la elevación de los valores de la sIL-2r que se produce durante el postoperatorio, puesto que esta relacionado con la depresión del sistema inmune^{179,180,470,471}. La elevación de los niveles de sIL-2r, durante la cirugía, son similares a la elevación secundaria a la activación linfocítica en otras patologías^{469, 472, 473}.

En la Tabla XXVI apreciamos la existencia de diferencias significativas entre los casos y grupo control en todos los territorios y fases. Nosotros hemos observado cambios significativos durante el TOH, secundario a la patología de base, el tipo de intervención y la duración del proceso. Así durante el TOH mostramos una serie de cambios de los valores de sIL-2r en las diferentes fases y territorios (Tabla XII, Figura 30) teniendo una $p=0,01$ en la arteria pulmonar y una $p=0,08$ en la vena cava durante las diferentes fases del TOH (Tabla XVIII). Destacamos también los cambios que se producen en la vena porta, aunque estadísticamente no significativos, pero clínicamente valorables pasando de 561,67 pg/ml en la fase anhepática a 766 pg/ml en la fase neohepática.

Durante la hepatectomía descubrimos una serie de cambios de la sIL-2r como se refiere en la Tabla XII. Al igual que en otros procesos, se observa una activación linfocitaria secundaria a la enfermedad de base⁴⁷³. De esta manera observamos, después de la inducción anestésica, tanto a nivel de la vena cava como en la arteria pulmonar, la presencia de niveles de sIL-2r de 799 pg/ml y 943 pg/ml respectivamente, indicando una activación linfocitaria previa a la intervención.

Por otra parte, como describe Saatvedt^{141,474} los cambios de la sIL-2r durante el TOH, son debidos en parte a la intervención como reflejamos en nuestro estudio. Coincidiendo con el clampaje de la vena porta, se inicia la fase anhepática, donde destaca una caída de los niveles sIL-2r tanto a nivel de la vena cava (516,38 pg/ml), como en la arteria pulmonar (579,88pg/ml) teniendo ambos una $p<0,05$ respecto la fase de

hepatectomía. Esta disminución de los niveles de sIL-2r indica que parte de los valores obtenidos son dependientes de la circulación portal (territorio portal y órgano afectado).

En la reperfusión, tras el desclampaje de grandes vasos, se observa una elevación de los niveles de la sIL-2r tanto en la vena cava (684,13 pg/ml) como en la vena porta (676,13 pg/ml) como describimos en la Tabla XII. El injerto y el territorio dependiente de la vena porta son factores desencadenantes de esta elevación, coincidiendo con los obtenidos por Muller, Platz y Perkins⁴⁷⁵⁻⁴⁷⁷.

En la fase neohepática se mostramos un mantenimiento de los valores de la sIL-2r en la vena cava y un elevación los valores obtenidos en la arteria pulmonar respecto a la fase anhepática, como referimos en la Tabla XIII. La importancia de estos valores radica en que autores como Mueller lo han relacionado con el rechazo del injerto^{477,478}, en cambio Granot, mas que asociarlo con el rechazo, lo relacionó con la extensión de la lesión del injerto secundario a la I/R^{477,478}.

Otro aspecto de la sIL-2r ha sido considerar esta citoquina como un marcador de infección. Rossi ha intentado relacionar esta citoquina con el riesgo de infección según la evolución de los valores, apreciando una relación con las infecciones virales pero no con las bacterianas⁴⁷⁷⁻⁴⁷⁹. Son importantes estas observaciones ya que sería necesario el conocimiento de los valores del sIL-2r durante el TOH en pacientes en los que la causa del TOH sea vírica para poder detectar reactivaciones virales en el postoperatorio en estos pacientes trasplantados, para lo que se tendrían que obtener muestras en otras fases del postoperatorio. Nosotros aunque específicamente no hemos estudiado la evolución en el postoperatorio, si que lo hemos relacionado con la supervivencia a largo plazo, no encontrando una asociación entre los niveles de sIL-2r durante la intervención y el pronóstico del paciente al relacionar la supervivencia del paciente con los valores obtenidos de sIL-2r en el TOH.

No hemos observado, ni entre los territorios estudiados ni en las diferentes fases (Tabla XXII), diferencias significativas, aunque

destacamos la elevación de la sIL-2r en la reperusión en todos los territorios estudiados.

En el análisis exploratorio no hemos observado ninguna asociación estable entre sIL-2r y los diversos parámetros bioquímicos y hemodinámicos (Anexo 2-5) lo que explica la ausencia de bibliografía con respecto a estos datos.

El TNF- α es un mediador tanto de la inmunidad natural como de la adquirida, uniendo la respuesta inflamatoria con la respuesta inmunitaria específica. Su liberación es bastante rápida, alcanzando su máximo después de una hora de la inyección de lipopolisacárido, debido a la existencia preformada de un precursor de 26 kDa. Aunque la vida media del TNF- α es menor de 20 minutos es suficiente para activar mediadores distales a la cascada de las citoquinas¹¹⁰.

Los datos obtenidos en el grupo control no son detectables como mostramos en el anexo 1. La ausencia de niveles del TNF- α es congruente con pacientes de cirugía electiva sin antecedentes, en oposición a la elevación de los niveles de TNF- α que se asocia a pacientes con afectaciones sistémicas, complicaciones e incluso el agravamiento del pronóstico^{2,108,111}.

Durante el TOH observamos diferencias significativas respecto al grupo control en todas las fases y territorios (Tabla XXVI), siendo importante el análisis pormenorizado en las diferentes fases, como vamos a describir a continuación.

Durante la hepatectomía encontramos la presencia de niveles de TNF- α de 10 pg/ml en la arteria pulmonar y de 5,55 pg/ml en la vena cava provocados por la enfermedad hepática de base como refieren otros autores¹⁸⁹⁻¹⁹². Este resultado sugiere que el lugar de producción de TNF- α proviene del hígado cirrótico y del territorio esplácnico fundamentalmente.

Como hemos descrito, en la fase anhepática (Tabla XIV y Figura 31) se observa una disminución de los niveles de TNF- α en la arteria pulmonar. Existe un predominio de los valores en la vena porta respecto a los otros territorios estudiados. Este predominio es secundario a que la circulación portal es una fuente de endotoxemia por la traslocación

bacteriana y la activación de los macrófagos que liberan TNF- α a la circulación^{232,233,235,355}. De hecho se ha relacionado las concentraciones de endotoxina al final de la fase anhepática con los resultados en el postoperatorio^{442,443,450}. También es importante recordar que el TNF- α es el principal mediador de la respuesta inmunitaria contra bacterias gram-negativas, siendo el TNF- α la primera citoquina en aparecer en circulación general¹⁰⁸. Fruto de estas averiguaciones los pacientes trasplantados se beneficiarían de una decontaminación intestinal previa a la intervención, al igual que el inicio lo antes posible de nutrición enteral para prevenir el sobrecrecimiento bacteriano y secundariamente la elevación del TNF- α ⁴⁴⁴.

Durante la reperfusión del injerto, como vemos en la Tabla XIV, apreciamos una elevación brusca de TNF- α en la vena cava y en la vena porta. Clavien observó mayores niveles de sTNF-RII en vena hepática que en la arteria pulmonar después de la reperfusión, y relacionó la extensión de la agresión del injerto con los niveles de sTNF-RII^{366,464,454,480}. Nosotros no hemos observado asociación entre el grado de lesión de preservación del injerto con los niveles de TNF- α , al contrario que con el sIL-2r. Sin embargo, es importante considerar que la activación de las CK, la producción de TNF- α y la lesión del endotelio es causa de la disfunción del injerto^{365,454}.

Durante la fase neohepática hay una elevación de los valores del TNF- α en relación a la fase anhepática tanto en la arteria pulmonar como en la vena cava. Es importante considerar la elevación de los niveles de TNF- α como causa de disfunción hepática, de rechazo precoz del injerto^{477,481,482}, agravamiento del pronóstico⁴⁴⁰ o el inicio de una complicación^{483,484}, al igual que la elevación de la bilirrubinemia^{443,446-450} y la presencia de endotoxemia^{440,441}. Al contrario de Marano y Van Berge no hemos podido demostrar asociación de los niveles de TNF- con el inicio de una complicación, el pronóstico, el inicio de una infección y con la mortalidad en función del estado clínico postrasplante, coincidiendo con otros trabajos que no refieren un incremento de patologías al relacionar los valores de TNF- con la supervivencia del paciente.

La IL-1 es una citoquina liberada por macrófagos activados y células endoteliales en su forma biológicamente activa de 17 kDa, con una vida media de 6 minutos.

La IL-1 debido a su corta vida media es difícil de detectar, tal como mostramos en nuestro grupo control (anexo 1). Estos datos son congruentes con la bibliografía donde la elevación de esta citoquina se produce en cirugía mayor o ante la presencia de complicaciones¹⁵⁷. La presencia de altas concentraciones de IL-1 en el torrente circulatorio actúa de forma endocrina, ejerciendo efectos semejantes a los del TNF- α incluso sinérgicos¹¹⁶⁻¹¹⁹. Al igual que el TNF- α y la IL-6, en pacientes sépticos, la elevación de la IL-1 se ha correlacionado con un incremento de la mortalidad, sin embargo, en pacientes sin patología previa esta elevación no se ha reconocido esa capacidad predictiva⁴⁹¹. Puesto que la IL-1 es difícil de detectar, existen estudios realizados con IL-1ra debido a su fácil detección en sangre incluso en cirugía sin complicaciones^{158,492,493}. En nuestro estudio no se analizó la IL-1ra, pudiéndose ser útil para otros trabajos, ya que es utilizado como una inferencia de la IL-1 debido a su mejor detección.

En la comparación de medias entre casos y grupo control (Tabla XXVII) no existen diferencias significativas. Aun así, los valores obtenidos en la reperfusión con una muestra más amplia sería diferente.

Como presentamos en la Tabla XIV y figura 32, durante la fase de hepatectomía y anhepática no es posible cuantificar valores de esta citoquina haciéndose solo detectables durante la reperfusión del injerto alcanzando valores de 12,21 pg/ml en la vena cava, 1,40 pg/ml en la vena porta. Estos datos corroboran que la ausencia de valores durante la fase de hepatectomía y la anhepática, a pesar del trauma del TOH, es debido, por un lado, a que la vida media de la IL-1 es corta, requiriendo que la extracción de la muestra sanguínea coincida con el máximo estrés. Por otro lado, durante la reperfusión del injerto se produce una elevación de los valores de la IL-1, haciendo nuevamente responsable al injerto y al territorio portal como fuente de sustancias proinflamatorias.

En la comparación de medias entre las diferentes fases de la arteria pulmonar (Tabla XXIII) demostramos una $p=0,04$ entre la fase anhepática y neohepática. También tiene importancia clínica la elevación de los niveles de IL-1 de 0 pg/ml hasta 13.96 pg/ml en la vena cava. La importancia en la elevación de esta citoquina reside en la posibilidad de que tenga efectos sistémicos, como el TNF- 114,115 , aunque nosotros no hemos observado ninguna asociación estadística entre esta citoquina con los parámetros hemodinámicos, bioquímicos y con el grado de preservación del injerto, como referimos del anexo 2 al 5.

Otro aspecto importante es la asociación entre la elevación de IL-1 con la apoptosis o necrosis celular del hepatocito 494 . Nosotros hemos demostrado la elevación de esta citoquina durante la reperfusión del injerto, siendo importante tenerlo en cuenta ya que puede afectar la regeneración del hepatocito.

La IL-6 es una molécula de acción pleiotrópica, con muchas de sus acciones sistémicas semejantes a las de IL-1 y TNF- α . La IL-6 es una citoquina de unos 26 kDa sintetizada en respuesta a IL-1 o TNF- α por fagócitos mononucleares, células del endotelio vascular, fibroblastos, etc. Ejerce su actividad biológica a través de un receptor de membrana compuesto por dos subunidades denominadas sIL-6r (gp80) y gp130, que actúan como señal transductora. Ambos receptores se solubilizan una vez se han unido a la IL-6, pero mientras que el sIL-6r es un agonista de la IL-6, el gp 130 soluble antagoniza la acción de la IL-6. Estimula a los hepatocitos 495 para que produzcan varias proteínas plasmáticas como la proteína C reactiva, el fibrinógeno, complementando con ello la respuesta de fase aguda iniciada por la IL-1 y el TNF- α 496 .

Como se aprecia en el grupo control, referido en el anexo 1, no detectamos elevación de la IL-6 en los pacientes intervenidos de colecistectomía. Al igual que el TNF- α , la IL-6 se ha relacionado con la gravedad y la extensión de la agresión 497,498 . Sabemos que después de una agresión se produce una elevación de la IL-6, haciéndose detectables a los 60 minutos, presentando un pico durante 4-6 horas y gradualmente vuelve de 3 a 7 días a parámetros normales, en cirugía no

complicada. En pacientes con cirugía compleja los picos son mayores y permanecen mas tiempo, pudiendo persistir durante 10 días. En nuestro estudio los datos obtenidos en el grupo control son congruentes con los estudios previos en donde no existe una elevación de la IL-6 en los pacientes en los que el proceso no se ha complicado y la intervención ha tenido una duración breve.

En la comparación entre casos y grupo control, como vemos en la Tabla XXV, respecto la fase neohepática destaca una $p=0,045$ en la arteria pulmonar, una $p=0,048$ en la vena cava y una $p=0,05$ en la vena porta, indicando que en procesos quirúrgicos no complicados no hay elevación en el intraoperatorio.

Como mostramos en la Tabla XI y en la Figura 29 , durante las diferentes fases del TOH se observa una elevación progresiva de los valores de la IL-6 tanto en la arteria pulmonar, de 6,44 pg/ml en la fase de hepatectomía hasta 308,49 pg/ml en la neohepática, como en la vena cava, de 5,70 pg/ml hasta 342,83 en la fase neohepática y en la vena porta, de 156,18 pg/ml hasta 209,95 pg/ml. En la comparación de medias entre fases vemos cambios estadísticamente significativos en la arteria pulmonar ($p=0,01$) y en la vena cava ($p=0,01$). Todo ello indica la existencia de una elevación progresiva en el TOH. A continuación vamos a explicar las razones de estos cambios.

En la hepatectomía se observan niveles de hasta 6 pg/ml secundario a la enfermedad de base, de hecho esta demostrado una relación entre los niveles de IL-6 y el grado de Child , así como la presencia de ascitis y el estado hemodinámico²³³.

Durante la fase anhepática se produce una elevación en la vena porta, vena cava y en la arteria pulmonar. Se sabe que en pacientes con hipertensión portal, como en pacientes intervenidos de cirugía aórtica⁴⁹⁹ y en pacientes sépticos⁵⁰⁰ se produce una elevación de la IL-6 secundario a la liberación de endotoxinas que estimulará la producción de citoquinas.

Posteriormente, como podemos observar en la tabla XI, en la reperfusión existe una nueva elevación de la IL-6, secundario al desclampaje de la vena porta, con niveles de 354 pg/ml en la vena porta

y 264 pg/ml en la vena cava. La brusca elevación de la IL-6 es secundario a la liberación de sustancias del territorio esplácnico congestivo, al igual que las sustancias proinflamatorias, como el TNF- y la IL-1 , provenientes del injerto. La liberación de sustancias proinflamatorias, la reoxigenación del injerto, la isquemia fría desencadena la estimulación de las CK y a su vez el estímulo sobre la IL-6. Es importante el reconocimiento de estos valores por que se han intentado correlacionar con situaciones que sufre el injerto como el daño de preservación y el mayor riesgo de rechazo del injerto.

Durante la fase neohepática se alcanza 308.49 pg/ml en la arteria pulmonar. Estos niveles se relaciona con el índice de estrés⁵⁰¹, en concreto con la severidad de la cirugía y magnitud de la intervención como se refiere en diversos artículos^{159,502,503}. La producción local de citoquinas por las CK, a la vez que estimular el proceso inflamatorio, producen un reclutamiento de células hacia el injerto, pudiendo ser desencadenante de una disfunción del injerto^{504,505}. Es importante saber que una exagerada respuesta de la IL-6 puede preceder a una complicación posquirúrgica^{157,506}, rechazo e infección^{360,507} no observando en este trabajo relación entre los valores de IL-6 y la evolución posterior de los pacientes trasplantados dado que no se estudió esta citoquina en el postoperatorio. Sería interesante en próximos estudios profundizar en este sentido prolongando las determinaciones sanguíneas en los siguientes días del postoperatorio.

Otro aspecto importante es la ausencia de asociación entre la IL-6 y la bioquímica y con el grado de preservación, como hemos podido observar en el estudio estadístico (véase anexo 28 al 31).

3. Trascendencia de la sIL-2r, TNF-a, IL-1b y la IL-6 en el TOH

Es importante considerar los niveles basales de las diferentes citoquinas proinflamatorias y de la actividad linfocítica. Nosotros hemos obtenido a nivel basal una elevación de las citoquinas, como referimos de las Tablas XI a la Tabla XIV producido probablemente por la enfermedad de base como ya ha sido descrita previamente por otros autores¹⁸⁹⁻¹⁹².

Por otro lado es importante la presencia de retroalimentación positiva y negativa entre las diferentes citoquinas estudiadas. Este hecho es importante, puesto que una correcta interacción entre las citoquina permite una correcta regeneración del hepatocito^{174,508}. Como ya hemos referido en la introducción el TNF- y la IL-1 son las primeras citoquinas proinflamatorias en ser liberadas¹⁵⁷ desarrollando un fenómeno de retroalimentación con la IL-6.^{164,165} Se podía pensar que durante el TOH se podría interrumpir esta regulación, pero nosotros demostramos como referimos en la figura 34 su mantenimiento, además como describimos del Anexo 6 al 9 esta regulación se mantienen entre las diferentes fases. Pensamos que el mantenimiento de esta relación durante el TOH es importante para la correcta reparación del neoinjerto siendo esencial una justa regulación entre las citoquinas para que en el postoperatorio exista un estímulo correcto del hepatocito, teniendo un papel mas proliferativo que apoptoico¹⁸⁵. Sería interesante estudiar otras citoquina, como el factor de crecimiento hepático para la regulación de la regeneración del hepatocito,¹⁷⁵ el papel que juegan la IL-1 en la destrucción de los hepatocitos y su efecto inhibitorio,^{166,171} el efectos nocivo sobre el hígado^{162,164,165} la acción antiviral de las citoquinas¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ y su mediación en la regeneración hepática¹⁷¹⁻¹⁷³ a través de la estimulación de TNFR-I y secundariamente el NF-kB y la IL-6 mediante la estimulación de STAT3.

Durante la reperfusión se produce una liberación de sustancias procedentes de la sangre venosa del injerto como el sTNF-RII, sIL-2r, IL-8, IL-10, E-selectina, ácido hialurónico, ácido sálico, entre otros, procedentes de la sangre venosa del injerto. Estas sustancias se ha intentando correlacionar con la extensión de la lesión secundaria a la I/R del injerto, mas aún relacionarlo con el mayor riesgo de rechazo.⁴⁷⁷ En nuestro estudio hemos observado que existe una asociación entre el grado de preservación anatomopatológico y el sIL-2r obtenido en la vena cava durante la reperfusión (p=0,05) y 2 horas después (p=0,062) como describimos en la figura 33. Estos hallazgos coinciden los de otros estudios en los que se ha observado asociación entre el grado de disfunción y cambios bioquímicos en relación al sIL-2r^{477,478}. En función

de estos datos la sIL-2r es un parámetro que nos informa sobre la extensión de la lesión del injerto secundaria a la I/R, demostrado tanto en relación a datos bioquímicos como anatomopatológicos. Hipotizamos que existe un aumento en la liberación de citoquinas en los pacientes que presentan un daño en la I/R del injerto.. La emigración de las células T desde la circulación hasta el tejido es regulado por una cascada de interacciones adhesivas entre el linfocito y el endotelio⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁸ activando desequilibrios que pueden provocar trastornos en el neoinjerto⁴²²⁻⁴²⁴. Durante el TOH, la producción de citoquinas desencadenará este reclutamiento celular, aumentando la expresión receptores como del TNF- por los monocitos^{459,460}, MIP- y ⁴⁶¹. Como hemos observado este aumento de la liberación de citoquinas puede informarnos del grado de preservación del injerto al encontrar una asociación entre el grado de preservación y los niveles de sIL-2r. Nosotros pensamos que aunque los datos son contradictorios existe una mayor probabilidad de rechazo cuando existe una mala preservación, o una lesión de I/R debido a la exposición del sistema HLA y diversas sustancias del sinusoides hepático al sistema inmune, permitiendo su reconocimiento y posterior sensibilización.²⁸⁴ La valoración inicial del sIL-2r podría aportar información del riesgo de rechazo secundario a la lesión de preservación, aunque la confirmación de esta sospecha precisaría nuevos estudios.

Ante la pregunta de si existe un predominio de las citoquinas estudiadas en los diversos territorios estudiados (arteria pulmonar, vena porta y en vena cava) . Por un lado, no se encuentran diferencias significativas entre las diferentes fases en el TOH, aunque en la fase de la hepatectomía se observa un predominio de las citoquinas a nivel de la arteria pulmonar. Coincidiendo con la fase anhepática el predominio es en la vena porta, para posteriormente, en la reperfusión, producirse una explosión en la cuantificación de citoquinas en todos los territorios estudiados. Esta descrito que la liberación de citoquinas esta asociada al estímulo traumático, como diferentes estudios han demostrado un predominio en el líquido pleural respecto a valores sistémico tras una traumatismo torácico¹⁶¹ o en el líquido peritoneal tras un traumatismo

abdominal elevándose por encima de 100 veces en comparación a los niveles sistémicos.¹⁶⁰ En concordancia con lo descrito, en la reperfusión es el punto de máxima elevación de las citoquinas durante el TOH.

Entre los efectos sistémicos del TNF- destacan el comportamiento hemodinámico. En modelos animales de I/R han demostrado un incremento en la expresión del TNF- α .⁴⁸⁸ Estos modelos se parecen a los vistos en la sepsis, donde se produce una liberación de citoquinas proinflamatorias que como hemos referido previamente asocian una disminución de las resistencias vasculares sistémicas y un incremento del índice cardíaco^{489,490}. Como mostramos del anexo 2 al 5 no observamos una asociación estable entre los valores hemodinámicos y el TNF- α . Esto indica que existen otros factores que afecten a la RVS durante el TOH como se refleja en la Figura 3 como se refiere por otros autores^{22,24,463}.

En el anexo 2 se refleja la asociación entre los valores de la IL-6 con respecto a la RVS y el IRVS en la fase de hepatectomía, anhepática, y neohepática tanto en la arteria pulmonar como en la vena cava. Nosotros hemos observado que en pacientes con niveles superiores de IL-6 presentan mayores valores de RVS en la fase neohepática como describimos en la figura 35. Por un lado, el aumento de la mayoría de las sustancias vasodilatadoras que tiene lugar en estos enfermos ha sido implicada en la generación de este estado hiperdinámico, estando las citoquinas entre ellas, por otro lado la IL-6 se ha relacionado mediante la síntesis de prostaciclina y es directamente proporcional al grado de Child. La explicación que le damos es que a mayores niveles de IL-6, hay una tendencia a una mejor respuesta hemodinámica, pudiendo ser un índice de comportamiento hemodinámico.

V. CONCLUSIÓN

1.. La IL-6, globalmente presenta una elevación de los valores obtenidos durante las diferentes fases del TOH. Existe una relación directa entre los niveles de IL-6 y la RVS

2. El $TNF\alpha$ presenta globalmente una caída en la fase anhepática con una elevación en la reperfusión. No observamos relación entre los niveles de $TNF-\alpha$ con el grado de preservación del injerto ni con el comportamiento hemodinámico.

3. El sIL-2r, globalmente, presenta una caída en la fase anhepática con una elevación en la reperfusión. El sIL-2r se asocia a el grado de preservación del injerto, por lo que pudiera ser un parámetro de disfunción hepática

4. Los niveles sanguíneos de la IL-1 β se registran, únicamente, en la reperfusión.

VI. REFERENCIAS

1. Lin, E. y S.F. Lowry, Inflammatory cytokines in major surgery: a functional perspective [editorial; comment]. *Intensive Care Med*, 1999. 25(3): p. 255-7.
2. Lin, E., S.E. Calvano, y S.F. Lowry, Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*, 2000. 127(2): p. 117-26.
3. Shoemaker, W.C., et al., Hemodynamic patterns of survivors and nonsurvivors during high risk elective surgical operations. *World J Surg*, 1999. 23(12): p. 1264-70; discussion 1270-1.
4. Manna, S.K. y B.B. Aggarwal, Interleukin-4 down-regulates both forms of tumor necrosis factor receptor and receptor-mediated apoptosis, NF-kappaB, AP-1, and c-Jun N-terminal kinase. Comparison with interleukin-13. *J Biol Chem*, 1998. 273(50): p. 33333-41.
5. Manna, S.K. y B.B. Aggarwal, IL-13 suppresses TNF-induced activation of nuclear factor-kappa B, activation protein-1, and apoptosis. *J Immunol*, 1998. 161(6): p. 2863-72.
6. Opal, S.M. y V.A. DePalo, Anti-inflammatory cytokines [see comments]. *Chest*, 2000. 117(4): p. 1162-72.
7. Hempel, L., et al., Interleukin-10 directly inhibits the interleukin-6 production in T-cells. *Scand J Immunol*, 1995. 41(5): p. 462-6.
8. Starzl, T.E., et al., Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med*, 1981. 305(5): p. 266-9.
9. Starzl, T.E., A.J. Demetris, and D. Van Thiel, Liver transplantation (1). *N Engl J Med*, 1989. 321(15): p. 1014-22.
10. Ringe, B., Quadrennial review on liver transplantation. *Am J Gastroenterol*, 1994. 89(8 Suppl): p. S18-26.
11. Starzl, T.E., et al., Cyclosporin A and steroid therapy in sixty-six cadaver kidney recipients. *Surg Gynecol Obstet*, 1981. 153(4): p. 486-94.
12. Calne, R.Y., et al., Liver transplantation in man. II. A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients. *Br Med J*, 1968. 4(630): p. 541-6.
13. Calne, R.Y. and R. Williams, Liver transplantation in man. I. Observations on technique and organization in five cases. *Br Med J*, 1968. 4(630): p. 535-40.

14. Calne, R.Y., et al., Survival after renal transplantation in man: an interim report on 54 consecutive transplants. *Br Med J*, 1968. 2(602): p. 404-6.
15. Calne, R.Y., et al., Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*, 1979. 2(8151): p. 1033-6.
16. Borel, J.F., et al., Effects of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporin A in animals. *Immunology*, 1977. 32(6): p. 1017-25.
17. Starzl, T.E., et al., Late follow-up after thoracic duct drainage in cadaveric renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet*, 1981. 153(3): p. 377-82.
18. Blankensteijn, J.D. and O.T. Terpstra, Liver preservation: the past and the future. *Hepatology*, 1991. 13(6): p. 1235-50.
19. Kennedy, E.M., R.P. Wood, and B.W. Shaw, Primary nonfunction. Is there a contribution from the back table bath? *Transplantation*, 1990. 49(4): p. 739-43.
20. Cooper, J., et al., UW solution improves duration and quality of clinical liver preservation. *Transplant Proc*, 1990. 22(2): p. 477-9.
21. Lemmens, H.P., et al., Comparison of perioperative morbidity following primary liver transplantation and liver retransplantation. *Transplant Proc*, 1993. 25(2): p. 1923-4.
22. Aggarwal, S., et al., Is there a post-reperfusion syndrome? *Transplant Proc*, 1989. 21(3): p. 3497-9.
23. Aggarwal, S., et al., Transcranial Doppler: monitoring of cerebral blood flow velocity during liver transplantation. *Transplant Proc*, 1993. 25(2): p. 1799-800.
24. Aggarwal, S., et al., Postreperfusion syndrome: hypotension after reperfusion of the transplanted liver. *J Crit Care*, 1993. 8(3): p. 154-60.
25. Carton, E.G., et al., Perioperative care of the liver transplant patient: Part 2. *Anesth Analg*, 1994. 78(2): p. 382-99.
26. Carton, E.G., et al., Perioperative care of the liver transplant patient: Part 1. *Anesth Analg*, 1994. 78(1): p. 120-33.

27. Tzakis, A., S. Todo, y T.E. Starzl, Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg*, 1989. 210(5): p. 649-52.
28. Goldstein, R.M., et al., Problematic vascular reconstruction in liver transplantation. Part I. Arterial. *Surgery*, 1990. 107(5): p. 540-3.
29. Kirsch, J.P., et al., Problematic vascular reconstruction in liver transplantation. Part II. Portovenous conduits. *Surgery*, 1990. 107(5): p. 544-8.
30. Kang, Y., Hemodynamic changes during intra-abdominal organ transplantation. *Transplant Proc*, 1993. 25(4): p. 2583-7.
31. Borland, L.M., M. Roule, y D.R. Cook, Anesthesia for pediatric orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg*, 1985. 64(2): p. 117-24.
32. Carmichael, F.J., M.J. Lindop, y J.V. Farman, Anesthesia for hepatic transplantation: cardiovascular and metabolic alterations and their management. *Anesth Analg*, 1985. 64(2): p. 108-16.
33. Fath, J.J., et al., Metabolism during hepatic transplantation: indicators of allograft function. *Surgery*, 1984. 96(4): p. 664-74.
34. Sherlock, S., Vasodilatation associated with hepatocellular disease: relation to functional organ failure. *Gut*, 1990. 31(4): p. 365-7.
35. La Villa, G., et al., Mineralocorticoid escape in patients with compensated cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology*, 1992. 102(6): p. 2114-9.
36. Arroyo, V. y P. Gines, Arteriolar vasodilation and the pathogenesis of the hyperdynamic circulation and renal sodium and water retention in cirrhosis. *Gastroenterology*, 1992. 102(3): p. 1077.
37. Gines, P., et al., Renal insensitivity to atrial natriuretic peptide in patients with cirrhosis and ascites. Effect of increasing systemic arterial pressure. *Gastroenterology*, 1992. 102(1): p. 280-6.
38. Ma, Z. y S.S. Lee, Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology*, 1996. 24(2): p. 451-9.
39. Acosta, F., et al., Prophylactic treatment of metabolic alterations during revascularization in liver transplantation. *Transplant Proc*, 1994. 26(6): p. 3667-8.

40. Acosta, F., et al., Right ventricular function during the anhepatic phase in liver transplantation. *Transplant Proc*, 1994. 26(6): p. 3671-2.
41. Acosta, F., et al., Right ventricular function on reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc*, 1995. 27(4): p. 2304.
42. Shaw, B.W., et al., Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg*, 1984. 200(4): p. 524-34.
43. Estrin, J.A., et al., Hemodynamic changes on clamping and unclamping of major vessels during liver transplantation. *Transplant Proc*, 1989. 21(3): p. 3500-5.
44. Taura, P., et al., The need for venovenous bypass in orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 1991. 52(4): p. 730-3.
45. Jugan, E., et al., The failure of venovenous bypass to prevent graft liver postreperfusion syndrome. *Transplantation*, 1992. 54(1): p. 81-4.
46. Solares, G., et al., Hemodynamic changes during adult liver transplantation with partial vena cava clamping. *Transplant Proc*, 1993. 25(2): p. 1850.
47. Figueras, J., et al., Hemodynamics during the anhepatic phase in orthotopic liver transplantation with vena cava preservation: a comparative study. *Transplant Proc*, 1993. 25(4): p. 2588-9.
48. Ellis, J.E., et al., Right heart dysfunction, pulmonary embolism, and paradoxical embolization during liver transplantation. A transesophageal two-dimensional echocardiographic study. *Anesth Analg*, 1989. 68(6): p. 777-82.
49. de la Morena, G., et al., Transesophageal echocardiographic evaluation of left ventricular function during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*, 1993. 25(2): p. 1832.
50. De Wolf, A.M., et al., Pulmonary hypertension and liver transplantation. *Anesthesiology*, 1993. 78(1): p. 213-4.
51. De Wolf, A.M., et al., Right ventricular function during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg*, 1993. 76(3): p. 562-8.
52. De Wolf, A.M., Does ventricular dysfunction occur during liver transplantation? *Transplant Proc*, 1991. 23(3): p. 1922-3.

53. Henderson, J.M., et al., Hemodynamics during liver transplantation: the interactions between cardiac output and portal venous and hepatic arterial flows. *Hepatology*, 1992. 16(3): p. 715-8.
54. Henderson, J.M., et al., High cardiac output of advanced liver disease persists after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 1992. 15(2): p. 258-62.
55. Henderson, J.M., et al., The effect of liver denervation on hepatic hemodynamics during hypovolemic shock in swine. *Hepatology*, 1992. 15(1): p. 130-3.
56. De Wolf, A.M., T. Gasior, y Y. Kang, Pulmonary hypertension in a patient undergoing liver transplantation. *Transplant Proc*, 1991. 23(3): p. 2000-1.
57. Diaz, J., et al., Correlation among ionized calcium, citrate, and total calcium levels during hepatic transplantation. *Clin Biochem*, 1995. 28(3): p. 315-7.
58. Diaz, J., et al., Citrate intoxication and blood concentration of ionized calcium in liver transplantation. *Transplant Proc*, 1994. 26(6): p. 3669-70.
59. Diaz, J., et al., Serum ionized magnesium monitoring during orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 1996. 61(5): p. 835-7.
60. Paulsen, A.W., et al., Effects of atropine pretreatment on the revascularization syndrome. *Transplant Proc*, 1989. 21(1 Pt 2): p. 2341-2.
61. Schwarz, B., et al., Liver transplantation without venovenous bypass: Morbidity and mortality in patients with greater than 50% reduction in cardiac output after vena cava clamping. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001. 15(4): p. 460-2.
62. Sabate, A., et al., [Utilization of veno-venous bypass in orthotopic liver transplantation]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 1993. 40(1): p. 12-6.
63. Kang, Y., Coagulation y liver transplantation. *Transplant Proc*, 1993. 25(2): p. 2001-5.
64. Fujii, T., M. Kohno, y C. Hirayama, Metabolism of ¹⁵N-ammonia in patients with cirrhosis: a three-compartmental analysis. *Hepatology*, 1992. 16(2): p. 347-52.

65. Nomura, F., et al., Effect of intrahepatic portal-systemic shunting on hepatic ammonia extraction in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 1994. 20(6): p. 1478-81.
66. Fukuzawa, K., et al., Ammonia elimination as a rapid index of viability in liver grafts in dogs. *J Surg Res*, 1991. 50(1): p. 88-92.
67. Diaz, J., et al., Intraoperative evolution of active osmotic agents during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*, 1995. 27(4): p. 2307-8.
68. De Wolf, A., et al., Insulin decreases the serum potassium concentration during the anhepatic stage of liver transplantation. *Anesthesiology*, 1993. 78(4): p. 677-82.
69. Mizock, B.A. y J.L. Falk, Lactic acidosis in critical illness. *Med Crit Care*, 1992. 20(1): p. 80-93.
70. Khoury, G.F., et al., Anesthetic management of severely hypokalemic patients for liver transplantation. *Anesthesiology*, 1990. 73(2): p. 337-40.
71. Kruse, J.A., S.A. Zaidi, and R.W. Carlson, Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease. *Am J Med*, 1987. 83(1): p. 77-82.
72. Gubernatis, G., et al., Total oxygen consumption, ketone body ratio and a special score as early indicators of irreversible liver allograft dysfunction. *Transplant Proc*, 1989. 21(1 Pt 2): p. 2279-81.
73. Madias, N.E., Lactic acidosis. *Kidney Int*, 1986. 29(3): p. 752-74.
74. Driscoll, D.F., et al., Development of metabolic alkalosis after massive transfusion during orthotopic liver transplantation. *Crit Care Med*, 1987. 15(10): p. 905-8.
75. Shangraw, R.E., et al., Amelioration of lactic acidosis with dichloroacetate during liver transplantation in humans. *Anesthesiology*, 1994. 81(5): p. 1127-38.
76. Decaux, G., et al., Potassium homeostasis in liver cirrhosis. *Arch Intern Med*, 1988. 148(3): p. 547-8.
77. Vaughan, R.S., Potassium in the perioperative period. *Br J Anaesth*, 1991. 67(2): p. 194-200.

78. Lewis, J.H., et al., Liver transplantation: intraoperative changes in coagulation factors in 100 first transplants. *Hepatology*, 1989. 9(5): p. 710-4.
79. Porte, R.J., E.A. Knot, y F.A. Bontempo, Hemostasis in liver transplantation. *Gastroenterology*, 1989. 97(2): p. 488-501.
80. Dzik, W.H., et al., Fibrinolysis during liver transplantation in humans: role of tissue-type plasminogen activator. *Blood*, 1988. 71(4): p. 1090-5.
81. Kang, Y.G., et al., Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg*, 1985. 64(9): p. 888-96.
82. Kang, Y., et al., Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. *Anesthesiology*, 1987. 66(6): p. 766-73.
83. Kang, Y., et al., In vitro study of the effects of aprotinin on coagulation during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*, 1991. 23(3): p. 1934-5.
84. Dalmau, A., et al., Comparative study of antifibrinolytic drugs in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*, 1999. 31(6): p. 2361-2.
85. Mallett, S.V. y D.J. Cox, Thrombelastography. *Br J Anaesth*, 1992. 69(3): p. 307-13.
86. White, C.W., et al., Cytokines increase rat lung antioxidant enzymes during exposure to hyperoxia. *J Appl Physiol*, 1989. 66(2): p. 1003-7.
87. Freeman, B.A. y J.D. Crapo, Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest*, 1982. 47(5): p. 412-26.
88. Henson, P.M. y R.B. Johnston, Jr., Tissue injury in inflammation. Oxidants, proteinases, and cationic proteins. *J Clin Invest*, 1987. 79(3): p. 669-74.
89. Salvemini, D., et al., Dual inhibition of nitric oxide and prostaglandin production contributes to the antiinflammatory properties of nitric oxide synthase inhibitors. *J Clin Invest*, 1995. 96(1): p. 301-8.
90. Seibert, K. y J.L. Masferrer, Role of inducible cyclooxygenase (COX-2) in inflammation. *Receptor*, 1994. 4(1): p. 17-23.

91. Mitchell, J.A., et al., Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993. 90(24): p. 11693-7.
92. Slotman, G.J., et al., Unopposed interleukin-1 is necessary for increased plasma cytokine and eicosanoid levels to develop in severe sepsis. *Ann Surg*, 1997. 226(1): p. 77-84.
93. Alessandrini, P., et al., Thromboxane biosynthesis and platelet function in type I diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1988. 319(4): p. 208-12.
94. Heymann, M.A., Prostaglandins and leukotrienes in the perinatal period. *Clin Perinatol*, 1987. 14(4): p. 857-80.
95. Robertson, R.P., Prostaglandins and hypercalcemia of cancer. *Med Clin North Am*, 1981. 65(4): p. 845-53.
96. Robertson, R.P., Prostaglandins, glucose homeostasis, and diabetes mellitus. *Med Clin North Am*, 1981. 65(4): p. 759-71.
97. Scharschmidt, L., M. Simonson, and M.J. Dunn, Glomerular prostaglandins, angiotensin II, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 1986. 81(2B): p. 30-42.
98. Lewis, M.S., et al., Hydrogen peroxide stimulates the synthesis of platelet-activating factor by endothelium and induces endothelial cell-dependent neutrophil adhesion. *J Clin Invest*, 1988. 82(6): p. 2045-55.
99. Serafin, W.E. y K.F. Austen, Mediators of immediate hypersensitivity reactions. *N Engl J Med*, 1987. 317(1): p. 30-4.
100. Moncada, S. y A. Higgs, The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*, 1993. 329(27): p. 2002-12.
101. Farrell, A.J. and D.R. Blake, Nitric oxide. *Ann Rheum Dis*, 1996. 55(1): p. 7-20.
102. Sakurai, H., et al., Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in inflammatory arthritides. *J Clin Invest*, 1995. 96(5): p. 2357-63.
103. McCartney-Francis, N., et al., Suppression of arthritis by an inhibitor of nitric oxide synthase. *J Exp Med*, 1993. 178(2): p. 749-54.
104. Blanco, F.J., et al., Chondrocyte apoptosis induced by nitric oxide. *Am J Pathol*, 1995. 146(1): p. 75-85.

105. Salvemini, D., et al., Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993. 90(15): p. 7240-4.
106. Farrar, M.A. y R.D. Schreiber, The molecular cell biology of interferon-gamma and its receptor. *Annu Rev Immunol*, 1993. 11(3): p. 571-611.
107. López, R.A., *Inmunología en el trasplante hepático*. 1997: Editorial Sintesis.
108. van der Poll, T. y S.F. Lowry, Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? [editorial]. *Shock*, 1995. 3(1): p. 1-12.
109. Eskandari, M.K., et al., Anti-tumor necrosis factor antibody therapy fails to prevent lethality after cecal ligation and puncture or endotoxemia. *J Immunol*, 1992. 148(9): p. 2724-30.
110. Beutler, B. y A. Cerami, The biology of cachectin/TNF--a primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol*, 1989. 7: p. 625-55.
111. Enayati, P., M.F. Brennan, and Y. Fong, Systemic and liver cytokine activation. Implications for liver regeneration and posthepatectomy endotoxemia and sepsis. *Arch Surg*, 1994. 129(11): p. 1159-64.
112. Durum, S.K., J.A. Schmidt, and J.J. Oppenheim, Interleukin 1: an immunological perspective. *Annu Rev Immunol*, 1985. 3: p. 263-87.
113. Lomedico, P.T., et al., Cloning and expression of murine interleukin-1 cDNA in *Escherichia coli*. *Nature*, 1984. 312(5993): p. 458-62.
114. Dinarello, C.A. y S.M. Wolff, Molecular basis of fever in humans. *Am J Med*, 1982. 72(5): p. 799-819.
115. Dinarello, C.A., et al., Interleukin-6 as an endogenous pyrogen: induction of prostaglandin E2 in brain but not in peripheral blood mononuclear cells. *Brain Res*, 1991. 562(2): p. 199-206.
116. König, A., R.C. Muhlbauer, and H. Fleisch, Tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 stimulate bone resorption in vivo as measured by urinary [³H]tetracycline excretion from prelabeled mice. *J Bone Miner Res*, 1988. 3(6): p. 621-7.

117. Revhaug, A., et al., Inhibition of cyclo-oxygenase attenuates the metabolic response to endotoxin in humans. *Arch Surg*, 1988. 123(2): p. 162-70.
118. Tewari, A., W.C. Buhles, Jr., y H.F. Starnes, Jr., Preliminary report: effects of interleukin-1 on platelet counts [retracted by Buhles WC, Starnes HF. In: *Lancet* 1992 Aug 22;340(8817):496] [see comments]. *Lancet*, 1990. 336(8717): p. 712-4.
119. Jansen, P.M., et al., Contribution of interleukin-1 to activation of coagulation and fibrinolysis, neutrophil degranulation, and the release of secretory-type phospholipase A2 in sepsis: studies in nonhuman primates after interleukin-1 alpha administration and during lethal bacteremia. *Blood*, 1995. 86(3): p. 1027-34.
120. Dinarello, C.A., Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood*, 1991. 77(8): p. 1627-52.
121. Dinarello, C.A., Modalities for reducing interleukin 1 activity in disease. *Trends Pharmacol Sci*, 1993. 14(5): p. 155-9.
122. Dinarello, C.A., J.A. Gelfand, y S.M. Wolff, Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *Jama*, 1993. 269(14): p. 1829-35.
123. Akira, S., T. Taga, y T. Kishimoto, Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol*, 1993. 54(6): p. 1-78.
124. Smith, K.A., T-cell growth factor. *Immunol Rev*, 1980. 51(1): p. 337-57.
125. Robb, R.J., R.M. Kutny, y V. Chowdhry, Purification and partial sequence analysis of human T-cell growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1983. 80(19): p. 5990-4.
126. Taniguchi, T., et al., Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2. *Nature*, 1983. 302(5906): p. 305-10.
127. Taniguchi, T. y Y. Minami, The IL-2/IL-2 receptor system: a current overview. *Cell*, 1993. 73(1): p. 5-8.
128. Siegel, J.P., et al., The IL-2 receptor beta chain (p70): role in mediating signals for LAK, NK, and proliferative activities. *Science*, 1987. 238(4823): p. 75-8.

129. Kuo, L.M., C.M. Rusk, y R.J. Robb, Structure-function relationships for the IL 2-receptor system. II. Localization of an IL 2 binding site on high and low affinity receptors. *J Immunol*, 1986. 137(5): p. 1544-51.
130. Minami, Y., et al., The IL-2 receptor complex: its structure, function, and target genes. *Annu Rev Immunol*, 1993. 11: p. 245-68.
131. Smith, K.A., Interleukin 2. *Annu Rev Immunol*, 1984. 2: p. 319-33.
132. Abbas, A.K., et al., Activation and functions of CD4+ T-cell subsets. *Immunol Rev*, 1991. 123(4): p. 5-22.
133. Feldmann, M., et al., Cytokine assays: role in evaluation of the pathogenesis of autoimmunity. *Immunol Rev*, 1991. 119(5): p. 105-23.
134. Clark, E.A. y J.A. Ledbetter, How B and T cells talk to each other. *Nature*, 1994. 367(6462): p. 425-8.
135. Clarke, M., UK newspaper goes quiet on challenge to HIV/AIDS link. *Nature*, 1994. 367(6463): p. 500.
136. Rubin, L.A., et al., Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J Immunol*, 1985. 135(5): p. 3172-7.
137. Rubin, L.A., G. Jay, and D.L. Nelson, The released interleukin 2 receptor binds interleukin 2 efficiently. *J Immunol*, 1986. 137(12): p. 3841-4.
138. Pui, C.H., et al., High serum interleukin-2 receptor levels correlate with a poor prognosis in children with Hodgkin's disease. *Leukemia*, 1989. 3(7): p. 481-4.
139. Pui, C.H., Serum interleukin-2 receptor: clinical and biological implications. *Leukemia*, 1989. 3(5): p. 323-7.
140. Waldmann, T.A., The IL-2/IL-2 receptor system: a target for rational immune intervention. *Immunol Today*, 1993. 14(6): p. 264-70.
141. Saatvedt, K., et al., Complement activation and release of tumour necrosis factor alpha, interleukin-2, interleukin-6 and soluble tumour necrosis factor and interleukin-2 receptors during and after cardiopulmonary bypass in children. *Scand J Clin Lab Invest*, 1995. 55(1): p. 79-86.

142. Oppenheim, J.J., et al., Properties of the novel proinflammatory supergene "intercrine" cytokine family. *Annu Rev Immunol*, 1991. 9: p. 617-48.
143. Paul, W.E., Interleukin-4: a prototypic immunoregulatory lymphokine. *Blood*, 1991. 77(9): p. 1859-70.
144. Del Prete, G., et al., IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced in vitro by human T cell clones and their supernatants. *J Immunol*, 1988. 140(12): p. 4193-8.
145. McKenzie, A.N., et al., Interleukin 13, a T-cell-derived cytokine that regulates human monocyte and B-cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993. 90(8): p. 3735-9.
146. Zurawski, G. y J.E. de Vries, Interleukin 13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. *Immunol Today*, 1994. 15(1): p. 19-26.
147. Fiorentino, D.F., et al., IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol*, 1991. 147(11): p. 3815-22.
148. D'Andrea, A., et al., Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon gamma-production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells. *J Exp Med*, 1993. 178(3): p. 1041-8.
149. Brunda, M.J., Interleukin-12. *J Leukoc Biol*, 1994. 55(2): p. 280-8.
150. Lamont, A.G. y L. Adorini, IL-12: a key cytokine in immune regulation. *Immunol Today*, 1996. 17(5): p. 214-7.
151. Grabstein, K.H., et al., Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science*, 1994. 264(5161): p. 965-8.
152. Center, D.M., H. Kornfeld, and W.W. Cruikshank, Interleukin 16 and its function as a CD4 ligand. *Immunol Today*, 1996. 17(10): p. 476-81.
153. Sporn, M.B. y A.B. Roberts, Transforming growth factor-beta: recent progress and new challenges. *J Cell Biol*, 1992. 119(5): p. 1017-21.
154. Koike, M. y K. Takatsu, IL-5 and its receptor: which role do they play in the immune response? *Int Arch Allergy Immunol*, 1994. 104(1): p. 1-9.

155. Arai, K.I., et al., Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu Rev Biochem*, 1990. 59: p. 783-836.
156. Ohlsson, K., et al., Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature*, 1990. 348(6301): p. 550-2.
157. Baigrie, R.J., et al., Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg*, 1992. 79(8): p. 757-60.
158. Di Padova, F., et al., Selective and early increase of IL-1 inhibitors, IL-6 and cortisol after elective surgery. *Clin Exp Immunol*, 1991. 85(1): p. 137-42.
159. Cruickshank, A.M., et al., Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci (Colch)*, 1990. 79(2): p. 161-5.
160. Tokunaga, A., et al., Sequential changes in the cell mediators of peritoneal and wound fluids after surgery. *Surg Today*, 1993. 23(9): p. 841-4.
161. Sakamoto, K., et al., Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine*, 1994. 6(2): p. 181-6.
162. Schindler, R., et al., Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood*, 1990. 75(1): p. 40-7.
163. Schindler, R., J.A. Gelfand, y C.A. Dinarello, Recombinant C5a stimulates transcription rather than translation of interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor: translational signal provided by lipopolysaccharide or IL-1 itself. *Blood*, 1990. 76(8): p. 1631-8.
164. Tilg, H., et al., Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood*, 1994. 83(1): p. 113-8.
165. Xing, Z., et al., IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest*, 1998. 101(2): p. 311-20.
166. Andus, T., J. Bauer, y W. Gerok, Effects of cytokines on the liver. *Hepatology*, 1991. 13(2): p. 364-75.

167. Van Damme, J., et al., Homogeneous interferon-inducing 22K factor is related to endogenous pyrogen and interleukin-1. *Nature*, 1985. 314(6008): p. 266-8.
168. Mestan, J., et al., Antiviral effects of recombinant tumour necrosis factor in vitro. *Nature*, 1986. 323(6091): p. 816-9.
169. Kohase, M., et al., Induction of beta 2-interferon by tumor necrosis factor: a homeostatic mechanism in the control of cell proliferation. *Cell*, 1986. 45(5): p. 659-66.
170. Heinrich, P.C., J.V. Castell, y T. Andus, Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*, 1990. 265(3): p. 621-36.
171. Nakamura, T., R. Arakaki, y A. Ichihara, Interleukin-1 beta is a potent growth inhibitor of adult rat hepatocytes in primary culture. *Exp Cell Res*, 1988. 179(2): p. 488-97.
172. Huggett, A.C., C.P. Ford, y S.S. Thorgeirsson, Effects of interleukin-6 on the growth of normal and transformed rat liver cells in culture. *Growth Factors*, 1989. 2(1): p. 83-9.
173. Warren, R.S., et al., Hormonal and metabolic response to recombinant human tumor necrosis factor in rat: in vitro and in vivo. *Am J Physiol*, 1988. 255(2 Pt 1): p. E206-12.
174. Feingold, K.R., M. Soued, y C. Grunfeld, Tumor necrosis factor stimulates DNA synthesis in the liver of intact rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 1988. 153(2): p. 576-82.
175. Sekiyama, K.D., M. Yoshiba, y A.W. Thomson, Circulating proinflammatory cytokines (IL-1 beta, TNF-alpha, and IL-6) and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) in fulminant hepatic failure and acute hepatitis. *Clin Exp Immunol*, 1994. 98(1): p. 71-7.
176. Teodorczyk-Injeyan, J.A., et al., IL-2 regulation of soluble IL-2 receptor levels following thermal injury. *Clin Exp Immunol*, 1992. 90(1): p. 36-42.
177. Nohr, C.W., et al., In vivo and in vitro humoral immunity in surgical patients. *Ann Surg*, 1984. 200(3): p. 373-80.
178. Lundy, J. y C.M. Ford, Surgery, trauma and immune suppression. Evolving the mechanism. *Ann Surg*, 1983. 197(4): p. 434-8.

179. Rodrick, M.L., et al., Mechanisms of immunosuppression associated with severe nonthermal traumatic injuries in man: production of interleukin 1 and 2. *J Clin Immunol*, 1986. 6(4): p. 310-8.
180. Wood, J.J., et al., Inadequate interleukin 2 production. A fundamental immunological deficiency in patients with major burns. *Ann Surg*, 1984. 200(3): p. 311-20.
181. Akiyoshi, T., et al., Impaired production of interleukin-2 after surgery. *Clin Exp Immunol*, 1985. 59(1): p. 45-9.
182. Ertel, W., et al., Ibuprofen restores cellular immunity and decreases susceptibility to sepsis following hemorrhage. *J Surg Res*, 1992. 53(1): p. 55-61.
183. Li, H., et al., Effects of surgical trauma on interleukin 2 production and interleukin 2 receptor expression. *J Tongji Med Univ*, 1992. 12(3): p. 160-3.
184. Brivio, F., et al., Effects of a preoperative course of interleukin-2 on surgical and immunobiological variables in patients with colorectal cancer: a phase 2 study. *Eur J Surg*, 1993. 159(1): p. 43-7.
185. Tilg, H. y A.M. Diehl, Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 2000. 343(20): p. 1467-76.
186. Genesca, J., et al., Soluble interleukin-6 receptor levels in liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 1999. 94(10): p. 3074-5.
187. Genesca, J., et al., Interleukin-6, nitric oxide, and the clinical and hemodynamic alterations of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 1999. 94(1): p. 169-77.
188. Lee, F.Y., et al., Plasma interleukin-6 levels in patients with cirrhosis. Relationship to endotoxemia, tumor necrosis factor-alpha, and hyperdynamic circulation. *Scand J Gastroenterol*, 1996. 31(5): p. 500-5.
189. Anastassakos, C., et al., Interleukin-1 and interleukin-2 activity in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, 1988. 94(4): p. 999-1005.
190. Yoshioka, K., et al., Tumor necrosis factor alpha production by peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic liver disease. *Hepatology*, 1989. 10(5): p. 769-73.

191. Sheron, N., et al., Increased production of tumour necrosis factor alpha in chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 1991. 12(2): p. 241-5.
192. Kakumu, S., et al., Serum interleukin 6 levels in patients with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*, 1991. 86(12): p. 1804-8.
193. Bauer, M., H. Rensing, y T. Ziegenfuss, [Anesthesia and perioperative immune function (see comments)]. *Anaesthesist*, 1998. 47(7): p. 538-56.
194. Negishi, C., et al., Alfentanil reduces the febrile response to interleukin-2 in humans [see comments]. *Crit Care Med*, 2000. 28(5): p. 1295-300.
195. Yeager, M.P., et al., Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology*, 1995. 83(3): p. 500-8.
196. Shimada, M., et al., Effect of anesthesia and surgery on plasma cytokine levels. *J Crit Care*, 1993. 8(2): p. 109-16.
197. Giesecke, K., et al., High- and low-dose fentanyl anaesthesia: hormonal and metabolic responses during cholecystectomy. *Br J Anaesth*, 1988. 61(5): p. 575-82.
198. Carli, F., et al., Protein metabolism after abdominal surgery: effect of 24-h extradural block with local anaesthetic. *Br J Anaesth*, 1991. 67(6): p. 729-34.
199. Moore, C.M., et al., Effects of extradural anaesthesia on interleukin-6 and acute phase response to surgery. *Br J Anaesth*, 1994. 72(3): p. 272-9.
200. Chambrier, C. y P. Bouletreau, [Epidural anesthesia and metabolic response to surgical stress]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1992. 11(6): p. 636-43.
201. Shirasaka, C., et al., Role of the splanchnic nerves in endocrine and metabolic response to abdominal surgery. *Br J Surg*, 1986. 73(2): p. 142-5.

202. Faist, E., et al., Immunoprotective effects of cyclooxygenase inhibition in patients with major surgical trauma. *J Trauma*, 1990. 30(1): p. 8-17; discussion 17-8.
203. Grbic, J.T., et al., The role of prostaglandin E2 in immune suppression following injury. *Ann Surg*, 1991. 214(3): p. 253-62; discussion 262-3.
204. Altomare, D.F., et al., Reduction of postoperative immunosuppression with ranitidine in patients with cancer of the stomach or large bowel. *Eur J Surg*, 1995. 161(2): p. 109-13.
205. Gifford, R.R. y A.F. Tilberg, Histamine type-2 receptor antagonist immune modulation. II. Cimetidine and ranitidine increase interleukin-2 production. *Surgery*, 1987. 102(2): p. 242-7.
206. Stephan, R.N., et al., Effect of blood transfusion on antigen presentation function and on interleukin 2 generation. *Arch Surg*, 1988. 123(2): p. 235-40.
207. Teoh, K.H., et al., Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery. *Circulation*, 1995. 92(9 Suppl): p. II347-53.
208. Wallace, B.H., F.T. Caldwell, y J.B. Cone, Ibuprofen lowers body temperature and metabolic rate of humans with burn injury. *J Trauma*, 1992. 32(2): p. 154-7.
209. Groszmann, R.J., Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology*, 1994. 20(5): p. 1359-63.
210. Guarner, C., et al., Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology*, 1993. 18(5): p. 1139-43.
211. Campillo, B., et al., Serum and urinary nitrate levels in liver cirrhosis: endotoxemia, renal function and hyperdynamic circulation. *J Hepatol*, 1996. 25(5): p. 707-14.
212. Laffi, G., et al., Increased production of nitric oxide by neutrophils and monocytes from cirrhotic patients with ascites and hyperdynamic circulation. *Hepatology*, 1995. 22(6): p. 1666-73.

213. Vallance, P. y S. Moncada, Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet*, 1991. 337(8744): p. 776-8.
214. Khoruts, A., et al., Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology*, 1991. 13(2): p. 267-76.
215. Tilg, H., et al., Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology*, 1992. 103(1): p. 264-74.
216. Campillo, B., et al., Inhibition of nitric oxide synthesis in the forearm arterial bed of patients with advanced cirrhosis. *Hepatology*, 1995. 22(5): p. 1423-9.
217. Forrest, E.H., et al., The effect of nitric oxide synthase inhibition on portal pressure and azygos blood flow in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 1995. 23(3): p. 254-8.
218. Lopez-Talavera, J.C., W.W. Merrill, y R.J. Groszmann, Tumor necrosis factor alpha: a major contributor to the hyperdynamic circulation in prehepatic portal-hypertensive rats. *Gastroenterology*, 1995. 108(3): p. 761-7.
219. Lopez-Talavera, J.C., et al., Thalidomide inhibits tumor necrosis factor alpha, decreases nitric oxide synthesis, and ameliorates the hyperdynamic circulatory syndrome in portal-hypertensive rats. *Hepatology*, 1996. 23(6): p. 1616-21.
220. Pizcueta, P., et al., Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. *Gastroenterology*, 1992. 103(6): p. 1909-15.
221. Lee, F.Y., et al., The role of nitric oxide in the vascular hyporesponsiveness to methoxamine in portal hypertensive rats. *Hepatology*, 1992. 16(4): p. 1043-8.
222. Rodeberg, D.A., et al., Nitric oxide: an overview. *Am J Surg*, 1995. 170(3): p. 292-303.
223. Maher, J.J. y S.L. Friedman, Parenchymal and nonparenchymal cell interactions in the liver. *Semin Liver Dis*, 1993. 13(1): p. 13-20.
224. Peters, M., Actions of cytokines on the immune response and viral interactions: an overview. *Hepatology*, 1996. 23(4): p. 909-16.

225. Saad, B., et al., Hepatocyte-derived interleukin-6 and tumor-necrosis factor alpha mediate the lipopolysaccharide-induced acute-phase response and nitric oxide release by cultured rat hepatocytes. *Eur J Biochem*, 1995. 229(2): p. 349-55.
226. Laskin, D.L., et al., Hepatic nitric oxide production following acute endotoxemia in rats is mediated by increased inducible nitric oxide synthase gene expression. *Hepatology*, 1995. 22(1): p. 223-34.
227. Kitade, H., et al., Interleukin 1 beta markedly stimulates nitric oxide formation in the absence of other cytokines or lipopolysaccharide in primary cultured rat hepatocytes but not in Kupffer cells. *Hepatology*, 1996. 23(4): p. 797-802.
228. Minghini, A., L.D. Britt, y M.A. Hill, Interleukin-1 and interleukin-6 mediated skeletal muscle arteriolar vasodilation: in vitro versus in vivo studies. *Shock*, 1998. 9(3): p. 210-5.
229. Ohkawa, F., et al., Inhibitory effect of interleukin-6 on vascular smooth muscle contraction. *Am J Physiol*, 1994. 266(3 Pt 2): p. H898-902.
230. Ohkawa, F., et al., Effects of inflammatory cytokines on vascular tone. *Cardiovasc Res*, 1995. 30(5): p. 711-5.
231. Bruix, J., et al., Effects of prostaglandin inhibition on systemic and hepatic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*, 1985. 88(2): p. 430-5.
232. Sitzmann, J.V., S.S. Li, y N.F. Adkinson, Evidence for role of prostacyclin as a systemic hormone in portal hypertension. *Surgery*, 1991. 109(2): p. 149-53.
233. Fernandez, M., et al., Acute and chronic cyclooxygenase blockage in portal-hypertensive rats: influence in nitric oxide biosynthesis. *Gastroenterology*, 1996. 110(5): p. 1529-35.
234. Strasberg, S.M., et al., Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 1994. 20(4 Pt 1): p. 829-38.
235. Ploeg, R.J., et al., Malfunction of the liver after transplantation: an analysis of potential risk factors. *Transplant Proc*, 1993. 25(1 Pt 2): p. 1659-61.

236. Ploeg, R.J., et al., Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation*, 1993. 55(4): p. 807-13.
237. Greig, P.D., et al., Treatment of primary liver graft nonfunction with prostaglandin E1. *Transplantation*, 1989. 48(3): p. 447-53.
238. Pruij, J., et al., Donor data in liver grafts with primary non-function--a preliminary analysis by the European Liver Registry. *Transplant Proc*, 1989. 21(1 Pt 2): p. 2383-4.
239. Persson, H., et al., Rapid indication of allograft function in liver transplantation. *Transplant Proc*, 1987. 19(5): p. 3545-8.
240. Shayeb, J., et al., Predictors of primary nonfunction: is donor liver fat content important? *Transplant Proc*, 1993. 25(2): p. 1974.
241. Grande, L., et al., Recovery of liver graft after initial poor function. *Transplantation*, 1992. 53(1): p. 228-30.
242. Ericzon, B.G., et al., Characteristics of biliary lipid metabolism after liver transplantation. *Hepatology*, 1990. 12(5): p. 1222-8.
243. D'Alessandro, A.M., et al., The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 1991. 51(1): p. 157-63.
244. Gonzalez, F.X., et al., Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology*, 1994. 20(3): p. 565-73.
245. Friend, P.J., et al., Liver transplantation in the Cambridge/King's College Hospital series--the first 400 patients. *Transplant Proc*, 1989. 21(1 Pt 2): p. 2397-8.
246. Forster, J., et al., Bilirubin secretion as an early indicator of patient survival following orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*, 1993. 25(2): p. 1889-90.
247. Todo, S., et al., Extended preservation of human liver grafts with UW solution. *Jama*, 1989. 261(5): p. 711-4.
248. Quiroga, J., et al., Cause and timing of first allograft failure in orthotopic liver transplantation: a study of 177 consecutive patients. *Hepatology*, 1991. 14(6): p. 1054-62.

249. Shaw, B.W., Jr., et al., Retransplantation of the liver. *Semin Liver Dis*, 1985. 5(4): p. 394-401.
250. Haller, G.W., et al., Factors relevant to the development of primary dysfunction in liver allografts. *Transplant Proc*, 1995. 27(1): p. 1192.
251. Teramoto, K., et al., A rat fatty liver transplant model. *Transplantation*, 1993. 55(4): p. 737-41.
252. Demetris, A.J., R. Jaffe, y T.E. Starzl, A review of adult and pediatric post-transplant liver pathology. *Pathol Annu*, 1987. 22(Pt 2): p. 347-86.
253. Kamath, G.S., et al., Primary nonfunction of the liver graft: when should we retransplant? *Transplant Proc*, 1991. 23(3): p. 1954.
254. Rodriguez, A.A., et al., Liver viability after ischemia-reperfusion. *Arch Surg*, 1991. 126(6): p. 767-72.
255. Williams, J.W., et al., Cholestatic jaundice after hepatic transplantation. A nonimmunologically mediated event. *Am J Surg*, 1986. 151(1): p. 65-70.
256. Figueras, J., et al., The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation*, 1996. 61(3): p. 410-3.
257. Jawan, B., et al., Coagulopathy induced by overuse of heparin containing FLUH solution in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*, 1996. 28(3): p. 1719-20.
258. Bayly, P.J. y M. Thick, Reversal of post-reperfusion coagulopathy by protamine sulphate in orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth*, 1994. 73(6): p. 840-2.
259. Alexander, J.W. y W.K. Vaughn, The use of "marginal" donors for organ transplantation. The influence of donor age on outcome. *Transplantation*, 1991. 51(1): p. 135-41.
260. Okamoto, R., et al., Influence of dopamine on the liver assessed by changes in arterial ketone body ratio in brain-dead dogs. *Surgery*, 1990. 107(1): p. 36-42.

261. Osaki, N., et al., Postoperative recovery of mitochondrial function of the human liver graft procured and preserved with University of Wisconsin (UW) solution. *Transpl Int*, 1990. 3(3): p. 128-32.
262. Oellerich, M., et al., Monoethylglycinexylidide formation kinetics: a novel approach to assessment of liver function. *J Clin Chem Clin Biochem*, 1987. 25(12): p. 845-53.
263. Yamaoka, Y., et al., Evaluation of the liver graft before procurement. Significance of arterial ketone body ratio in brain-dead patients. *Transpl Int*, 1990. 3(2): p. 78-81.
264. Adam, R., et al., The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc*, 1991. 23(1 Pt 2): p. 1538-40.
265. Marsman, W.A., et al., Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. *Transplantation*, 1996. 62(9): p. 1246-51.
266. Morgan, G.R., et al., Correlation of donor nutritional status with sinusoidal lining cell viability and liver function in the rat. *Transplantation*, 1991. 51(6): p. 1176-83.
267. Cywes, R., et al., Effect of intraportal glucose infusion on hepatic glycogen content and degradation, and outcome of liver transplantation. *Ann Surg*, 1992. 216(3): p. 235-46; discussion 246-7.
268. Lindell, S.L., et al., Donor nutritional status--a determinant of liver preservation injury. *Transplantation*, 1996. 61(2): p. 239-47.
269. Sumimoto, R., J.H. Southard, y F.O. Belzer, Livers from fasted rats acquire resistance to warm and cold ischemia injury. *Transplantation*, 1993. 55(4): p. 728-32.
270. Carroll, R. y D.M. Yellon, Myocardial adaptation to ischaemia--the preconditioning phenomenon. *Int J Cardiol*, 1999. 68 Suppl 1: p. S93-101.
271. Kume, M., et al., Ischemic preconditioning of the liver in rats: implications of heat shock protein induction to increase tolerance of ischemia-reperfusion injury. *J Lab Clin Med*, 1996. 128(3): p. 251-8.
272. Peralta, C., et al., Protective effect of preconditioning on the injury associated to hepatic ischemia-reperfusion in the rat: role of nitric oxide and adenosine. *Hepatology*, 1997. 25(4): p. 934-7.

273. Yin, D.P., et al., Protective effect of ischemic preconditioning on liver preservation-reperfusion injury in rats. *Transplantation*, 1998. 66(2): p. 152-7.
274. Arai, M., R.G. Thurman, y J.J. Lemasters, Contribution of adenosine A(2) receptors and cyclic adenosine monophosphate to protective ischemic preconditioning of sinusoidal endothelial cells against Storage/Reperfusion injury in rat livers. *Hepatology*, 2000. 32(2): p. 297-302.
275. Arai, M., et al., Protection of sinusoidal endothelial cells against storage/reperfusion injury by prostaglandin E2 derived from Kupffer cells. *Transplantation*, 1999. 68(3): p. 440-5.
276. Casavilla, A., et al., Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplant Proc*, 1995. 27(5): p. 2898.
277. Harvey, P.R., et al., Adenine nucleotide tissue concentrations and liver allograft viability after cold preservation and warm ischemia. *Transplantation*, 1988. 45(6): p. 1016-20.
278. Stubenitsky, B.M., et al., Kidney preservation in the next millenium. *Transpl Int*, 1999. 12(2): p. 83-91.
279. Azoulay, D., et al., The effects of donor and recipient endotoxemia on TNF alpha production and mortality in the rat model of syngenic orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 1995. 59(6): p. 825-9.
280. Schemmer, P., et al., Gentle in situ liver manipulation during organ harvest decreases survival after rat liver transplantation: role of Kupffer cells. *Transplantation*, 1998. 65(8): p. 1015-20.
281. Rosen, H.R., et al., Significance of early aminotransferase elevation after liver transplantation. *Transplantation*, 1998. 65(1): p. 68-72.
282. Oldhafer, K.J., et al., Rescue hepatectomy for initial graft non-function after liver transplantation. *Transplantation*, 1999. 67(7): p. 1024-8.
283. Deschenes, M., et al., Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Transplantation*, 1998. 66(3): p. 302-10.

284. Katz, E., et al., Association between preservation injury and early rejection in clinical liver transplantation: fact or myth? *Transplant Proc*, 1993. 25(2): p. 1907-8.
285. Porayko, M.K., M. Kondo, y J.L. Steers, Liver transplantation: late complications of the biliary tract and their management. *Semin Liver Dis*, 1995. 15(2): p. 139-55.
286. Sanchez-Urdazpal, L., et al., Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 1992. 16(1): p. 49-53.
287. Furukawa, H., et al., Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution. *Transplantation*, 1991. 51(5): p. 1000-4.
288. Gaffey, M.J., et al., Predictive value of intraoperative biopsies and liver function tests for preservation injury in orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 1997. 25(1): p. 184-9.
289. Caldwell-Kenkel, J.C., et al., Reperfusion injury to endothelial cells following cold ischemic storage of rat livers. *Hepatology*, 1989. 10(3): p. 292-9.
290. Caldwell-Kenkel, J.C., et al., Kupffer cell activation and endothelial cell damage after storage of rat livers: effects of reperfusion. *Hepatology*, 1991. 13(1): p. 83-95.
291. Lemasters, J.J., et al., Cell surface changes and enzyme release during hypoxia and reoxygenation in the isolated, perfused rat liver. *J Cell Biol*, 1983. 97(3): p. 778-86.
292. Caldwell-Kenkel, J.C., R.G. Thurman, and J.J. Lemasters, Selective loss of nonparenchymal cell viability after cold ischemic storage of rat livers. *Transplantation*, 1988. 45(4): p. 834-7.
293. Momii, S., et al., Ultrastructural changes in rat liver sinusoids during storage in cold Euro-Collins solution. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, 1989. 57(6): p. 393-8.
294. Myagkaya, G., H. van Veen, and J. James, Ultrastructural changes in rat liver sinusoids during prolonged normothermic and hypothermic ischemia in vitro. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, 1984. 47(4): p. 361-73.

295. McKeown, C.M., et al., Sinusoidal lining cell damage: the critical injury in cold preservation of liver allografts in the rat. *Transplantation*, 1988. 46(2): p. 178-91.
296. Lemasters, J.J. and R.G. Thurman, Reperfusion injury after liver preservation for transplantation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1997. 37: p. 327-38.
297. Caldwell-Kenkel, J.C., et al., Reperfusion injury to endothelial cells after cold storage of rat livers: protection by mildly acidic pH and lack of protection by antioxidants. *Transpl Int*, 1995. 8(2): p. 77-85.
298. Brass, C.A. and M.G. Mody, Evaluation of purine nucleoside phosphorylase release as a measure of hepatic endothelial cell injury. *Hepatology*, 1995. 21(1): p. 174-9.
299. Chazouilleres, O., et al., Creatine kinase-BB and soluble thrombomodulin: new markers for sinusoidal damage in human liver transplantation. *Ann N Y Acad Sci*, 1994. 723: p. 466-9.
300. Rao, P.N., et al., Purine nucleoside phosphorylase: a new marker for free oxygen radical injury to the endothelial cell. *Hepatology*, 1990. 11(2): p. 193-8.
301. Reinders, M.E., et al., Hyaluronic acid uptake in the assessment of sinusoidal endothelial cell damage after cold storage and normothermic reperfusion of rat livers. *Transpl Int*, 1996. 9(5): p. 446-53.
302. Shimizu, H., et al., Serum hyaluronate in the assessment of liver endothelial cell function after orthotopic liver transplantation in the rat. *Hepatology*, 1994. 20(5): p. 1323-9.
303. Smedsrod, B., Non-invasive means to study the functional status of sinusoidal liver endothelial cells. *J Gastroenterol Hepatol*, 1995. 10(Suppl 1): p. S81-3.
304. Suehiro, T., et al., Assessment of liver allograft function by hyaluronic acid and endothelin levels. *J Surg Res*, 1997. 73(2): p. 123-8.
305. Wang, L., et al., Assessment of damage and recovery of sinusoidal endothelial cell function by in vivo hyaluronic acid uptake in cold-preserved and transplanted rat livers. *Transplantation*, 1996. 62(9): p. 1217-21.

306. Bradford, B.U., et al., New, simple models to evaluate zone-specific damage due to hypoxia in the perfused rat liver: time course and effect of nutritional state. *J Pharmacol Exp Ther*, 1986. 236(1): p. 263-8.
307. Marotto, M.E., R.G. Thurman, y J.J. Lemasters, Early midzonal cell death during low-flow hypoxia in the isolated, perfused rat liver: protection by allopurinol. *Hepatology*, 1988. 8(3): p. 585-90.
308. Carles, J., et al., Preservation of human liver grafts in UW solution. Ultrastructural evidence for endothelial and Kupffer cell activation during cold ischemia and after ischemia-reperfusion. *Liver*, 1994. 14(1): p. 50-6.
309. Carles, J., et al., Ultrastructure of human liver grafts preserved with UW solution. Comparison between patients with low and high postoperative transaminases levels. *J Submicrosc Cytol Pathol*, 1994. 26(1): p. 67-73.
310. Takei, Y., et al., Increase in survival time of liver transplants by protease inhibitors and a calcium channel blocker, nisoldipine. *Transplantation*, 1990. 50(1): p. 14-20.
311. Jaeschke, H. y A. Farhood, Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver. *Am J Physiol*, 1991. 260(3 Pt 1): p. G355-62.
312. Lindert, K.A., et al., Activation of Kupffer cells on reperfusion following hypoxia: particle phagocytosis in a low-flow, reflow model. *Am J Physiol*, 1992. 262(2 Pt 1): p. G345-50.
313. Jaeschke, H., A. Farhood, and C.W. Smith, Neutrophil-induced liver cell injury in endotoxin shock is a CD11b/CD18-dependent mechanism. *Am J Physiol*, 1991. 261(6 Pt 1): p. G1051-6.
314. Rymsa, B., J.F. Wang, and H. de Groot, O₂⁻ release by activated Kupffer cells upon hypoxia-reoxygenation. *Am J Physiol*, 1991. 261(4 Pt 1): p. G602-7.
315. Jaeschke, H., et al., Superoxide generation by neutrophils and Kupffer cells during in vivo reperfusion after hepatic ischemia in rats. *J Leukoc Biol*, 1992. 52(4): p. 377-82.

316. Arii, S., et al., Pathogenic role of Kupffer cell activation in the reperfusion injury of cold-preserved liver. *Transplantation*, 1994. 58(10): p. 1072-7.
317. Colletti, L.M., et al., Role of tumor necrosis factor-alpha in the pathophysiologic alterations after hepatic ischemia/reperfusion injury in the rat. *J Clin Invest*, 1990. 85(6): p. 1936-43.
318. Goto, M., et al., Tumor necrosis factor and endotoxin in the pathogenesis of liver and pulmonary injuries after orthotopic liver transplantation in the rat. *Hepatology*, 1992. 16(2): p. 487-93.
319. Goto, M., et al., Hepatic tissue oxygenation as a predictive indicator of ischemia-reperfusion liver injury. *Hepatology*, 1992. 15(3): p. 432-7.
320. Takei, Y., et al., Increase in survival of liver grafts after rinsing with warm Ringer's solution due to improvement of hepatic microcirculation. *Transplantation*, 1991. 52(2): p. 225-30.
321. Gores, G.J., et al., Extracellular acidosis delays onset of cell death in ATP-depleted hepatocytes. *Am J Physiol*, 1988. 255(3 Pt 1): p. C315-22.
322. Currin, R.T., et al., Protection by acidotic pH against anoxic cell killing in perfused rat liver: evidence for a pH paradox. *Faseb J*, 1991. 5(2): p. 207-10.
323. Nishimura, Y., L.H. Romer, y J.J. Lemasters, Mitochondrial dysfunction and cytoskeletal disruption during chemical hypoxia to cultured rat hepatic sinusoidal endothelial cells: the pH paradox and cytoprotection by glucose, acidotic pH, and glycine. *Hepatology*, 1998. 27(4): p. 1039-49.
324. Bond, J.M., B. Herman, y J.J. Lemasters, Protection by acidotic pH against anoxia/reoxygenation injury to rat neonatal cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991. 179(2): p. 798-803.
325. Harper, I.S., et al., Inhibition of Na⁺/H⁺ exchange preserves viability, restores mechanical function, and prevents the pH paradox in reperfusion injury to rat neonatal myocytes. *Basic Res Cardiol*, 1993. 88(5): p. 430-42.

326. Qian, T., et al., Mitochondrial permeability transition in pH-dependent reperfusion injury to rat hepatocytes. *Am J Physiol*, 1997. 273(6 Pt 1): p. C1783-92.
327. Nieminen, A.L., et al., ATP depletion rather than mitochondrial depolarization mediates hepatocyte killing after metabolic inhibition. *Am J Physiol*, 1994. 267(1 Pt 1): p. C67-74.
328. Bernardi, P., Mitochondrial transport of cations: channels, exchangers, and permeability transition. *Physiol Rev*, 1999. 79(4): p. 1127-55.
329. Goto, S., et al., The effects of pretransplant cyclosporine therapy on rats grafted with twelve-hour cold-stored livers--with special reference to reperfusion injury. *Transplantation*, 1991. 52(4): p. 615-21.
330. Kawano, K., et al., Evidence that azathioprine, as well as cyclosporine, ameliorates warm ischemia in the rat liver. *Transplantation*, 1990. 49(5): p. 1002-3.
331. Shimizu, S., et al., Beneficial effects of cyclosporine on reoxygenation injury in hypoxic rat liver. *Transplantation*, 1994. 57(11): p. 1562-6.
332. Dong, Z., et al., Development of porous defects in plasma membranes of adenosine triphosphate-depleted Madin-Darby canine kidney cells and its inhibition by glycine. *Lab Invest*, 1998. 78(6): p. 657-68.
333. Gores, G.J., et al., Intracellular pH during "chemical hypoxia" in cultured rat hepatocytes. Protection by intracellular acidosis against the onset of cell death. *J Clin Invest*, 1989. 83(2): p. 386-96.
334. Herman, B., et al., Irreversible injury in anoxic hepatocytes precipitated by an abrupt increase in plasma membrane permeability. *Faseb J*, 1988. 2(2): p. 146-51.
335. Lemasters, J.J., et al., Blebbing, free Ca²⁺ and mitochondrial membrane potential preceding cell death in hepatocytes. *Nature*, 1987. 325(6099): p. 78-81.

336. Zahrebelski, G., et al., Progression of subcellular changes during chemical hypoxia to cultured rat hepatocytes: a laser scanning confocal microscopic study. *Hepatology*, 1995. 21(5): p. 1361-72.
337. Qian, T., B. Herman, y J.J. Lemasters, The mitochondrial permeability transition mediates both necrotic and apoptotic death of hepatocytes exposed to Br-A23187. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1999. 154(2): p. 117-25.
338. Afford, S.C., et al., Apoptosis in the human liver during allograft rejection and end-stage liver disease. *J Pathol*, 1995. 176(4): p. 373-80.
339. Benedict, M.A., et al., Expression and functional analysis of Apaf-1 isoforms. Extra Wd-40 repeat is required for cytochrome c binding and regulated activation of procaspase-9. *J Biol Chem*, 2000. 275(12): p. 8461-8.
340. Hu, Y., et al., Role of cytochrome c and dATP/ATP hydrolysis in Apaf-1-mediated caspase-9 activation and apoptosis. *Embo J*, 1999. 18(13): p. 3586-95.
341. Nunez, G., et al., Caspases: the proteases of the apoptotic pathway. *Oncogene*, 1998. 17(25): p. 3237-45.
342. Patel, T. y G.J. Gores, Apoptosis in liver transplantation: a mechanism contributing to immune modulation, preservation injury, neoplasia, and viral disease. *Liver Transpl Surg*, 1998. 4(1): p. 42-50.
343. Smedsrod, B., et al., Cell biology of liver endothelial and Kupffer cells. *Gut*, 1994. 35(11): p. 1509-16.
344. Arii, S. y M. Imamura, Physiological role of sinusoidal endothelial cells and Kupffer cells and their implication in the pathogenesis of liver injury. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2000. 7(1): p. 40-8.
345. Urata, K., et al., Role of Kupffer cells in the survival after rat liver transplantation with long portal vein clamping times. *Transpl Int*, 2000. 13(6): p. 420-7.
346. Zhong, Z., et al., Inactivation of Kupffer cells minimizes reperfusion injury in fat-loaded livers from ethanol-treated rats. *Transplant Proc*, 1995. 27(1): p. 528-30.

347. Wake, K., et al., Cell biology and kinetics of Kupffer cells in the liver. *Int Rev Cytol*, 1989. 118: p. 173-229.
348. Tokunaga, Y., et al., Successful 20-hour rat liver preservation with chlorpromazine in sodium lactobionate sucrose solution. *Surgery*, 1991. 110(1): p. 80-6.
349. Ar'Rajab, A., B. Ahren, and S. Bengmark, Improved liver preservation for transplantation due to calcium channel blockade. *Transplantation*, 1991. 51(5): p. 965-7.
350. Cheng, S., et al., Verapamil improves rat hepatic preservation with UW solution. *J Surg Res*, 1991. 50(6): p. 560-4.
351. Jacobsson, J., et al., Protective effects of the lazaroid U74500A and lidoflazine on liver preservation with UW solution. *Transpl Int*, 1993. 6(5): p. 281-4.
352. Thurman, R.G., et al., Protection of liver by calcium entry blockers. *Ann N Y Acad Sci*, 1988. 522: p. 757-70.
353. Hijioka, T., et al., Kupffer cells contain voltage-dependent calcium channels. *Mol Pharmacol*, 1992. 41(3): p. 435-40.
354. Currin, R.T., et al., Inhibition of tumor necrosis factor release from cultured rat Kupffer cells by agents that reduce graft failure from storage injury. *Transplant Proc*, 1993. 25(1 Pt 2): p. 1631-2.
355. Lichtman, S.N., et al., Comparison of peptidoglycan-polysaccharide and lipopolysaccharide stimulation of Kupffer cells to produce tumor necrosis factor and interleukin-1. *Hepatology*, 1994. 19(4): p. 1013-22.
356. Reinstein, L.J., et al., Suppression of lipopolysaccharide-stimulated release of tumor necrosis factor by adenosine: evidence for A2 receptors on rat Kupffer cells. *Hepatology*, 1994. 19(6): p. 1445-52.
357. Bilzer, M. y B.H. Lauterburg, Oxidant stress and potentiation of ischemia/reperfusion injury to the perfused rat liver by human polymorphonuclear leukocytes. *J Hepatol*, 1994. 20(4): p. 473-7.
358. Jaeschke, H., A. Farhood, and C.W. Smith, Neutrophils contribute to ischemia/reperfusion injury in rat liver in vivo. *Faseb J*, 1990. 4(15): p. 3355-9.

359. Bachmann, S., et al., Glycine in Carolina rinse solution reduces reperfusion injury, improves graft function, and increases graft survival after rat liver transplantation. *Transplant Proc*, 1995. 27(1): p. 741-2.
360. Fugger, R., et al., Intraoperative estimation of endotoxin, TNF alpha, and IL-6 in orthotopic liver transplantation and their relation to rejection and postoperative infection. *Transplantation*, 1991. 52(2): p. 302-6.
361. Chazouilleres, O., et al., Tumor necrosis factor-alpha in liver transplantation and resection. No evidence for a key role in ischemia-reperfusion injury. *J Hepatol*, 1992. 16(3): p. 376-9.
362. Wanner, G.A., et al., Liver ischemia and reperfusion induces a systemic inflammatory response through Kupffer cell activation. *Shock*, 1996. 5(1): p. 34-40.
363. Muraoka, K., et al., Hypoxia, but not reoxygenation, induces interleukin 6 gene expression through NF-kappa B activation. *Transplantation*, 1997. 63(3): p. 466-70.
364. Shito, M., et al., Interleukin 1 receptor blockade reduces tumor necrosis factor production, tissue injury, and mortality after hepatic ischemia-reperfusion in the rat. *Transplantation*, 1997. 63(1): p. 143-8.
365. Clavien, P.A., et al., Acute reactant cytokines and neutrophil adhesion after warm ischemia in cirrhotic and noncirrhotic human livers. *Hepatology*, 1996. 23(6): p. 1456-63.
366. Clavien, P.A., et al., Evidence of the existence of a soluble mediator of cold preservation injury. *Transplantation*, 1993. 56(1): p. 44-53.
367. Upadhyay, A.G., et al., Evidence of a role for matrix metalloproteinases in cold preservation injury of the liver in humans and in the rat. *Hepatology*, 1997. 26(4): p. 922-8.
368. Kohli, V., et al., Calpain is a mediator of preservation-reperfusion injury in rat liver transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. 94(17): p. 9354-9.
369. Aguilar, H.I., et al., Enhanced liver calpain protease activity is a risk factor for dysfunction of human liver allografts. *Transplantation*, 1997. 63(4): p. 612-4.

370. Ferguson, D.M., et al., An increase in cytosolic protease activity during liver preservation. Inhibition by glutathione and glycine. *Transplantation*, 1993. 55(3): p. 627-33.
371. Cook, H.T., et al., Cellular localization of inducible nitric oxide synthase in experimental endotoxic shock in the rat. *Clin Sci (Colch)*, 1994. 87(2): p. 179-86.
372. Kuchan, M.J., H. Jo, y J.A. Frangos, Role of G proteins in shear stress-mediated nitric oxide production by endothelial cells. *Am J Physiol*, 1994. 267(3 Pt 1): p. C753-8.
373. Pannen, B.H., et al., Role of endothelins and nitric oxide in hepatic reperfusion injury in the rat. *Hepatology*, 1998. 27(3): p. 755-64.
374. Wang, Y., et al., Inhibition of nitric oxide synthesis aggravates reperfusion injury after hepatic ischemia and endotoxemia. *Shock*, 1995. 4(4): p. 282-8.
375. Kobayashi, H., et al., Role of endogenous nitric oxide in ischemia-reperfusion injury in rat liver. *J Surg Res*, 1995. 59(6): p. 772-9.
376. Liu, P., et al., Inhibition of nitric oxide synthase attenuates peroxynitrite generation, but augments neutrophil accumulation in hepatic ischemia-reperfusion in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998. 284(3): p. 1139-46.
377. Liu, P., et al., Role of nitric oxide in hepatic ischemia-reperfusion with endotoxemia. *J Inflamm*, 1995. 46(3): p. 144-54.
378. Koepfel, T.A., et al., Inhibition of nitric oxide synthesis in ischemia/reperfusion of the rat liver is followed by impairment of hepatic microvascular blood flow. *J Hepatol*, 1997. 27(1): p. 163-9.
379. Shiraishi, M., et al., Protection against hepatic ischemia/reperfusion injury by exogenous L-arginine. *Transplant Proc*, 1996. 28(3): p. 1887-8.
380. Shiraishi, M., et al., Role of exogenous L-arginine in hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*, 1997. 69(2): p. 429-34.
381. Jones, S.M. y R.G. Thurman, L-arginine minimizes reperfusion injury in a low-flow, reflow model of liver perfusion. *Hepatology*, 1996. 24(1): p. 163-8.

382. Ma, T.T., H. Ischiropoulos, and C.A. Brass, Endotoxin-stimulated nitric oxide production increases injury and reduces rat liver chemiluminescence during reperfusion. *Gastroenterology*, 1995. 108(2): p. 463-9.
383. Jaeschke, H., et al., Superoxide generation by Kupffer cells and priming of neutrophils during reperfusion after hepatic ischemia. *Free Radic Res Commun*, 1991. 15(5): p. 277-84.
384. Atalla, S.L., et al., Influence of oxygen-derived free radical scavengers on ischemic livers. *Transplantation*, 1985. 40(6): p. 584-90.
385. Marubayashi, S., et al., Changes in activity of oxygen free radical scavengers and in levels of endogenous antioxidants during hepatic ischemia and subsequent reperfusion. *Transplant Proc*, 1989. 21(1 Pt 2): p. 1317-8.
386. Lo, S.K., et al., Hydrogen peroxide-induced increase in endothelial adhesiveness is dependent on ICAM-1 activation. *Am J Physiol*, 1993. 264(4 Pt 1): p. L406-12.
387. Zhou, W., et al., Inflammation and platelet-activating factor production during hepatic ischemia/reperfusion. *Hepatology*, 1992. 16(5): p. 1236-40.
388. Nunes, F.A., et al., Chemiluminescent measurement of increased free radical formation after ischemia/reperfusion. Mechanisms of free radical formation in the liver. *Dig Dis Sci*, 1995. 40(5): p. 1045-53.
389. Le Moine, O., et al., Role of reactive oxygen intermediates in interleukin 10 release after cold liver ischemia and reperfusion in mice. *Gastroenterology*, 1997. 113(5): p. 1701-6.
390. Kawamoto, S., et al., Changes in circulatory status and transport function of the liver induced by reactive oxygen species. *Am J Physiol*, 1995. 268(1 Pt 1): p. G47-53.
391. Currin, R.T., et al., Evidence that Carolina rinse solution protects sinusoidal endothelial cells against reperfusion injury after cold ischemic storage of rat liver. *Transplantation*, 1990. 50(6): p. 1076-8.

392. Bachmann, S., et al., Warm Carolina rinse solution prevents graft failure from storage injury after orthotopic rat liver transplantation with arterialization. *Transpl Int*, 1992. 5(2): p. 108-14.
393. Gao, W., et al., Carolina rinse solution increases survival time dramatically after orthotopic liver transplantation in the rat. *Transplant Proc*, 1991. 23(1 Pt 1): p. 648-50.
394. Ikejima, K., et al., Kupffer cells contain a glycine-gated chloride channel. *Am J Physiol*, 1997. 272(6 Pt 1): p. G1581-6.
395. Post, S., et al., Effects of Carolina rinse and adenosine rinse on microvascular perfusion and intrahepatic leukocyte-endothelium interaction after liver transplantation in the rat. *Transplantation*, 1993. 55(5): p. 972-7.
396. Kondo, S., et al., Mannosylated superoxide dismutase inhibits hepatic reperfusion injury in rats. *J Surg Res*, 1996. 60(1): p. 36-40.
397. Sewerynek, E., et al., Oxidative damage in the liver induced by ischemia-reperfusion: protection by melatonin. *Hepatogastroenterology*, 1996. 43(10): p. 898-905.
398. Fukuzawa, K., et al., N-acetylcysteine ameliorates reperfusion injury after warm hepatic ischemia. *Transplantation*, 1995. 59(1): p. 6-9.
399. Bauer, C., I. Marzi, y R. Larsen, [Deferoxamine-conjugated hydroxyethyl starch reduces reperfusion injury to the liver following hemorrhagic shock]. *Anaesthetist*, 1997. 46(1): p. 53-6.
400. Bauer, C., et al., Antioxidative resuscitation solution prevents leukocyte adhesion in the liver after hemorrhagic shock. *J Trauma*, 1999. 46(5): p. 886-93.
401. Fox, E.S., et al., N-acetylcysteine and alpha-tocopherol reverse the inflammatory response in activated rat Kupffer cells. *J Immunol*, 1997. 158(11): p. 5418-23.
402. Smedegard, G., L.X. Cui, y T.E. Hugli, Endotoxin-induced shock in the rat. A role for C5a. *Am J Pathol*, 1989. 135(3): p. 489-97.
403. Jaeschke, H., et al., Complement activates Kupffer cells and neutrophils during reperfusion after hepatic ischemia. *Am J Physiol*, 1993. 264(4 Pt 1): p. G801-9.

404. Jaeschke, H., Pathophysiology of hepatic ischemia-reperfusion injury: the role of complement activation. *Gastroenterology*, 1994. 107(2): p. 583-6.
405. Dunne, J.B., et al., Treatment of experimental ischemia/reperfusion injury with S-adenosylmethionine: evidence that donor pretreatment complements other regimens. *Transplantation*, 1997. 63(4): p. 500-6.
406. Acosta, F., et al., Hemodynamic consequences of oxidative stress following reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc*, 1999. 31(6): p. 2375-6.
407. Biasi, F., et al., Oxidative damage in human liver transplantation. *Free Radic Biol Med*, 1995. 19(3): p. 311-7.
408. Goode, H.F., et al., Reperfusion injury, antioxidants and hemodynamics during orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 1994. 19(2): p. 354-9.
409. Serrano, E., et al., Plasma redox imbalance during reperfusion and early posttransplantation cholestasis parameters in human liver transplantation. *Transplant Proc*, 1999. 31(6): p. 2378-9.
410. Serrano, E., et al., Oxidative stress during ischemia-reperfusion in liver transplantation. *Transplant Proc*, 2000. 32(8): p. 2651.
411. Ishiguro, S., et al., Involvement of thromboxane A2-thromboxane A2 receptor system of the hepatic sinusoid in pathogenesis of cold preservation/reperfusion injury in the rat liver graft. *Transplantation*, 1995. 59(7): p. 957-61.
412. Hanazaki, K., et al., Protective effect of the thromboxane A2 receptor antagonist ONO 3708 on ischemia-reperfusion injury in the dog liver. *Surgery*, 1994. 116(5): p. 896-903.
413. Kobayashi, T., et al., Effects of thromboxane A2 synthesis inhibitor (OKY-046) on total liver ischemia in rats. *Int Surg*, 1996. 81(2): p. 115-8.
414. Suzuki, H., et al., Prostaglandin E1 abrogates early reductive stress and zone-specific paradoxical oxidative injury in hypoperfused rat liver. *J Clin Invest*, 1994. 93(1): p. 155-64.

415. Lim, S.P., et al., Microvascular changes in liver after ischemia-reperfusion injury. Protection with misoprostol. *Dig Dis Sci*, 1994. 39(8): p. 1683-90.
416. Kim, Y.I., et al., Hepatoprotection by a PGI₂ analogue in complete warm ischemia of the pig liver. Prostanoid release from the reperfused liver. *Transplantation*, 1994. 58(8): p. 875-9.
417. Totsuka, E., et al., The effect of intraportal PGE₁ on warm ischemic liver damage. *Surg Today*, 1994. 24(11): p. 1028-30.
418. Cywes, R., et al., The influence of prostaglandin E₁ on platelet adherence and injury in preserved rat liver allografts. *Liver Transpl Surg*, 1996. 2(1): p. 23-36.
419. Yamaguchi, Y., et al., Monocyte chemoattractant protein-1 enhances expression of intercellular adhesion molecule-1 following ischemia-reperfusion of the liver in rats. *Hepatology*, 1998. 27(3): p. 727-34.
420. Yoshimura, T., et al., Neutrophil chemotactic factor produced by lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human blood mononuclear leukocytes: partial characterization and separation from interleukin 1 (IL 1). *J Immunol*, 1987. 139(3): p. 788-93.
421. Hisama, N., et al., Kupffer cell production of cytokine-induced neutrophil chemoattractant following ischemia/reperfusion injury in rats. *Hepatology*, 1996. 24(5): p. 1193-8.
422. Arai, M., et al., Blood coagulation in the hepatic sinusoids as a contributing factor in liver injury following orthotopic liver transplantation in the rat. *Transplantation*, 1996. 62(10): p. 1398-401.
423. Arai, M., et al., Blood coagulation equilibrium in rat liver microcirculation as evaluated by endothelial cell thrombomodulin and macrophage tissue factor. *Thromb Res*, 1995. 80(2): p. 113-23.
424. Arai, M., et al., Coagulability in the sinusoids of orthotopically transplanted livers in rats. *Transplant Proc*, 1994. 26(2): p. 913-5.
425. Palabrica, T., et al., Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature*, 1992. 359(6398): p. 848-51.

426. Zimmerman, G.A., T.M. McIntyre, y S.M. Prescott, Thrombin stimulates the adherence of neutrophils to human endothelial cells in vitro. *J Clin Invest*, 1985. 76(6): p. 2235-46.
427. Borghi-Scoazec, G., et al., Apoptosis after ischemia-reperfusion in human liver allografts. *Liver Transpl Surg*, 1997. 3(4): p. 407-15.
428. Gao, W., et al., Apoptosis of sinusoidal endothelial cells is a critical mechanism of preservation injury in rat liver transplantation. *Hepatology*, 1998. 27(6): p. 1652-60.
429. Motoyama, S., et al., Hydrogen peroxide derived from hepatocytes induces sinusoidal endothelial cell apoptosis in perfused hypoxic rat liver. *Gastroenterology*, 1998. 114(1): p. 153-63.
430. Wu, G., et al., Antiapoptotic compound to enhance hypothermic liver preservation. *Transplantation*, 1997. 63(6): p. 803-9.
431. Nishiyama, R., et al., Platelet-activating factor in hepatic ischemia/reperfusion injury. The effects of a PAF antagonist combined with a prostaglandin I₂ analogue. *Transplantation*, 1993. 55(6): p. 1261-5.
432. Minor, T., W. Isselhard, and T. Yamaguchi, Involvement of platelet activating factor in microcirculatory disturbances after global hepatic ischemia. *J Surg Res*, 1995. 58(5): p. 536-40.
433. Serizawa, A., et al., Involvement of platelet-activating factor in cytokine production and neutrophil activation after hepatic ischemia-reperfusion. *Hepatology*, 1996. 23(6): p. 1656-63.
434. Zhang, J.X., M. Bauer, y M.G. Clemens, Vessel- and target cell-specific actions of endothelin-1 and endothelin-3 in rat liver. *Am J Physiol*, 1995. 269(2 Pt 1): p. G269-77.
435. Goto, M., et al., Endothelin-1 is involved in the pathogenesis of ischemia/reperfusion liver injury by hepatic microcirculatory disturbances. *Hepatology*, 1994. 19(3): p. 675-81.
436. Fukunaga, K., et al., Endothelin antagonist treatment for successful liver transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation*, 1999. 67(2): p. 328-32.

437. Fukunaga, K., et al., An endothelin receptor antagonist ameliorates injuries of sinusoid lining cells in porcine liver transplantation. *Am J Surg*, 1999. 178(1): p. 64-8.
438. Andersen, L.W., et al., Association between gastric intramucosal pH and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin, and tumor necrosis factor-alpha concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*, 1993. 21(2): p. 210-7.
439. Raakow, R., et al., Selective bowel decontamination effectively prevents gram-negative bacterial infections after liver transplantation. *Transplant Proc*, 1990. 22(4): p. 1556-7.
440. Kita, Y., et al., Evaluation of sequential serum interleukin-6 levels in liver allograft recipients. *Transplantation*, 1994. 57(7): p. 1037-41.
441. Camargo, C.A., et al., Interleukin-6 protects liver against warm ischemia/reperfusion injury and promotes hepatocyte proliferation in the rodent. *Hepatology*, 1997. 26(6): p. 1513-20.
442. Miyata, T., et al., Endotoxaemia, pulmonary complications, and thrombocytopenia in liver transplantation. *Lancet*, 1989. 2(8656): p. 189-91.
443. Yokoyama, I., et al., Endotoxemia and human liver transplantation. *Transplant Proc*, 1989. 21(5): p. 3833-41.
444. Martinez-Pellus, A.E., et al., Can selective digestive decontamination avoid the endotoxemia and cytokine activation promoted by cardiopulmonary bypass? *Crit Care Med*, 1993. 21(11): p. 1684-91.
445. Arai, M., et al., Selective bowel decontamination of recipients for prevention against liver injury following orthotopic liver transplantation: evaluation with rat models. *Hepatology*, 1998. 27(1): p. 123-7.
446. Baliga, P., et al., Preoperative risk factor assessment in liver transplantation. *Surgery*, 1992. 112(4): p. 704-10; discussion 710-1.
447. Cuervas-Mons, V., et al., Prognostic value of preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 1986. 6(5): p. 922-7.
448. Neuberger, J., et al., Prognosis after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Transplantation*, 1989. 48(3): p. 444-7.

449. Selberg, O., et al., Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology*, 1997. 25(3): p. 652-7.
450. Yokoyama, I., et al., Endotoxemia is associated with renal dysfunction in liver transplantation recipients during the first postoperative week. *Hepatogastroenterology*, 1995. 42(3): p. 205-8.
451. Miki, C., et al., Factors predicting perioperative cytokine response in patients undergoing liver transplantation. *Crit Care Med*, 2000. 28(2): p. 351-4.
452. Thurman, R.G., et al., Hepatic reperfusion injury following orthotopic liver transplantation in the rat. *Transplantation*, 1988. 46(4): p. 502-6.
453. Lemasters, J.J. y R.G. Thurman, The many facets of reperfusion injury. *Gastroenterology*, 1995. 108(4): p. 1317-20.
454. Lemasters, J.J., et al., Dual role of Kupffer cell activation and endothelial cell damage in reperfusion injury to livers stored for transplantation surgery. *J Gastroenterol Hepatol*, 1995. 10(Suppl 1): p. S84-7.
455. Takei, Y., et al., Leukocyte adhesion and cell death following orthotopic liver transplantation in the rat. *Transplantation*, 1991. 51(5): p. 959-65.
456. Adams, D.H. y S. Shaw, Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet*, 1994. 343(8901): p. 831-6.
457. Butcher, E.C., Leukocyte-endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity. *Cell*, 1991. 67(6): p. 1033-6.
458. Springer, T.A., Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell*, 1994. 76(2): p. 301-14.
459. Calvano, S.E., et al., Monocyte tumor necrosis factor receptor levels as a predictor of risk in human sepsis. *Arch Surg*, 1996. 131(4): p. 434-7.
460. Jimenez, M.F., et al., Dysregulated expression of neutrophil apoptosis in the systemic inflammatory response syndrome. *Arch Surg*, 1997. 132(12): p. 1263-9; discussion 1269-70.

461. Adams, D.H., et al., Hepatic expression of macrophage inflammatory protein-1 alpha and macrophage inflammatory protein-1 beta after liver transplantation. *Transplantation*, 1996. 61(5): p. 817-25.
462. Monden, K., et al., Involvement of ICAM-1 expression on sinusoidal endothelial cell and neutrophil adherence in the reperfusion injury of cold-preserved livers. *Transplant Proc*, 1995. 27(1): p. 759-61.
463. Aggarwal, S., et al., Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc*, 1987. 19(4 Suppl 3): p. 54-5.
464. Clavien, P.A., P.R. Harvey, y S.M. Strasberg, Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation*, 1992. 53(5): p. 957-78.
465. Organización Nacional de Trasplantes. Trasplante Hepático, España 1996.
466. European Liver Transplant Registry. Data analysis 05/1968-06/2000. Hôpital Paul Brousse, Villejuif-France.
467. Abbott, T.R., Changes in serum calcium fractions and citrate concentrations during massive blood transfusions and cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*, 1983. 55(8): p. 753-60.
468. Diaz, J., et al., Blood ammonia levels as early indicator of allograft viability in human orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol*, 1994. 89(12): p. 2283-4.
469. Rubin, L.A. and D.L. Nelson, The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application. *Ann Intern Med*, 1990. 113(8): p. 619-27.
470. Rodrick, M.L., et al., Defective IL-2 production in patients with severe burns and sepsis. *Lymphokine Res*, 1986. 5(Suppl 1(1)): p. S75-80.
471. Ertel, W., et al., Interferon-gamma attenuates hemorrhage-induced suppression of macrophage and splenocyte functions and decreases susceptibility to sepsis. *Surgery*, 1992. 111(2): p. 177-87.

472. Rubin, L.A., et al., Serial levels of soluble interleukin 2 receptor in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis: correlations with disease activity. *J Rheumatol*, 1990. 17(5): p. 597-602.
473. Semenzato, G., et al., Increased serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol*, 1988. 8(6): p. 447-52.
474. Krohn, C.D., O. Reikeras, y A.O. Aasen, The cytokines IL-1beta and IL-1 receptor antagonist, IL-2 and IL-2 soluble receptor-alpha, IL-6 and IL-6 soluble receptor, TNF-alpha and TNF soluble receptor I, and IL10 in drained and systemic blood after major orthopaedic surgery. *Eur J Surg*, 1999. 165(2): p. 101-9.
475. Perkins, J.D., et al., Soluble interleukin-2 receptor level as an indicator of liver allograft rejection. *Transplantation*, 1989. 47(1): p. 77-81.
476. Platz, K.P., et al., Cytokine pattern during rejection and infection after liver transplantation--improvements in postoperative monitoring? *Transplantation*, 1996. 62(10): p. 1441-50.
477. Mueller, A.R., et al., The release of cytokines, adhesion molecules, and extracellular matrix parameters during and after reperfusion in human liver transplantation. *Transplantation*, 1996. 62(8): p. 1118-26.
478. Granot, E., et al., Th1/Th2 cytokines and ICAM-1 levels post-liver transplant do not predict early rejection. *Mediators Inflamm*, 2000. 9(1): p. 35-8.
479. Rossi, S.J., et al., Soluble interleukin-2 receptor monitoring during bacterial and viral infections in liver transplant recipients: a comparative evaluation. *Clin Transplant*, 1994. 8(5): p. 479-84.
480. Lemasters, J.J., H. Bunzendahl, y R.G. Thurman, Reperfusion injury to donor livers stored for transplantation. *Liver Transpl Surg*, 1995. 1(2): p. 124-38.
481. Piguet, P.F., et al., Tumor necrosis factor/cachectin is an effector of skin and gut lesions of the acute phase of graft-vs.-host disease. *J Exp Med*, 1987. 166(5): p. 1280-9.

482. Maury, C.P. y A.M. Teppo, Raised serum levels of cachectin/tumor necrosis factor alpha in renal allograft rejection. *J Exp Med*, 1987. 166(4): p. 1132-7.
483. van Berge Henegouwen, M.I., et al., Peritoneal cytokine release after elective gastrointestinal surgery and postoperative complications. *Am J Surg*, 1998. 175(4): p. 311-6.
484. Marano, M.A., et al., Serum cachectin/tumor necrosis factor in critically ill patients with burns correlates with infection and mortality. *Surg Gynecol Obstet*, 1990. 170(1): p. 32-8.
485. Hamilton, G., S. Hofbauer, y B. Hamilton, Endotoxin, TNF-alpha, interleukin-6 and parameters of the cellular immune system in patients with intraabdominal sepsis. *Scand J Infect Dis*, 1992. 24(3): p. 361-8.
486. Riche, F., et al., High tumor necrosis factor serum level is associated with increased survival in patients with abdominal septic shock: a prospective study in 59 patients. *Surgery*, 1996. 120(5): p. 801-7.
487. Rogy, M.A., et al., Correlation between Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III score and immunological parameters in critically ill patients with sepsis [see comments]. *Br J Surg*, 1996. 83(3): p. 396-400.
488. Knight, K.R., et al., Secondary ischaemia in rabbit skin flaps: the roles played by thromboxane and free radicals. *Clin Sci (Colch)*, 1991. 80(3): p. 235-40.
489. Bellamy, M.C., H.F. Galley, and N.R. Webster, Changes in inflammatory mediators during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth*, 1997. 79(3): p. 338-41.
490. Webster, N.R., et al., Haemodynamics of liver reperfusion: comparison of two anaesthetic techniques. *Br J Anaesth*, 1994. 72(4): p. 418-21.
491. Pinsky, M.R., et al., Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest*, 1993. 103(2): p. 565-75.

492. Arend, W.P., et al., An IL-1 inhibitor from human monocytes. Production and characterization of biologic properties. *J Immunol*, 1989. 143(6): p. 1851-8.
493. McIntyre, K.W., et al., Inhibition of interleukin 1 (IL-1) binding and bioactivity in vitro and modulation of acute inflammation in vivo by IL-1 receptor antagonist and anti-IL-1 receptor monoclonal antibody. *J Exp Med*, 1991. 173(4): p. 931-9.
494. Armbrust, T., E. Schmitt, y G. Ramadori, Viable rat Kupffer cells synthesize but do not secrete interleukin-1: indications for necrosis-induced maturation of interleukin-1 alpha, but not of interleukin-1 beta. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995. 207(2): p. 637-45.
495. Van Snick, J., Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol*, 1990. 8(3): p. 253-78.
496. Hirano, T., et al., Biological and clinical aspects of interleukin 6 [see comments]. *Immunol Today*, 1990. 11(12): p. 443-9.
497. Damas, P., et al., Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit Care Med*, 1989. 17(10): p. 975-8.
498. Fugger, R., et al., Perioperative TNF alpha and IL-6 concentrations correlate with septic state, organ function, and APACHE II scores in intra-abdominal infection. *Eur J Surg*, 1993. 159(10): p. 525-9.
499. Cabie, A., et al., High levels of portal TNF-alpha during abdominal aortic surgery in man. *Cytokine*, 1993. 5(5): p. 448-53.
500. Patel, R.T., et al., Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg*, 1994. 81(9): p. 1306-8.
501. Curtis, G.E., et al., The effect of nutritional status on the cytokine and acute phase protein responses to elective surgery. *Cytokine*, 1995. 7(4): p. 380-8.
502. Cruickshank, A.M., et al., Effect of nutritional status on acute phase protein response to elective surgery. *Br J Surg*, 1989. 76(2): p. 165-8.
503. Svoboda, P., I. Kantorova, y J. Ochmann, Dynamics of interleukin 1, 2, and 6 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients. *J Trauma*, 1994. 36(3): p. 336-40.

-
504. Martinez, O.M., et al., Intra-graft cytokine profile during human liver allograft rejection. *Transplantation*, 1992. 53(2): p. 449-56.
505. Boermeester, M.A., et al., Endotoxin and interleukin-1 related hepatic inflammatory response promotes liver failure after partial hepatectomy. *Hepatology*, 1995. 22(5): p. 1499-506.
506. Oka, Y., et al., Circulating interleukin 6 as a useful marker for predicting postoperative complications. *Cytokine*, 1992. 4(4): p. 298-304.
507. Hamilton, G., G. Tuchy, y B. Hamilton, Intraoperative kinetics and regional distribution of interleukin-6 during human liver transplantation. *Transplantation*, 1992. 54(4): p. 746-8.
508. Kuma, S., et al., Effect of human recombinant interleukin-6 on the proliferation of mouse hepatocytes in the primary culture. *Immunobiology*, 1990. 180(2-3): p. 235-42.

Anexo 1. Grupo Control

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PESO	85	67	76	77	60	79	58	94	87	65	86	78	67	90	91	87	89	88	66	58
Tiempo (minutos)	123	90	97	89	110	98	120	65	78	80	67	77	69	100	58	96	75	68	87	88
IL-6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
SIL-2r	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
TNF-	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
IL-1	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

Los valores de las citoquinas es pg/ml

El peso del paciente es en Kilogramos

En los siguientes anexos la presencia de “*” significa $p < 0,05$

Anexo 2. Asociación entre Variables Hemodinámicas y Citoquinas en la fase de Hepatectomía. en la arteria pulmonar

	HAIL6	HAIL2R	HATNF	HAIL1B		HVCIL6	HVCIL2R	HVCTNF	HVCIL1B
HFC1					HFC1				
HFC2					HFC2				
AFC1					AFC1		*		
AFC2					AFC2				
NFC1					NFC1				
NFC2					NFC2				
HPAM1					HPAM1				
HPAM2	*				HPAM2	*			
APAM1					APAM1			*	
APAM2					APAM2				
NPAM1					NPAM1				
HPVC1					HPVC1			*	
HPVC2					HPVC2			*	
APVC1					APVC1				
APVC2					APVC2			*	
NPVC		*			NPVC				
HPAP1		*			HPAP1				
HPAP2					HPAP2				
APAP1					APAP1				
APAP2					APAP2			*	
NPAP					NPAP				
HPCP1					HPCP1				
HPCP2					HPCP2				
APCP1					APCP1				
APCP2					APCP2				
NPCP	*				NPCP	*			
HGC1					HGC1				
HGC2					HGC2				
AGC1			*		AGC1				
AGC2					AGC2				
NGC	*		*		NGC	*			
HIC1					HIC1				
HIC2					HIC2				
AIC1					AIC1	*			
AIC2					AIC2				
NIC					NIC				
HRVS1					HRVS1				
HRVS2	*				HRVS2	*			
ARVS1	*				ARVS1	*			
ARVS2					ARVS2				
NRVS	*				NRVS	*			
HIRVS1					HIRVS1				
HIRVS2	*				HIRVS2	*			
AIRVS1	*				AIRVS1	*			
AIRVS2					AIRVS2				
NIRVS	*				NIRVS	*			
HRVP1					HRVP1				
HRVP2					HRVP2				
ARVP1					ARVP1				
ARVP2					ARVP2				
NRVP					NRVP				
HIRVP1					HIRVP1				
HIRVP2					HIRVP2				
AIRVP1					AIRVP1				
AIRVP2					AIRVP2				
NIRVP					NIRVP				
HVS1					HVS1				
HVS2					HVS2				
AVS1		*			AVS1				
AVS2					AVS2				
NVS		*	*		NVS				
HIVS1					HIVS1				
HIVS2					HIVS2				
AIVS1		*			AIVS1				
AIVS2					AIVS2				
NIVS		*			NIVS				
HSVO1					HSVO1				
HSVO2					HSVO2				
ASVO1					ASVO1				
ASVO2					ASVO2				
NSVO			*		NSVO				

Anexo 3. Asociación entre Variables Hemodinámicas y Citoquinas en la fase Anhepática en la arteria pulmonar.

	AAIL6	AAIL2R	AATNF	AAIL1B		AVPIL6	AVPIL2R	AVPTNF	AVPIL1B		AVCIL6	AVCIL2R	AVCTNF	AVCIL1B
HFC1					HFC1					HFC1				
HFC2					HFC2					HFC2				
AFC1	*				AFC1					AFC1	*			
AFC2					AFC2					AFC2				
NFC1	*				NFC1					NFC1				
NFC2					NFC2					NFC2				
HPAM1					HPAM1		*			HPAM1				
HPAM2					HPAM2					HPAM2				
APAM1					APAM1	*	*			APAM1			*	
APAM2					APAM2	*				APAM2				
NPAM1					NPAM1					NPAM1				
HPVC1			*		HPVC1					HPVC1			*	
HPVC2			*		HPVC2					HPVC2			*	
APVC1			*		APVC1			*		APVC1			*	
APVC2					APVC2			*		APVC2			*	
NPVC					NPVC					NPVC				
HPAP1			*		HPAP1			*		HPAP1				
HPAP2					HPAP2					HPAP2				
APAP1					APAP1			*		APAP1				
APAP2					APAP2			*		APAP2			*	
NPAP					NPAP			*		NPAP				
HPCP1			*		HPCP1			*		HPCP1			*	
HPCP2					HPCP2					HPCP2				
APCP1					APCP1			*		APCP1				
APCP2			*		APCP2		*			APCP2				
NPCP					NPCP					NPCP				
HGC1					HGC1					HGC1				
HGC2					HGC2		*	*		HGC2				
AGC1					AGC1					AGC1				
AGC2			*		AGC2		*			AGC2				
NGC					NGC					NGC				
HIC1					HIC1					HIC1				
HIC2					HIC2		*	*		HIC2				
AIC1					AIC1					AIC1	*			
AIC2					AIC2	*				AIC2		*	*	
NIC					NIC					NIC				
HRVS1					HRVS1					HRVS1				
HRVS2					HRVS2					HRVS2				
ARVS1					ARVS1					ARVS1	*			
ARVS2					ARVS2	*				ARVS2				
NRVS					NRVS					NRVS				
HIRVS1					HIRVS1					HIRVS1		*		
HIRVS2					HIRVS2					HIRVS2				
AIRVS1					AIRVS1					AIRVS1	*			
AIRVS2			*		AIRVS2					AIRVS2				
NIRVS					NIRVS					NIRVS				
HRVP1					HRVP1					HRVP1				
HRVP2					HRVP2					HRVP2				
ARVP1					ARVP1					ARVP1		*		
ARVP2					ARVP2					ARVP2				
NRVP					NRVP		*			NRVP				
HIRVP1					HIRVP1					HIRVP1				
HIRVP2					HIRVP2					HIRVP2				
AIRVP1					AIRVP1					AIRVP1		*		
AIRVP2		*			AIRVP2		*			AIRVP2				
NIRVP					NIRVP					NIRVP				
HVS1					HVS1					HVS1				
HVS2					HVS2			*		HVS2				
AVS1					AVS1			*		AVS1				
AVS2					AVS2					AVS2				
NVS					NVS			*		NVS				
HIVS1					HIVS1					HIVS1				
HIVS2					HIVS2					HIVS2				
AIVS1					AIVS1					AIVS1				
AIVS2					AIVS2					AIVS2				
NIVS					NIVS					NIVS				
HSVO1					HSVO1					HSVO1				
HSVO2					HSVO2					HSVO2				
ASVO1					ASVO1					ASVO1				
ASVO2					ASVO2					ASVO2				
NSVO					NSVO					NSVO				

Anexo 4. Asociación entre Variables Hemodinámicas y Citoquinas en la fase Neopática en la arteria pulmonar.

	NAIL6	NAIL2R	NATNF	NAIL1B		NVPIL6	NVPIL2R	NVPTNF	NVPIL1B
HFC1					HFC1				
HFC2					HFC2				
AFC1					AFC1				
AFC2			*		AFC2				
NFC1					NFC1				
NFC2					NFC2				
HPAM1	*			*	HPAM1				
HPAM2					HPAM2				
APAM1				*	APAM1				
APAM2					APAM2				
NPAM1					NPAM1				
HPVC1					HPVC1				
HPVC2					HPVC2				
APVC1					APVC1				
APVC2					APVC2				
NPVC					NPVC				
HPAP1					HPAP1				
HPAP2			*		HPAP2				
APAP1					APAP1				
APAP2					APAP2				
NPAP					NPAP				
HPCP1					HPCP1				
HPCP2					HPCP2				
APCP1					APCP1				
APCP2					APCP2	*	*	*	
NPCP					NPCP				
HGC1					HGC1				
HGC2			*		HGC2				
AGC1					AGC1				
AGC2					AGC2	*	*	*	
NGC					NGC				
HIC1					HIC1				
HIC2					HIC2				
AIC1					AIC1				
AIC2					AIC2				
NIC					NIC				
HRVS1					HRVS1				
HRVS2			*		HRVS2				
ARVS1					ARVS1	*	*	*	
ARVS2					ARVS2	*	*	*	
NRVS					NRVS				
HIRVS1	*				HIRVS1				
HIRVS2					HIRVS2				
AIRVS1	*				AIRVS1				
AIRVS2					AIRVS2				
NIRVS					NIRVS				
HRVP1			*		HRVP1				
HRVP2					HRVP2				
ARVP1		*			ARVP1		*		
ARVP2	*				ARVP2				
NRVP					NRVP				
HIRVP1					HIRVP1				
HIRVP2		*			HIRVP2		*		
AIRVP1		*			AIRVP1		*		
AIRVP2					AIRVP2				
NIRVP					NIRVP				
HVS1					HVS1				
HVS2					HVS2				
AVS1					AVS1				
AVS2					AVS2				
NVS					NVS				
HIVS1					HIVS1				
HIVS2					HIVS2				
AIVS1					AIVS1				
AIVS2		*			AIVS2	*	*	*	
NIVS		*			NIVS				
HSVO1		*			HSVO1				
HSVO2					HSVO2				
ASVO1					ASVO1				
ASVO2					ASVO2				
NSVO					NSVO				

Anexo 5. Asociación entre Variables Hemodinámicas y Citoquinas en la fase Vena Cava.

	NVC1IL6	NVC1IL2R	NVC1TNF	NVC1IL1B		NVC2IL6	NVC2IL2R	NVC2TNF	NVC2IL1B
HFC1					HFC1				
HFC2					HFC2				
AFC1					AFC1				
AFC2					AFC2			*	
NFC1					NFC1				
NFC2					NFC2				
HPAM1	*			*	HPAM1	*			
HPAM2					HPAM2				
APAM1				*	APAM1				
APAM2					APAM2				
NPAM1					NPAM1				
HPVC1					HPVC1				
HPVC2					HPVC2				
APVC1					APVC1				
APVC2		*			APVC2				
NPVC					NPVC				
HPAP1					HPAP1				
HPAP2					HPAP2				
APAP1					APAP1				
APAP2		*			APAP2				
NPAP					NPAP				
HPCP1					HPCP1				
HPCP2					HPCP2				
APCP1					APCP1				
APCP2					APCP2				
NPCP			*		NPCP		*		
HGC1					HGC1				
HGC2					HGC2				
AGC1					AGC1				
AGC2					AGC2				
NGC			*		NGC				
HIC1					HIC1				
HIC2					HIC2				
AIC1					AIC1				
AIC2					AIC2				
NIC					NIC				
HRVS1					HRVS1				
HRVS2					HRVS2				
ARVS1					ARVS1				
ARVS2					ARVS2				
NRVS			*		NRVS				
HIRVS1					HIRVS1				
HIRVS2			*		HIRVS2				
AIRVS1	*		*		AIRVS1	*			
AIRVS2					AIRVS2				
NIRVS			*		NIRVS				
HRVP1					HRVP1				
HRVP2					HRVP2				
ARVP1					ARVP1				
ARVP2					ARVP2				
NRVP			*		NRVP				
HIRVP1					HIRVP1			*	
HIRVP2					HIRVP2				
AIRVP1					AIRVP1		*		
AIRVP2	*		*		AIRVP2	*			
NIRVP					NIRVP				
HVS1					HVS1			*	
HVS2					HVS2			*	
AVS1					AVS1				
AVS2					AVS2				
NVS					NVS				
HIVS1					HIVS1			*	
HIVS2					HIVS2				
AIVS1					AIVS1				
AIVS2					AIVS2		*	*	
NIVS					NIVS				
HSVO1					HSVO1				
HSVO2					HSVO2				
ASVO1					ASVO1				
ASVO2					ASVO2				
NSVO					NSVO				

Anexo 6. Asociación entre Citoquinas I.

	HAIL6	HAIL2R	HATNF	HAIL1B		HVCIL6	HVCIL2R	HVCTNF	HVCIL1B
HAIL6					HAIL6				
HAIL2R					HAIL2R				
HATNF					HATNF				
HAIL1B					HAIL1B				
HVCIL6	*				HVCIL6				
HVCIL2R					HVCIL2R				
HVCTNF					HVCTNF				
HVCIL1B					HVCIL1B				
AIL6					AIL6				
AIL2R					AIL2R		*		
AATNF		*			AATNF				
AIL1B					AIL1B				
AVPIL6					AVPIL6				
AVPIL2R					AVPIL2R				
AVPTNF		*			AVPTNF				
AVPIL1B					AVPIL1B				
AVCIL6					AVCIL6				
AVCIL2R					AVCIL2R				
AVCTNF					AVCTNF			*	
AVCIL1B					AVCIL1B				
AIL6					AIL6				
AIL2R					AIL2R				
NATNF					NATNF				
AIL1B	*				AIL1B			*	
NVPIL6					NVPIL6				
NVPIL2R					NVPIL2R				
NVPTNF					NVPTNF				
NVPIL1B	*				NVPIL1B	*			
NVC1IL6					NVC1IL6				
NVC1IL2R					NVC1IL2R		*		
NVC1TNF					NVC1TNF		*		
NVC1IL1B					NVC1IL1B			*	
NVC2IL6					NVC2IL6				
NVC2IL2R					NVC2IL2R				
NVC2TNF					NVC2TNF				
NVC2IL1B					NVC2IL1B				

Anexo 7. Asociación entre Citoquinas II.

	AAIL6	AAIL2R	AATNF	AAIL1B		AVPIL6	AVPIL2R	AVPTNF	AVPIL1B		AVCIL6	AVCIL2R	AVCTNF	AVCIL1B
HAIL6					HAIL6					HAIL6				
HAIL2R					HAIL2R					HAIL2R				
HATNF			*		HATNF					HATNF				
HAIL1B					HAIL1B					HAIL1B				
HVCIL6					HVCIL6					HVCIL6				
HVCIL2R		*			HVCIL2R					HVCIL2R				
HVCTNF					HVCTNF					HVCTNF			*	
HVCIL1B					HVCIL1B					HVCIL1B				
AAIL6					AAIL6					AAIL6	*			
AAIL2R					AAIL2R		*			AAIL2R				
AATNF					AATNF					AATNF			*	
AAIL1B					AAIL1B					AAIL1B				
AVPIL6					AVPIL6					AVPIL6				
AVPIL2R		*			AVPIL2R					AVPIL2R				
AVPTNF					AVPTNF					AVPTNF				
AVPIL1B					AVPIL1B					AVPIL1B				
AVCIL6	*				AVCIL6					AVCIL6				
AVCIL2R					AVCIL2R					AVCIL2R				
AVCTNF			*		AVCTNF					AVCTNF				
AVCIL1B					AVCIL1B					AVCIL1B				
NAIL6	*				NAIL6		*			NAIL6	*		*	
NAIL2R		*			NAIL2R					NAIL2R				
NATNF					NATNF					NATNF				
NAIL1B					NAIL1B					NAIL1B			*	
NVPIL6					NVPIL6					NVPIL6	*			
NVPIL2R					NVPIL2R					NVPIL2R				
NVPTNF					NVPTNF					NVPTNF	*			
NVPIL1B					NVPIL1B					NVPIL1B				
NVC1IL6	*				NVC1IL6		*			NVC1IL6	*		*	
NVC1IL2R		*			NVC1IL2R					NVC1IL2R				
NVC1TNF					NVC1TNF		*			NVC1TNF			*	
NVC1IL1B					NVC1IL1B					NVC1IL1B				
NVC2IL6		*			NVC2IL6		*			NVC2IL6	*		*	
NVC2IL2R					NVC2IL2R					NVC2IL2R				
NVC2TNF					NVC2TNF					NVC2TNF				
NVC2IL1B					NVC2IL1B					NVC2IL1B				

Anexo 8. Asociación entre Citoquinas III.

	NAIL6	NAIL2R	NATNF	NAIL1B		NVPIL6	NVPIL2R	NVPTNF	NVPIL1B
HAIL6					HAIL6				
HAIL2R					HAIL2R				
HATNF					HATNF				
HAIL1B					HAIL1B				
HVCIL6					HVCIL6				
HVCIL2R					HVCIL2R				
HVCTNF				*	HVCTNF				
HVCIL1B					HVCIL1B				
AAIL6	*				AAIL6				
AAIL2R		*			AAIL2R				
AATNF					AATNF				
AAIL1B					AAIL1B				
AVPIL6					AVPIL6				
AVPIL2R	*				AVPIL2R				
AVPTNF					AVPTNF				
AVPIL1B					AVPIL1B				
AVCIL6	*				AVCIL6	*		*	
AVCIL2R					AVCIL2R				
AVCTNF	*			*	AVCTNF				
AVCIL1B					AVCIL1B				
NAIL6				*	NAIL6	*		*	
NAIL2R					NAIL2R		*		
NATNF					NATNF				
NAIL1B	*				NAIL1B				
NVPIL6	*				NVPIL6			*	
NVPIL2R		*			NVPIL2R				
NVPTNF	*				NVPTNF	*			
NVPIL1B					NVPIL1B				
NVC1IL6	*			*	NVC1IL6	*		*	
NVC1IL2R		*			NVC1IL2R		*		
NVC1TNF	*				NVC1TNF				
NVC1IL1B				*	NVC1IL1B				
NVC2IL6	*			*	NVC2IL6	*			
NVC2IL2R		*			NVC2IL2R		*	*	
NVC2TNF			*		NVC2TNF				
NVC2IL1B					NVC2IL1B				

Anexo 9. Asociación entre Citoquinas VI.

	NVC1IL6	NVC1IL2R	NVC1TNF	NVC1IL1B		NVC2IL6	NVC2IL2R	NVC2TNF	NVC2IL1B
HAIL6					HAIL6				
HAIL2R					HAIL2R				
HATNF					HATNF				
HAIL1B					HAIL1B				
HVCIL6					HVCIL6				
HVCIL2R		*	*		HVCIL2R				
HVCTNF				*	HVCTNF				
HVCIL1B					HVCIL1B				
AIL6	*				AIL6	*			
AIL2R		*			AIL2R	*			
AATNF					AATNF				
AIL1B					AIL1B				
AVPIL6					AVPIL6				
AVPIL2R	*		*		AVPIL2R	*			
AVPTNF					AVPTNF				
AVPIL1B					AVPIL1B				
AVCIL6	*				AVCIL6	*			
AVCIL2R					AVCIL2R				
AVCTNF	*		*		AVCTNF	*			
AVCIL1B					AVCIL1B				
AIL6	*		*		AIL6	*			
AIL2R		*			AIL2R		*		
NATNF					NATNF			*	
AIL1B	*			*	AIL1B	*			
NVPIL6	*				NVPIL6	*			
NVPIL2R		*			NVPIL2R		*		
NVPTNF	*				NVPTNF		*		
NVPIL1B					NVPIL1B				
NVC1IL6			*		NVC1IL6	*			
NVC1IL2R					NVC1IL2R		*		
NVC1TNF	*			*	NVC1TNF		*		
NVC1IL1B			*		NVC1IL1B				*
NVC2IL6	*				NVC2IL6				
NVC2IL2R		*	*		NVC2IL2R				
NVC2TNF					NVC2TNF				
NVC2IL1B				*	NVC2IL1B				

Anexo 10. Comparación bivariadas entre fases de la presión arterial media

<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
74,00 (8,35)	85,13 (9,25)	-2,38	0,02
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
74,00 (8,35)	85,86 (5,70)	-2,03	0,04
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
74,00 (8,35)	84,00 (9,38)	-1,48	0,14
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
74,00 (8,35)	71,38 (13,03)	-1,19	0,24
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
85,13 (9,25)	85,86 (5,70)	-0,32	0,75
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
85,13 (9,25)	84,00 (9,38)	-0,37	0,72
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
85,13 (9,25)	71,38 (13,03)	-2,38	0,02
<i>Anhepática 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
85,86 (5,70)	84,00 (9,38)	-1,46	0,14
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
85,86 (5,70)	71,38 (13,03)	-1,69	0,09
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
84,00 (9,38)	71,38 (13,03)	-1,75	0,08

Anexo 11. Comparaciones bivariadas entre fases de la resistencia vascular sistémica.

<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
650,86 (208,73)	599,25 (193,33)	-0,17	0,87
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
650,86 (208,73)	642,86 (200,49)	0,00	1
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
650,86 (208,73)	780,50 (106,54)	-0,37	0,72
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
650,86 (208,73)	434,38 (156,82)	-2,20	0,03
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
599,25 (193,33)	642,86 (200,49)	0,00	1
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
599,25 (193,33)	780,50 (106,54)	-1,47	0,14
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
599,25 (193,33)	434,38 (156,82)	-2,38	0,02
<i>Anhepática 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
642,86 (200,49)	780,50 (106,54)	-1,07	0,29
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
642,86 (200,49)	434,38 (156,82)	-2,37	0,02
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
780,50 (106,54)	434,38 (156,82)	-1,83	0,07

Anexo 12. Comparaciones bivariadas entre fases del índice de resistencia vascular sistémica.

<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
1131,00 (396,68)	999,88(340,80)	-0,34	0,74
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
1131,00 (396,68)	1096,57 (319,07)	-0,17	0,87
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
1131,00 (396,68)	1250,75 (176,99)	-0,37	0,72
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
1131,00 (396,68)	722,63 (273,69)	-2,20	0,03
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
999,88(340,80)	1096,57 (319,07)	-0,34	0,74
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
999,88(340,80)	1250,75 (176,99)	-0,37	0,72
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
999,88(340,80)	722,63 (273,69)	-2,38	0,02
<i>Anhepática 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
1096,57 (319,07)	1250,75 (176,99)	0,00	1
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
1096,57 (319,07)	722,63 (273,69)	-2,37	0,02
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
1250,75 (176,99)	722,63 (273,69)	-1,83	0,07

Anexo 13. Comparaciones bivariadas entre fases de exceso de base.

<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
-2,90 (3,57)	-3,75 (1,43)	-0,98	0,33
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
-2,90 (3,57)	-3,78 (2,12)	-0,68	0,50
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
-2,90 (3,57)	-1,65 (2,77)	-0,56	0,58
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
-2,90 (3,57)	-3,55 (1,85)	-0,56	0,57
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
-2,90 (3,57)	0,58 (2,26)	-1,82	0,07
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
-3,75 (1,43)	-3,78 (2,12)	-0,35	0,73
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
-3,75 (1,43)	-1,65 (2,77)	-1,86	0,06
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
-3,75 (1,43)	-3,55 (1,85)	-0,14	0,89
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
-3,75 (1,43)	0,58 (2,26)	-2,52	0,01
<i>Anhepática 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
-3,78 (2,12)	-1,65 (2,77)	-2,53	0,01
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
-3,78 (2,12)	-3,55 (1,85)	-1,26	0,21
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
-3,78 (2,12)	0,58 (2,26)	-2,38	0,02
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
-1,65 (2,77)	-3,55 (1,85)	-2,10	0,04
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
-1,65 (2,77)	0,58 (2,26)	-1,82	0,07
<i>Neohepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
-3,55 (1,85)	0,58 (2,26)	-2,52	0,01

Anexo 14. Comparaciones bivariadas entre fases de glucosa.

<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
153,75 (50,91)	190,13 (45,50)	-2,10	0,04
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
153,75 (50,91)	216,88 (67,77)	-2,52	0,01
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
153,75 (50,91)	196,86 862,85)	-2,20	0,03
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
153,75 (50,91)	263,14 (53,63)	-2,20	0,03
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
153,75 (50,91)	239,13 (51,27)	-2,52	0,01
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
190,13 (45,50)	216,88 (67,77)	-1,33	0,18
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
190,13 (45,50)	196,86 862,85)	-0,34	0,74
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
190,13 (45,50)	263,14 (53,63)	-2,03	0,04
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
190,13 (45,50)	239,13 (51,27)	-2,37	0,02
<i>Anhepática 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
216,88 (67,77)	196,86 862,85)	-2,37	0,02
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
216,88 (67,77)	263,14 (53,63)	-1,01	0,31
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
216,88 (67,77)	239,13 (51,27)	-1,70	0,09
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
196,86 862,85)	263,14 (53,63)	-1,95	0,05
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
196,86 862,85)	239,13 (51,27)	-2,20	0,03
<i>Neohepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
263,14 (53,63)	239,13 (51,27)	-0,85	0,40

Anexo 15. Comparaciones bivariadas entre fases de HCO₃.

<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
21,66 (3,08)	20,70 (1,48)	-0,91	0,36
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
21,66 (3,08)	20,44 (1,95)	-1,18	0,24
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
21,66 (3,08)	21,91 (2,66)	-0,21	0,83
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
21,66 (3,08)	20,79 (1,78)	-1,05	0,29
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
21,66 (3,08)	24,26 (2,20)	-1,68	0,09
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
20,70 (1,48)	20,44 (1,95)	-0,51	0,61
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
20,70 (1,48)	21,91 (2,66)	-1,40	0,16
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
20,70 (1,48)	20,79 (1,78)	-0,42	0,67
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
20,70 (1,48)	24,26 (2,20)	-2,52	0,01
<i>Anhepática 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
20,44 (1,95)	21,91 (2,66)	-2,10	0,04
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
20,44 (1,95)	20,79 (1,78)	-1,18	0,24
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
20,44 (1,95)	24,26 (2,20)	-2,38	0,02
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
21,91 (2,66)	20,79 (1,78)	-1,12	0,26
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
21,91 (2,66)	24,26 (2,20)	-1,96	0,50
<i>Neohepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
20,79 (1,78)	24,26 (2,20)	-2,52	0,01

Anexo 16. Comparaciones bivariadas entre fases de potasio.

<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
4,48 (0,66)	4,03 (0,51)	-1,96	0,05
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
4,48 (0,66)	4,03 (0,36)	-1,19	0,24
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
4,48 (0,66)	3,79 (0,52)	-2,24	0,03
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
4,48 (0,66)	3,73 (0,60)	-2,03	0,04
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
4,48 (0,66)	3,69 (0,31)	-2,52	0,01
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
4,03 (0,51)	4,03 (0,36)	0,00	1,00
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
4,03 (0,51)	3,79 (0,52)	-1,99	0,05
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
4,03 (0,51)	3,73 (0,60)	-1,52	0,13
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
4,03 (0,51)	3,69 (0,31)	-1,53	0,13
<i>Anhepática 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
4,03 (0,36)	3,79 (0,52)	-1,36	0,17
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
4,03 (0,36)	3,73 (0,60)	-1,36	0,18
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
4,03 (0,36)	3,69 (0,31)	-1,69	0,09
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
3,79 (0,52)		-0,43	0,67
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
3,79 (0,52)	3,69 (0,31)	-0,63	0,53
<i>Neohepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
3,73 (0,60)	3,69 (0,31)	-0,28	0,78

Anexo 17. Comparaciones bivariadas entre fases de lactato.

<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
1,30 (0,299)	1,74 (0,76)	-1,58	0,12
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
1,30 (0,299)	2,99 (1,30)	-2,52	0,01
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
1,30 (0,299)	3,53 (1,14)	-2,37	0,02
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
1,30 (0,299)	5,89 (1,61)	-2,37	0,02
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
1,30 (0,299)	4,46 (2,38)	-2,37	0,02
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
1,74 (0,76)	2,99 (1,30)	-2,37	0,02
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
1,74 (0,76)	3,53 (1,14)	-2,37	0,02
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
1,74 (0,76)	5,89 (1,61)	-2,37	0,02
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
1,74 (0,76)	4,46 (2,38)	-2,10	0,04
<i>Anhepática 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
2,99 (1,30)	3,53 (1,14)	-2,37	0,02
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
2,99 (1,30)	5,89 (1,61)	-2,37	0,02
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
2,99 (1,30)	4,46 (2,38)	-1,54	0,12
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
3,53 (1,14)	5,89 (1,61)	-2,37	0,02
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
3,53 (1,14)	4,46 (2,38)	-0,68	0,50
<i>Neohepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
5,89 (1,61)	4,46 (2,38)	-2,20	0,03

Anexo 18. Comparaciones bivariadas entre fases de sodio.

<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
132,38 (4,78)	132,63 (3,16)	-0,28	0,78
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
132,38 (4,78)	132,88 (3,72)	-0,51	0,61
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
132,38 (4,78)	135,63 (4,93)	-1,86	0,06
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
132,38 (4,78)	133,00 (6,32)	-0,51	0,61
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
132,38 (4,78)	136,88 (4,88)	-2,38	0,02
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
132,63 (3,16)	132,88 (3,72)	-0,57	0,57
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
132,63 (3,16)	135,63 (4,93)	-1,90	0,06
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
132,63 (3,16)	133,00 (6,32)	-0,28	0,78
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
132,63 (3,16)	136,88 (4,88)	-2,53	0,01
<i>Anhepática 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
132,88 (3,72)	135,63 (4,93)	-1,6	0,11
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
132,88 (3,72)	133,00 (6,32)	-0,42	0,67
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
132,88 (3,72)	136,88 (4,88)	-2,54	0,01
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
135,63 (4,93)	133,00 (6,32)	-1,81	0,07
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
135,63 (4,93)	136,88 (4,88)	-1,38	0,17
<i>Neohepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
133,00 (6,32)	136,88 (4,88)	-1,21	0,03

Anexo 19. Comparaciones bivariadas entre fases de osmolalidad.

<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
282,13 (9,69)	287,63 (11,03)	-2,25	0,02
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
282,13 (9,69)	291,25 (11,97)	-2,52	0,01
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
282,13 (9,69)	289,71 (7,93)	-2,38	0,02
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
282,13 (9,69)	296,29 (6,87)	-2,37	0,02
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
282,13 (9,69)	301,38 (10,73)	-2,52	0,01
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
287,63 (11,03)	291,25 (11,97)	-2,32	0,02
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
287,63 (11,03)	289,71 (7,93)	-2,07	0,04
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
287,63 (11,03)	296,29 (6,87)	-2,21	0,03
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
287,63 (11,03)	301,38 (10,73)	-2,54	0,01
<i>Anhepática 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
291,25 (11,97)	289,71 (7,93)	-1,05	0,29
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
291,25 (11,97)	296,29 (6,87)	-1,86	0,06
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
291,25 (11,97)	301,38 (10,73)	-2,38	0,02
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
289,71 (7,93)	296,29 (6,87)	-2,04	0,04
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
289,71 (7,93)	301,38 (10,73)	-2,21	0,03
<i>Neohepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
296,29 (6,87)	301,38 (10,73)	-0,95	0,34

Anexo 20. Comparaciones bivariadas entre fases de pH.

<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
7,34 (5,96E-02)	7,34 (2,51E-02)	0,00	1,00
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
7,34 (5,96E-02)	7,36(3,52E-02)	-0,77	0,44
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
7,34 (5,96E-02)	7,40 (4,67E-02)	-1,68	0,09
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
7,34 (5,96E-02)	7,35 (3,96E-02)	-0,49	0,62
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
7,34 (5,96E-02)	7,42 (4,41E-02)	-1,86	0,06
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
7,34 (2,51E-02)	7,36(3,52E-02)	-1,61	0,11
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
7,34 (2,51E-02)	7,40 (4,67E-02)	-2,38	0,02
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
7,34 (2,51E-02)	7,35 (3,96E-02)	-1,06	0,29
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
7,34 (2,51E-02)	7,42 (4,41E-02)	-2,52	0,01
<i>Anhepática 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
7,36(3,52E-02)	7,40 (4,67E-02)	-2,52	0,01
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
7,36(3,52E-02)	7,35 (3,96E-02)	-0,28	0,78
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
7,36(3,52E-02)	7,42 (4,41E-02)	-2,20	0,03
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
7,40 (4,67E-02)	7,35 (3,96E-02)	-2,12	0,03
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
7,40 (4,67E-02)	7,42 (4,41E-02)	-0,93	0,35
<i>Neohepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
7,35 (3,96E-02)	7,42 (4,41E-02)	-2,38	0,02

Anexo 21. Comparaciones bivariadas entre fases de PO₂.

<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
127,63 (43,42)	173,63 (35,93)	-2,52	0,01
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
127,63 (43,42)	233,13 (108,66)	-2,52	0,01
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
127,63 (43,42)	283,25 (109,04)	-2,52	0,01
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
127,63 (43,42)	336,88 (119,27)	-2,52	0,01
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
127,63 (43,42)	221,13 (114,57)	-2,38	0,02
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
173,63 (35,93)	233,13 (108,66)	-2,10	0,04
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
173,63 (35,93)	283,25 (109,04)	-2,52	0,01
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
173,63 (35,93)	336,88 (119,27)	-2,38	0,02
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
173,63 (35,93)	221,13 (114,57)	-0,68	0,50
<i>Anhepática 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
233,13 (108,66)	283,25 (109,04)	-1,26	0,21
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
233,13 (108,66)	336,88 (119,27)	-1,96	0,05
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
233,13 (108,66)	221,13 (114,57)	-0,07	0,94
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
283,25 (109,04)	336,88 (119,27)	-0,84	0,40
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
283,25 (109,04)	221,13 (114,57)	-0,98	0,33
<i>Neohepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
336,88 (119,27)	221,13 (114,57)	-1,68	0,09

Anexo 22. Comparaciones bivariadas entre fases de proteínas.

<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
6,00 (0,61)	5,88 (0,47)	-0,85	0,40
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
6,00 (0,61)	5,75 (0,63)	-0,99	0,32
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
6,00 (0,61)	5,84 (0,71)	-0,53	0,60
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
6,00 (0,61)	5,67 (0,63)	-1,19	0,24
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
6,00 (0,61)	5,26 (0,83)	-2,24	0,03
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
5,88 (0,47)	5,75 (0,63)	-0,77	0,44
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
5,88 (0,47)	5,84 (0,71)	-0,74	0,46
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
5,88 (0,47)	5,67 (0,63)	-1,78	0,08
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
5,88 (0,47)	5,26 (0,83)	-1,54	0,12
<i>Anhepática 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
5,75 (0,63)	5,84 (0,71)	-1,53	0,13
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
5,75 (0,63)	5,67 (0,63)	-0,17	0,87
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
5,75 (0,63)	5,26 (0,83)	-2,11	0,04
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
5,84 (0,71)	5,67 (0,63)	-0,74	0,46
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
5,84 (0,71)	5,26 (0,83)	-2,20	0,03
<i>Neohepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
5,67 (0,63)	5,26 (0,83)	-2,23	0,03

Anexo 23. Comparaciones bivariadas entre fases de urea.

<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
64,50 (40,20)	55,50 (33,24)	-2,38	0,02
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
64,50 (40,20)	49,63 (27,72)	-2,38	0,02
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
64,50 (40,20)	35,57 (11,87)	-2,20	0,03
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
64,50 (40,20)	32,86 (11,47)	-2,37	0,02
<i>Hepatectomía 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
64,50 (40,20)	46,25 (23,92)	-2,12	0,03
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
55,50 (33,24)	49,63 (27,72)	-2,38	0,02
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
55,50 (33,24)	35,57 (11,87)	-2,38	0,02
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
55,50 (33,24)	32,86 (11,47)	-2,37	0,02
<i>Hepatectomía 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
55,50 (33,24)	46,25 (23,92)	-1,78	0,08
<i>Anhepática 1</i>	<i>Anhepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
49,63 (27,72)	35,57 (11,87)	-2,37	0,02
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
49,63 (27,72)	32,86 (11,47)	-2,37	0,02
<i>Anhepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
49,63 (27,72)	46,25 (23,92)	-1,12	0,26
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
35,57 (11,87)	32,86 (11,47)	-2,23	0,03
<i>Anhepática 2</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
35,57 (11,87)	46,25 (23,92)	-2,21	0,03
<i>Neohepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
32,86 (11,47)	46,25 (23,92)	-2,39	0,02

Anexo 24. Comparaciones bivariadas entre fases de la interleukina IL6 en la arteria pulmonar.

<i>Hepatectomía</i>	<i>Anhepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
6,44 (9,50)	104,01 (175,55)	-1,99	0,05
<hr/>			
<i>Hepatectomía</i>	<i>Neohepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
6,44 (9,50)	308,49 (357,93)	-2,20	0,03
<hr/>			
<i>Anhepática</i>	<i>Neohepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
104,01 (175,55)	308,49 (357,93)	-1,99	0,05

Anexo 25. Comparaciones bivariadas entre fases de la interleukina IL6 en la vena cava.

<i>Hepatectomía</i>	<i>Anhepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
5,70 (8,25)	116,98 (183,14)	-2,37	0,02
<hr/>			
<i>Hepatectomía</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
5,70 (8,25)	264,23 (372,10)	-2,20	0,03
<hr/>			
<i>Hepatectomía</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
5,70 (8,25)	342,83 (365,94)	-2,02	0,04
<hr/>			
<i>Anhepática</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
116,98 (183,14)	264,23 (372,10)	-1,35	0,18
<hr/>			
<i>Anhepática</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
116,98 (183,14)	342,83 (365,94)	-1,99	0,05
<hr/>			
<i>Neohepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
264,23 (372,10)	342,83 (365,94)	-1,10	0,27

Anexo 26. Comparaciones bivariadas entre fases de la sIL-2r en la arteria pulmonar.

<i>Hepatectomía</i>	<i>Anhepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
943,63 (322,70)	579,88 (403,66)	-2,52	0,01
<hr/>			
<i>Hepatectomía</i>	<i>Neohepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
943,63 (322,70)	777,25 (421,91)	-0,28	0,78
<hr/>			
<i>Anhepática</i>	<i>Neohepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
579,88 (403,66)	777,25 (421,91)	-2,03	0,04

Anexo 27. Comparaciones bivariadas entre fases del TNF- α en la vena cava.

<i>Hepatectomía</i>	<i>Anhepática</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
5,55 (5,75)	7,21 (4,83)	-0,94	0,35
<hr/>			
<i>Hepatectomía</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
5,55 (5,75)	25,22 (24,94)	-2,03	0,04
<hr/>			
<i>Hepatectomía</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
5,55 (5,75)	20,34 (10,85)	-2,20	0,03
<hr/>			
<i>Anhepática</i>	<i>Neohepática 1</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
7,21 (4,83)	25,22 (24,94)	-2,03	0,04
<hr/>			
<i>Anhepática</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
7,21 (4,83)	20,34 (10,85)	-2,20	0,03
<hr/>			
<i>Neohepática 1</i>	<i>Neohepática 2</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
25,22 (24,94)	20,34 (10,85)	-0,52	0,60

Anexo 28. Asociación entre variables bioquímicas, tiempos quirúrgicos, hemoderivados, grado de preservación y citoquinas en la arteria pulmonar durante la hepatectomía.

	DAIL6	DAIL2R	DATNF	DAIL1B		DVCIL6	DVCIL2R	DVCTNF	DVCIL1B	
DUR TOTAL					DUR TOTAL					DUR TOTAL
ISQ TOTAL					ISQ TOTAL					ISQ TOTAL
ISQ FRIA					ISQ FRIA					ISQ FRIA
ISQ CALIENTE					ISQ CALIENTE					ISQ CALIENTE
SANGRE	*				SANGRE	*				SANGRE
PLAQUETAS					PLAQUETAS					PLAQUETAS
PFC					PFC					PFC
CRIOPRECIP					CRIOPR					CRIOPR
FIBRINOGENO		*			FIBRINOGENO					FIBRINOGENO
GRADOPRESER					G.P.		*			G.P.
DUREA1					DUREA1					DUREA1
DUREA2					DUREA2					DUREA2
AUREA1					AUREA1					AUREA1
AUREA2					AUREA2					AUREA2
NUREA1					NUREA1					NUREA1
NUREA2					NUREA2		*			NUREA2
DLACTATO1					DLACTATO1					DLACTATO1
DLACTATO2					DLACTATO2					DLACTATO2
ALACTATO1					ALACTATO1					ALACTATO1
ALACTATO2					ALACTATO2					ALACTATO2
NLACTATO1					NLACTATO1					NLACTATO1
NLACTATO2					NLACTATO2					NLACTATO2
DGLUCO1					DGLUCO1					DGLUCO1
DGLUCO2					DGLUCO2		*			DGLUCO2
AGLUCO1					AGLUCO1					AGLUCO1
AGLUCO2			*		AGLUCO2					AGLUCO2
NGLUCO1					NGLUCO1					NGLUCO1
NGLUCO2					NGLUCO2					NGLUCO2
DPROT1					DPROT1					DPROT1
DPROT2					DPROT2					DPROT2
APROT1		*			APROT1					APROT1
APROT2					APROT2					APROT2
NPROT1					NPROT1			*		NPROT1
NPROT2					NPROT2					NPROT2
DMG1					DMG1					DMG1
DMG2					DMG2					DMG2
AMG1					AMG1					AMG1
AMG2					AMG2					AMG2
NMG1					NMG1					NMG1
NMG2					NMG2					NMG2
DNH1					DNH1			*		DNH1
DNH2					DNH2					DNH2
ANH1					ANH1					ANH1
ANH2					ANH2					ANH2
NNH1					NNH1					NNH1
NNH2					NNH2					NNH2
DCREAT1					DCREAT1					DCREAT1
DCREAT2					DCREAT2					DCREAT2
ACREAT1					ACREAT1					ACREAT1
ACREAT2					ACREAT2			*		ACREAT2
NCREAT1					NCREAT1					NCREAT1
NCREAT2					NCREAT2					NCREAT2

Anexo 29. Asociación entre variables bioquímicas, tiempos quirúrgicos, hemoderivados, grado de preservación y citoquinas en la arteria pulmonar, vena porta y vena cava durante la fase anhepática.

	AAIL6	AAIL2R	AATNF	AAIL1B		AVPIL6	AVPIL2R	AVPTNF	AVPIL1B		AVCIL6	AVCIL2R	AVCTNF	AVCIL1B	
DUR TOTAL															DUR TOTAL
ISQ TOTAL															ISQ TOTAL
ISQ FRIA															ISQ FRIA
ISQ CALIENTE	*										*				ISQ CALIENTE
SANGRE															SANGRE
PLAQUETAS															PLAQUETAS
PFC															PFC
CRIOPR															CRIOPR
FIBRINOG								*							FIBRINOG
GRADO PRE															G.P.
DUREA1												*			DUREA1
DUREA2												*			DUREA2
AUREA1												*			AUREA1
AUREA2			*										*		AUREA2
NUREA1			*										*		NUREA1
NUREA2															NUREA2
DLACTATO1															DLACTATO1
DLACTATO2															DLACTATO2
ALACTATO1															ALACTATO1
ALACTATO2							*								ALACTATO2
NLACTATO1								*							NLACTATO1
NLACTATO2	*										*				NLACTATO2
DGLUCO1															DGLUCO1
DGLUCO2		*													DGLUCO2
AGLUCO1															AGLUCO1
AGLUCO2															AGLUCO2
NGLUCO1															NGLUCO1
NGLUCO2															NGLUCO2
DPROT1															DPROT1
DPROT2															DPROT2
APROT1			*												APROT1
APROT2															APROT2
NPROT1															NPROT1
NPROT2															NPROT2
DMG1															DMG1
DMG2						*									DMG2
AMG1															AMG1
AMG2															AMG2
NMG1															NMG1
NMG2															NMG2
DNH1															DNH1
DNH2															DNH2
ANH1															ANH1
ANH2															ANH2
NNH1															NNH1
NNH2															NNH2
DCREAT1												*			DCREAT1
DCREAT2			*												DCREAT2
ACREAT1			*												ACREAT1
ACREAT2			*										*		ACREAT2
NCREAT1															NCREAT1
NCREAT2															NCREAT2

Anexo 30. Asociación entre variables bioquímicas, tiempos quirúrgicos, hemoderivados, grado de preservación y citoquinas en la arteria pulmonar y vena porta durante la fase neohepática.

	NAIL6	NAIL2R	NATNF	NAIL1B		NVPIL6	NVPIL2R	NVPTNF	NVPIL1B	
DUR TOTAL		*					*			DUR TOTAL
ISQ TOTAL										ISQ TOTAL
ISQ FRIA										ISQ FRIA
ISQ CALIENTE										ISQ CALIENTE
SANGRE										SANGRE
PLAQUETAS		*					*			PLAQUETAS
PFC										PFC
CRIOPR										CRIOPR
FIBRINOG										FIBRINOG
GRADOPRESEF	*									GRADOPRESEF
DUREA1							*			DUREA1
DUREA2							*			DUREA2
AUREA1		*					*			AUREA1
AUREA2										AUREA2
NUREA1										NUREA1
NUREA2		*					*			NUREA2
DLACTATO1		*					*			DLACTATO1
DLACTATO2								*		DLACTATO2
ALACTATO1	*									ALACTATO1
ALACTATO2										ALACTATO2
NLACTATO1	*			*						NLACTATO1
NLACTATO2	*									NLACTATO2
DGLUCO1						*				DGLUCO1
DGLUCO2										DGLUCO2
AGLUCO1										AGLUCO1
AGLUCO2								*		AGLUCO2
NGLUCO1										NGLUCO1
NGLUCO2										NGLUCO2
DPROT1										DPROT1
DPROT2										DPROT2
APROT1			*							APROT1
APROT2			*							APROT2
NPROT1										NPROT1
NPROT2										NPROT2
DMG1										DMG1
DMG2										DMG2
AMG1			*							AMG1
AMG2										AMG2
NMG1										NMG1
NMG2										NMG2
DNH1										DNH1
DNH2							*			DNH2
ANH1							*			ANH1
ANH2										ANH2
NNH1										NNH1
NNH2						*		*		NNH2
DCREAT1										DCREAT1
DCREAT2										DCREAT2
ACREAT1										ACREAT1
ACREAT2							*			ACREAT2
NCREAT1										NCREAT1
NCREAT2							*			NCREAT2

Anexo 31. Asociación entre variables bioquímicas, tiempos quirúrgicos, hemoderivados, grado de preservación y citoquinas en la vena cava durante la fase neohepática.

	NVC1IL6	NVC1IL2R	NVC1TNF	NVC1IL1B		NVC2IL6	NVC2IL2R	NVC2TNF	NVC2IL1B	
DUR TOTAL							*			DUR TOTAL
ISQ TOTAL										ISQ TOTAL
ISQ FRIA										ISQ FRIA
ISQ CALIENTE										ISQ CALIENTE
SANGRE										SANGRE
PLAQUETAS		*					*			PLAQUETAS
PFC										PFC
CRIOPR										CRIOPR
FIBRINOG										FIBRINOG
GRADOPRESER	*	*	*	*			*			GRADOPRESER
DUREA1										DUREA1
DUREA2										DUREA2
AUREA1										AUREA1
AUREA2										AUREA2
NUREA1										NUREA1
NUREA2										NUREA2
DLACTATO1	*		*				*			DLACTATO1
DLACTATO2										DLACTATO2
ALACTATO1			*				*			ALACTATO1
ALACTATO2			*	*		*				ALACTATO2
NLACTATO1	*									NLACTATO1
NLACTATO2	*									NLACTATO2
DGLUCO1										DGLUCO1
DGLUCO2		*						*		DGLUCO2
AGLUCO1								*		AGLUCO1
AGLUCO2										AGLUCO2
NGLUCO1										NGLUCO1
NGLUCO2										NGLUCO2
DPROT1										DPROT1
DPROT2										DPROT2
APROT1										APROT1
APROT2								*		APROT2
NPROT1										NPROT1
NPROT2							*			NPROT2
DMG1										DMG1
DMG2										DMG2
AMG1										AMG1
AMG2										AMG2
NMG1										NMG1
NMG2										NMG2
DNH1										DNH1
DNH2										DNH2
ANH1										ANH1
ANH2										ANH2
NNH1								*		NNH1
NNH2										NNH2
DCREAT1										DCREAT1
DCREAT2										DCREAT2
ACREAT1										ACREAT1
ACREAT2										ACREAT2
NCREAT1										NCREAT1
NCREAT2										NCREAT2

GLOSARIO

GLOSARIO

- AA: Ácido araquidónico
BPVV: Bypass venovenoso
Ca²⁺: Ión calcio
CID: Coagulación intravascular diseminada
CK: Célula Kupffer
COX: Ciclooxygenasa
DPI: Disfunción primaria del injerto
EB: Exceso de base
ETE: Ecocardiografía transesofágica
FC: Frecuencia cardiaca
FMO: Fracaso multiorgánico
FPI: Fallo primario del injerto
GC: Gasto Cardíaco
Hb: Hemoglobina
HCO₃: Bicarbonato
Hto: Hematocrito
I/R: Isquemia/Reperusión
IC: Índice Cardíaco
IFN- γ : Interferón- γ
IL-1 : Interleuquina 1 beta
IL-1: Interleuquina 1
IL-10: Interleuquina 10
IL-12: Interleuquina 12
IL-13: Interleuquina 13
IL-1ra: Antagonista del receptor de la IL-1
IL-2: Interleuquina 2
IL-3: Interleuquina 3
IL-4: Interleuquina 4
IL-5: Interleuquina 5
IL-6: Interleuquina 6
IL-8: Interleuquina 8
IRVP: Índice Resistencia Vascular Pulmonar
IRVS: Índice Resistencia Vascular Sistémica
IVS: Índice Volumen Sistólico
K⁺: ión potasio.
Muestra A: Muestra sanguínea extraída de la arteria pulmonar al final de la inducción anestésica
Muestra B: Muestra sanguínea extraída de la arteria pulmonar 5 minutos después del clampaje de la vena porta

Muestra C: Muestra sanguínea extraída de la arteria pulmonar a las 2 horas de la reperfusión del injerto hepático

Muestra VC1: Muestra sanguínea de la vena cava inferior al final de la inducción anestésica

Muestra VC2: Muestra sanguínea de la vena cava inferior 5 minutos después del clampaje de la vena porta

Muestra VC3: Muestra sanguínea de la vena cava inferior 5 minutos después de la reperfusión

Muestra VC4: Muestra sanguínea de la vena cava inferior a las 2 horas de la reperfusión

Muestra VP1: Muestra sanguínea de la vena porta 5 minutos después del clampaje vena porta

Muestra VP2: Muestra sanguínea en la reperfusión procedentes del injerto y de la vena porta

Na⁺: Ión sodio

NH₄⁺: Ión amonio

NK: Célula natural killer

BUN: Nitrógeno ureico sanguíneo

ON: Óxido nítrico

ONS: Óxido nítrico sintetasa

FAP: Factor de activación plaquetario

PAM: Presión arterial media

PAPM: Presión arterial pulmonar media

PCO₂: Presión de dióxido de carbono

PCP: Presión capilar pulmonar

PG: Prostaglandina

PMT: Permeabilidad mitocondrial transicional

PO₂: Presión oxígeno

PVC: Presión venosa central

RLO: Radicales libres de oxígeno

RVP: Resistencia vascular pulmonar

RVS: Resistencia vascular sistémica

SC: Superficie corporal

sIL-2r: Receptor soluble de la interleuquina 2

SPR: Síndrome posreperfusión

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa

TOH: Trasplante Ortotópico Hepático

t-PA: Activadores del plasminógeno tisular

TX: Tromboxanos.

VS: Volumen Sistólico.

GLOSARIO DE ANEXOS

HFC1: FC momento H1

HFC2: FC momento H2

AFC1: FC momento A1

AFC2: FC momento A2

NFC1: FC momento N1

NFC2: FC momento N2

HPAM1: PAM momento H1

HPAM2: PAM momento H2

APAM1: PAM momento A1

APAM2: PAM momento A2

NPAM: PAM momento N

HPVC1: PVC momento H1

HPVC2: PVC momento H2

APVC1: PVC momento A1

APVC2: PVC momento A2

NPVC: PVC momento N

HPAPM1: PAPM momento H1

HPAPM2: PAPM momento H2

APAPM1: PAPM momento A1

APAPM2: PAPM momento A2

NPAPM: PAPM momento N

HPCP1: PCP momento H1

HPCP2: PCP momento H2

APCP1: PCP momento A1

APCP2: PCP momento A2

NPCP: PCP momento N

HGC1: GC momento H1

HGC2: GC momento H2

AGC1: GC momento A1

AGC2: GC momento A2

NGC: GC momento N

HIC1: IC momento H1

HIC2: IC momento H2

AIC1: IC momento A1

AIC2: IC momento A2
NIC: IC momento N
HRVS: RVS momento H1
HRVS2: RVS momento H2
ARVS1: RVS momento A1
ARVS2: RVS momento A2
NRVS: RVS momento N
HIRVS1: IRVS momento H1
HIRVS2: IRVS momento H2
AIRVS1: IRVS momento A1
AIRVS2: IRVS momento A2
NIRVS: IRVS momento N
HRVP1: RVP momento H1
HRVP2: RVP momento H2
ARVP1: RVP momento A1
ARVP2: RVP momento A2
NRVP: RVP momento N
HVS1: VS momento H1
HVS2: VS momento H2
AVS1: VS momento A1
AVS2: VS momento A2
NVS: VS momento N
HIVS1: IVS momento H1
HIVS2: IVS momento H2
AIVS1: IVS momento A1
AIVS2: IVS momento A2
NIVS: IVS momento N
HSVO1: SVO momento H1
HSVO2: SVO momento H2
ASVO1: SVO momento A1
ASVO2: SVO momento A2
NSVO: SVO momento N
HAIL6: IL-6 muestra A
HAIL2r: sIL-2r muestra A
HATNF: TNF- α muestra A
HAIL1B: IL-1 β muestra A
HVCIL6: IL-6 muestra VC1
HVCIL2r: sIL-2r muestra VC1

HVCTNF: TNF- α muestra VC1
HVCIL1B: IL-1 β muestra VC1
AAIL6: IL-6 muestra B
AAIL2r: sIL-2r muestra B
AATNF: TNF- α muestra B
AAIL1B: IL-1 β muestra B
AVPIL6: IL-6 muestra VP1
AVPIL2r: sIL-2r muestra VP1
AVPTNF: TNF- α muestra VP1
AVPIL1B: IL-1 β muestra VP1
AVCIL6: IL-6 muestra VC2
AVCIL2r: sIL-2r muestra VC2
AVCTNF: TNF- α muestra VC2
AVCIL1B: IL-1 β muestra VC2
NAIL6: IL-6 muestra C
NAIL2r: sIL-2r muestra C
NATNF: TNF- α muestra C
NAIL1B: IL-1 β muestra C
NVPIL6: IL-6 muestra VP2
NVPIL2r: sIL-2r muestra VP2
NVPTNF: TNF- α muestra VP2
NVPIL1B: IL-1 β muestra VP2
NVC1IL6: IL-6 muestra VC3
NVC1IL2r: sIL-2r muestra VC3
NVC1TNF: TNF- α muestra VC3
NVC1IL1B: IL-1 β muestra VC3
NVC2 IL6: IL-6 muestra VC4
NVC2IL2r: sIL-2r muestra VC4
NVC2TNF: TNF- α muestra VC4
NVC2IL1B: IL-1 β muestra VC4
DURTOTAL: Duración total de la intervención
ISQ TOTAL: El tiempo de isquemia total del injerto
ISQ FRIA: Tiempo de isquemia fría del injerto
ISQ CALIENTE: Tiempo de isquemia caliente del injerto
SANGRE: Sangre
PLAQUETAS: Plaquetas
PFC: Plasma Fresco Congelado
CRIOPRECIP: Crioprecipitados

FRIBRINÓGENO: Fibrinógeno
GRADO PRESER: Grado de Preservación del injerto
DUREA1: UREA momento H1
DUREA2: UREA momento H2
AUREA1: UREA momento A1
AUREA2: UREA momento A2
NUREA1 :UREA momento N1
NUREA2: UREA momento N2
DLACTATO1: LACTATO momento H1
DLACTATO2: LACTATO momento H1
ALACTATO1: LACTATO momento A1
ALACTATO2: LACTATO momento A2
NLACTATO1: LACTATO momento N1
NLACTATO2: LACTATO momento N2
DGLUCO1: GLUCOSA momento H1
DGLUCO2: GLUCOSA momento H2
AGLUCO1: GLUCOSA momento A1
AGLUCO2: GLUCOSA momento A2
NGLUCO1: GLUCOSA momento N1
NGLUCO2: GLUCOSA momento N2
DPROT1:PROTEINAS momento H1
DPROT2: PROTEINAS momento H2
APROT1: PROTEINAS momento A1
APROT2: PROTEINAS momento A2
NPROT1: PROTEINAS momento N1
NPROT2: PROTEINAS momento N2
DMG1:MAGNESIO momento H1
DMG2: MAGNESIO momento H2
AMG1: MAGNESIO momento A1
AMG2: MAGNESIO momento A2
NMG1: MAGNESIO momento N1
NMG2: MAGNESIO momento N2
NNH1: AMONIO momento H1
NNH2: AMONIO momento H2
ANH1: AMONIO momento A1
ANH2: AMONIO momento A2
NNH1: AMONIO momento N1
NNH2. AMONIO momento N2

NCREAT1:CREATININA momento H1
NCREAT2: CREATININA momento H2
ACREAT1: CREATININA momento A1
ACREAT2: CREATININA momento A2
NNCREAT1: CREATININA momento N1
NNCREAT2: CREATININA momento N2