



**Universidad del  
Rosario**

**ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME  
POSTREPERFUSIÓN EN PACIENTE ADULTO CON TRASPLANTE HEPÁTICO  
DE DONANTE CADAVERÍCO. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**Autor**

**Diana Paola Estupiñan Gualdrón**

**Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de Especialista en Anestesiología**

**Tutores: Laura Fernanda Cañaverall Londoño**

**German Andrés Franco Grüntorad**

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

**Especialización en**

**Universidad del Rosario**

**Bogotá- Colombia**

**2020**

## **Identificación del proyecto**

Institución académica: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Dependencia: Departamento de Anestesia – Fundación Cardioinfantil

Título de la investigación: Estrategias de Prevención y Tratamiento del Síndrome Postreperusión en paciente adulto con Trasplante Hepático de Donante Cadavérico.  
Revisión sistemática.

Instituciones participantes: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Tipo de investigación: Revisión sistemática de la literatura.

Investigador principal: Diana Paola Estupiñan Gualdrón

Asesor clínico o temático: Laura Fernanda Cañaveral Londoño, German Andrés Franco  
Grüntorad

Asesor metodológico: Daniel Alejandro Buitrago Medina.

## Contenido

<b>1. Introducción</b>	9
1.1 <i>Planteamiento del problema</i>	9
1.2 <i>Justificación</i>	10
<b>2. Marco Teórico</b>	12
<b>3. Pregunta de investigación</b>	16
<b>4. Objetivos</b>	16
4.1 <i>Objetivo general</i>	16
4.2 <i>Objetivos específicos</i>	16
<b>5. Formulación de hipótesis</b>	17
<b>6. Metodología</b>	17
6.1 <i>Tipo y diseño de estudio</i>	17
6.2 <i>Protocolo y registro</i>	17
6.3 <i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	17
6.4 <i>Fuentes de Información</i>	18
6.5 <i>Estrategia de búsqueda</i>	18
6.6 <i>Manejo de los estudios</i>	19
6.7 <i>Definición y operacionalización de variables</i>	20
6.7.1 <i>Definiciones:</i>	20
6.7.2 <i>Operacionalización de variables</i>	22

6.8	<i>Proceso de selección de los estudios</i>	25
6.9	<i>Recopilación de los datos</i>	25
6.10	<i>Resultados y priorización</i>	26
6.11	<i>Síntesis de los resultados</i>	26
6.12	<i>Alcances y límites de la investigación</i>	27
<b>7.</b>	<b>Resultados</b>	27
7.1	<i>Técnicas de preservación</i>	4
7.2	<i>Técnicas de tratamiento</i>	7
<b>8.</b>	<b>Discusión</b>	8
<b>9.</b>	<b>Conclusiones</b>	11
<b>10.</b>	<b>Referencias</b>	12

## Lista de tablas

Tabla 1 Metodología PICO.....	18
Tabla 2 Evaluación de los ensayos clínicos mediante la escala CONSORT.....	28
Tabla 3 Nivel de sesgos de los ensayos clínicos incluidos ..	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 4 Evaluación del metanálisis mediante la herramienta PRISMA	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 5 Características de los estudios .....	31
Tabla 6 Intervención, niveles de transaminasas y otras características	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>

## Lista de figuras

Figura 1 Flujograma de selección de los estudios .....	27
Figura 2 Evaluación del sesgo de publicación.....	1
Figura 3 Forest plot del SPR en los estudios elegidos.....	4

## **Resumen**

### Introducción

El trasplante hepático es la única opción frente a la pérdida definitiva de la funcionalidad metabólica del hígado ocasionada por diversas causas. Con su realización surge un nuevo escenario, el de la supervivencia y la mejoría de calidad de vida, para el paciente afectado. Una de las técnicas para obtener un órgano apto para trasplante incluye el órgano de un donante cadavérico. El procedimiento quirúrgico cursa con una incidencia variable del síndrome de reperfusión, que consiste en un conjunto de cambios hemodinámicos y metabólicos que ocurren en la transición de la fase anhepática a la neohepática, se cree que la lesión por isquemia-reperfusión, que es la lesión celular de un órgano trasplantado en respuesta a una isquemia prolongada, juega un papel importante en el síndrome postreperfusión.

### Objetivo

Dado lo anterior se sintetizó la información concerniente a las actuales estrategias de prevención y tratamiento del síndrome postreperfusión en paciente con trasplante hepático de donante cadavérico.

### Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura a partir de estudios que traten las actuales estrategias de prevención y tratamiento del síndrome postreperfusión en paciente con trasplante hepático de donante cadavérico, mediante el planteamiento de la pregunta de la investigación y la definición del desenlace primario, la definición de las fuentes de información, selección de los artículos en las bases de datos, mediante la lectura del título y abstract y posterior tamizaje, análisis de la información obtenida en los estudios, extracción de la información, y presentación de los resultados obtenidos.

### Resultados

La máquina de perfusión, manitol, ácido  $\alpha$ -linoleico y N-acetilcisteína se utilizan actualmente como forma de prevención del síndrome posperfusión, en cuanto al tratamiento el uso de tacrolimus no generó resultados estadísticamente significativos, se encontraron otros

tratamientos habitualmente utilizados en estudios con baja heterogeneidad y no elegible para una revisión sistemática.

Abstract:

## Introduction

Liver transplantation is the only option against the definitive loss of metabolic function of the liver caused by various causes. With the implementation, of this process, a new scenario appears, such as the survival and improvement of quality of life, for the affected patient. One of the techniques for obtaining an organ suitable for transplantation includes an organ from a deceased donor. The surgical procedure has a variable incidence of reperfusion syndrome, which consists of a set of hemodynamic and metabolic changes that occur in the transition from the anhepatic to the neohepatic phase, it is believed that the ischemia-reperfusion injury, which is the lesion Cellular tissue from a transplanted organ in response to prolonged ischemia plays an important role in post-perfusion syndrome.

## Objective

Therefore, the information regarding current prevention and treatment strategies for post-perfusion syndrome in a deceased donor liver transplant patient was synthesized.

## Methodology

Systematic literature review, taking into account aspects such as title, abstract and the data processing and methodology used by authors, based on studies that address current strategies for the prevention and treatment of post-perfusion syndrome in patients with liver transplantation from a deceased donor, by posing the research question and defining the primary outcome , the definition of the sources of information, selection of the articles in the databases, Taking into account aspects such as title, abstract and the data processing , methodology used by authors, and the results of each study, analysis of the information obtained in the studies, extraction of the information, and presentation of the results obtained.

## Results

The perfusion machine, mannitol,  $\alpha$ -linoleic acid and N-acetylcysteine are currently used as a form of prevention of post-perfusion syndrome, in terms of treatment the use of tacrolimus

did not generate statistically significant results, other treatments usually used studies were found with low heterogeneity, and not eligible for systematic review.

## **1. Introducción**

### *1.1 Planteamiento del problema*

En el mundo cada 13 minutos se incluye un candidato en la lista de espera para pacientes que requieren un trasplante de órgano, y cada 17 minutos fallece una persona en espera del mismo (1). En los Estados Unidos, la supervivencia en los pacientes trasplantados se ha registrado en un 87% al primer año, 79% tres años y 73% cinco años posterior al trasplante (2). La diferencia entre el número de potenciales receptores y donantes es crítica: el bajo número de donantes en comparación con el gran número de pacientes que requieren un órgano es decisivo para la evolución de este procedimiento. (1).

Una de las complicaciones más graves en el trasplante hepático es el síndrome postreperfusión (SPR), entendido como el descenso mayor al 30% en la presión arterial media del paciente en el lapso de un minuto, y ocurrida durante los primeros cinco minutos que siguen a la revascularización del injerto hepático, comparada con la presión arterial media registrada con anterioridad. La incidencia de SPR se ha documentado entre un 29% y un 55% dependiendo del tipo de publicación, la fecha y la técnica utilizada en el trasplante. Las complicaciones más importantes asociadas al SPR son la disfunción y la pérdida del injerto (4–6).

El fenómeno fisiopatológico que explica el SPR es la lesión por isquemia – reperfusión, que puede ocurrir en tres situaciones clínicas: la primera; resección hepática mayor, en la que se emplea la maniobra de Pringle, que disminuye el flujo sanguíneo hepático de manera

temporal y casi por completo (7); la segunda, el trasplante de hígado con injertos mantenidos en temperaturas de conservación no constantes entre 1°C y 4°C (8); y por último, en situaciones clínicas donde se presenta hipoxia sistémica, casi siempre por bajo gasto cardiaco (9,10).

El descenso en la presión arterial media del paciente es indicador y promotor de una lesión generada por la reperfusión de los órganos afectados, lo cual provoca un funcionamiento deficiente del injerto (3). En la mayoría de los casos, el daño celular del parénquima hipóxico se incrementa en el momento en el que se restaura la perfusión tisular con la consecuente oxigenación, estableciendo así el concepto de que las lesiones presentes en el periodo de la reperfusión se originan en el periodo isquémico (11). Algunas publicaciones demuestran que un hígado que cursa con un proceso de reperfusión posterior a una isquemia leve, no presenta señales observables de daño, a partir de lo cual se interpreta que la reperfusión por sí misma no es severamente nociva. (12).

En el hígado previamente isquémico la reperfusión produce una cascada inflamatoria mediada por factores plaquetarios, leucocitarios y endoteliales que se conjugan para generar lesión celular (13). Con respecto a la prevención de la isquemia, se han implementado algunas estrategias con respuestas alentadoras; sin embargo, no se dispone todavía de evidencia científica sólida que permita diseñar protocolos de manejo (14). Una de las alternativas que ha demostrado efectividad en la reducción del impacto clínico del SPR es el preacondicionamiento isquémico. Su efectividad específica está aún por esclarecer, debido a la falta de estudios clínicos lo suficientemente grandes. De la misma manera, la investigación científica espera, en un futuro cercano, demostrar la efectividad y tolerancia de los injertos esteatósicos (14).

## *1.2 Justificación*

El trasplante es la alternativa terapéutica por excelencia en casos de enfermedad hepática severa en escenarios clínicos en los cuales se han agotado todas las posibilidades de tratamiento, así como también en situaciones en las que la supervivencia esperada de los enfermos a un año es inferior al estándar. En este sentido, el trasplante es la mejor alternativa terapéutica en pacientes con enfermedad terminal (20).

Al hablar de SPR, se habla de patrón característico de cambios hemodinámicos que pueden ocurrir en la fase de reperfusión, los mecanismos fisiopatológicos de este son complejos. La repentina afluencia de frío, sangre hiperpotasémica y ácida en la sistémica circulación, aire o embolización trombótica, y la liberación de sustancias vasoactivas del hígado injertado se proponen como contribuyentes de este, sin embargo, el proceso exacto sigue siendo controvertido(1). La incidencia de PRS varía en gran medida entre los estudios considerados, desde el 12% al 77%(1-4). Esta variabilidad podría ser el resultado de diferencias en la población de pacientes y del pretratamiento estándar en cada centro de trasplante. Se han propuesto una serie de estrategias para prevenir la aparición del síndrome o reducir sus efectos hemodinámicos y sistémicos, y podrían mejorar los resultados; sin embargo, hasta la fecha, ninguna de ellas está fuertemente respaldada por evidencia(4).

La técnica quirúrgica del trasplante hepático ha evolucionado de significativamente, de manera que hoy en día es considerado prácticamente un procedimiento rutinario en el escenario clínico. Sin embargo, la lesión por isquemia-reperfusión es un inconveniente que, aunque propio del proceso quirúrgico, representa una complicación temida y de difícil modulación (17).

La isquemia por reperfusión es uno de los factores de riesgo asociados al SPR con más evidencia en la literatura (4), el daño del parénquima hepático donante se produce por la reperfusión orgánica posterior al tiempo de isquemia, que depende fundamentalmente de las condiciones clínicas del donante. Las implicaciones más importantes de dicho daño radican en el alto riesgo de disfunción o fallo primario del injerto, lo que pone en riesgo la estabilidad

clínica y la vida del receptor (22–24). Adicionalmente, el daño apresura reacciones inmunespecíficas de los aloantígenos, lo que constituye un factor de riesgo adicional para la degeneración y la pérdida de la viabilidad del hígado trasplantado (25).

Actualmente no existe una terapia unificada para la prevención o el tratamiento del daño del órgano donante, pero gracias a los resultados obtenidos en modelos experimentales, se ha podido establecer que la implementación de estrategias terapéuticas enfocadas en la protección del daño del parénquima donante, ofrecen un potencial alentador para diseñar algoritmos de tratamiento en un futuro cercano (11).

Como conclusión, es necesario sintetizar la evidencia clínica disponible con respecto a las estrategias de prevención y tratamiento del síndrome postreperfusión en pacientes con trasplante hepático de donante cadavérico, para determinar su implementación como estándar de manejo, con el fin de mejorar las tasas de supervivencia del injerto, y de los pacientes receptores.

## **2. Marco Teórico**

La falla hepática crónica causada por hepatitis C es la indicación más frecuente en el mundo para trasplante hepático (7). Adicionalmente, alrededor del 30% de la población general en países occidentales padece de esteatosis hepática, otra de las causas principales de enfermedad hepática crónica con indicación de trasplante en el mundo (8,9). El trasplante hepático es el tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad hepática en fase terminal, usualmente se trata de pacientes con cambios hemodinámicos crónicos asociados a su enfermedad.

De manera independiente de la causa de la falla hepática, el trasplante ofrece una supervivencia global mayor del 90% a un año (5). La condición clínica de estos pacientes

representa grandes retos de manejo para el equipo multidisciplinario que los atiende en el periodo perioperatorio (10,11), siendo la lesión por reperfusión es uno de los factores de riesgo implicados en el aumento de morbilidad y mortalidad en la cirugía de trasplante de hepático (18).

El SPR inicialmente descrito en 1987, se consideraba como un colapso cardiovascular severo posterior a la reperfusión del hígado recién trasplantado; caracterizado por disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS), frecuencia cardiaca (FC) y presión arterial media (PAM) con una subsecuente elevación de las presiones de llenado pulmonar según Aggarwal et al (5). Seis años después, se incluyó dentro del concepto de SPR a la disminución de la PAM durante la fase anhepática  $>30\%$  en el receptor versus la PAM previa a la reperfusión, con duración  $\geq 1$  minuto, dentro de los 5 minutos postreperfusión (6). Posteriormente amplió esta definición introduciendo una clasificación de PRS en leve y grave: el SPR leve se define por una disminución de la PAM y / o FC que no alcanza el 30% del valor inicial, con una duración menor a 5 min, y responde a una dosis en bolo intravenoso de cloruro de calcio (1 g) y / o epinefrina ( $\leq 100$  mcg) sin la necesidad de iniciar una infusión continua de vasopresores; y el SPR severo, se define por una mayor inestabilidad hemodinámica, una caída en PAM / FC superior al 30% de la línea de base, asistolia o arritmias hemodinámicamente significativas; o la necesidad de iniciar la infusión de vasopresores durante el intraoperatorio y continuar durante el postoperatorio.

En 2014 Fukazawa et al (7), considerando una gran población de estudio, dieron una descripción temporal del fenómeno, dividiendo la recuperación hemodinámica post reperfusión en tres fases, la fase 1 que va desde la reperfusión de la vena porta hasta 5 min después de la reperfusión de la vena porta; la fase 2, 5 min después de la reperfusión de la vena porta hasta la reperfusión de la arteria hepática y la fase 3, desde la reperfusión de la arteria hepática hasta 240 min después de la reperfusión de la vena porta. Durante la fase 1, se observa una hipotensión abrupta, a menudo se utilizan vasopresores y carga de volumen. La fase 2 se caracteriza por una disminución progresiva de PAM hasta que se completa la

reperfusión de la arteria hepática. Finalmente, durante la Fase 3 se observa una recuperación hemodinámica sostenida (4,7).

La isquemia prolongada del órgano donado genera una reducción severa de la oxigenación tisular, lo que da como resultado el agotamiento del trifosfato de adenosina tisular (ATP), y posteriormente la activación del metabolismo anaerobio, durante el cual las células no son capaces de mantener sus funciones completas; por lo que después de periodos variables de tiempo, ocurre la muerte celular (8,18).

La restauración del flujo sanguíneo es necesaria para restablecer la función celular, de manera paradójica, la reperfusión inicia una cascada inflamatoria compleja que causa una lesión celular adicional, e incluso en algunos casos, más severa, después de una isquemia prolongada. El daño inicial es producido por especies reactivas de oxígeno (ROS) que causan una lesión directa de las membranas, las mitocondrias y otras estructuras celulares. Por otro lado, se liberan péptidos mediadores de la inflamación que conducen a cambios microvasculares e inicio de secuencias de muerte celular por apoptosis y necrosis (8,16,18). A pesar de esto, no todas las vías metabólicas activadas son nocivas; algunas se han descrito como adaptativas, y permiten a las células amortiguar el daño generado por la reperfusión.

Clásicamente, se han descrito dos fases de lesión hepática: una fase temprana, que ocurre en las primeras 6 horas posteriores al reinicio de la irrigación sanguínea del injerto, y una tardía, que ocurre más allá de las primeras 12 horas de la reperfusión. En la práctica, esta es una distinción académica y no clínica, debido a que la lesión hepática se produce de manera continua durante la reperfusión, donde las vías se activan en diferentes momentos que a menudo se superponen (18).

Restaurar rápidamente el suministro de sangre del hígado isquémico es crucial para evitar o, en lo posible, amortiguar la severidad de la lesión. Para ese fin, se han determinado tres

etapas fundamentales en el procedimiento quirúrgico: Perfusión, isquemia y reperfusión. El preconditionamiento y poscondicionamiento isquémicos, y la perfusión mecánica, son algunas de las estrategias que se han empleado para atenuar el daño inducido por la reperfusión (8,19).

No existe un protocolo estándar reconocido para el tratamiento del síndrome postreperfusión, a pesar de lo cual hay algunas estrategias que los grupos más importantes de trasplante hepático del mundo aplican de manera similar. Si la alteración hemodinámica es lo suficientemente grave, inicialmente se prefiere la administración de norepinefrina, en bolos o en infusión, de acuerdo a la evolución. Sin embargo, altas dosis de vasopresores pueden causar complicaciones isquémicas graves tales como la disfunción del injerto, insuficiencia renal postoperatoria e incluso, la muerte.

Los pacientes con enfermedad hepática en fase terminal tienen un déficit relativo de vasopresina. Por esta razón los bolos de 3 unidades internacionales y la infusión continua de la misma a dosis de 3 U/h durante 20 minutos, se han utilizado con frecuencia para aumentar la resistencia vascular sistémica y la presión arterial media. Para pacientes con vasoplejía refractaria a la vasopresina y la terapia con catecolaminas, se recomienda el uso de azul de metileno a dosis de 1,5 mg/kg en bolo. Por otro lado, el azul de metileno también se ha administrado profilácticamente, antes de la reperfusión del hígado injertado, para atenuar los cambios hemodinámicos asociados a la misma. Se han sugerido como mecanismos de acción, un efecto inotrópico positivo y el aumento de la presión arterial media (16).

Los mecanismos fisiopatológicos de lesión de isquemia – reperfusión (LIR) están constantemente en revisión, gracias a los avances en investigación (17,18) por ejemplo, hoy se sabe que existe una interacción compleja entre mediadores celulares, especies reactivas de oxígeno, el sistema del complemento, citoquinas, factores de transcripción, óxido nítrico sintasa y hemooxigenasa(18), que activan y retroalimentan vías inflamatorias complejas que interactúan de maneras que, en parte, aún desconocemos.

Como conclusión, esta investigación, permitirán generar un impacto positivo en el desenlace de los pacientes llevados a trasplante hepático de donante cadavérico, a través del uso de estrategias de manejo y prevención de síndrome postreperusión, basadas en la mejor evidencia disponible en la literatura hasta el momento.

### **3. Pregunta de investigación**

“¿Cuál es la efectividad en términos de evolución clínica y sobrevivencia del injerto, de las estrategias de prevención y tratamiento del síndrome postreperusión en pacientes adultos receptores de trasplante hepático con donante cadavérico?”

### **4. Objetivos**

#### *4.1 Objetivo general*

Sintetizar la información científica concerniente a las estrategias de prevención y tratamiento del síndrome postreperusión en pacientes adultos con trasplante hepático de donante cadavérico.

#### *4.2 Objetivos específicos*

1. Establecer los factores de riesgo asociados al desarrollo de síndrome postreperusión en paciente con trasplante hepático de donante cadavérico.
2. Identificar las estrategias que se emplean en la actualidad para la prevención del síndrome postreperusión en paciente con trasplante hepático de donante cadavérico.

3. Determinar la efectividad de las estrategias que se emplean en la actualidad para el tratamiento del síndrome postreperusión en paciente con trasplante hepático de donante cadavérico.
4. Presentar de manera consolidada la mejor evidencia científica disponible con respecto a las estrategias de prevención y tratamiento del síndrome postreperusión en paciente receptor de trasplante hepático de donante cadavérico.

## **5. Formulación de hipótesis**

Por tratarse de una revisión sistemática de la literatura, no cuenta con hipótesis de estudio.

## **6. Metodología**

### *6.1 Tipo y diseño de estudio*

Revisión sistemática de la literatura.

### *6.2 Protocolo y registro*

- 7 Este estudio se ciñe a los lineamientos del modelo PRISMA-P 2015, y quedará registrado y disponible en la Biblioteca de la Universidad del Rosario, adicionalmente es registrado en la plataforma PROSPERO con el número CRD42021237979.

### *7.1 Criterios de inclusión y exclusión*

#### *7.1.1 Criterios de inclusión:*

#### *7.1.2 Criterios de exclusión:*

- a) Estudios sobre síndrome postreperusión en paciente con trasplante hepático de donante vivo.
- b) Estudios sobre síndrome postreperusión en paciente menor de edad con trasplante hepático de donante cadavérico.

## 7.2 Fuentes de Información

A partir del formato de la pregunta PICO, la búsqueda de información se efectuó en las diferentes bases de datos, utilizando términos MeSH para lograr la ubicación precisa de los artículos de interés, resultando de la siguiente forma: (P-Población, problema: Adult, Liver Transplantation, I-Intervención: Therapeutics, C-Comparador: Reperfusion Injury, O-Resultado: Clinical Evolution, Graft Survival), y se aplicó en las bases de datos PubMed/Medline, EMBASE, BVS, Lilacs y Cochrane, así como también se indagó en la literatura gris en portales tales como: Google Academics, ProQuest, Institut de l'Information Scientifique et Technique, British Library Document Supply Centre y Teseo.

Tabla 1 Metodología PICO

Sigla	Termino MeSH
P	Adult, Liver Transplantation
I	Therapeutics
C	Reperfusion Injury
O	Clinical Evolution, Graft Survival

## 7.3 Estrategia de búsqueda

El protocolo de búsqueda se inició a partir de los términos MeSH quedando estructurado como se describe a continuación.

Para la base de datos PubMed la redacción queda de la siguiente forma: (("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields] OR "adults"[All Fields] OR "adult s"[All Fields] OR ("liver transplantation"[MeSH Terms] OR ("liver"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "liver transplantation"[All Fields])) AND ("therapeutical"[All Fields] OR "therapeutically"[All Fields] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapeutic"[All Fields]) AND ("reperfusion injury"[MeSH Terms] OR ("reperfusion"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR

"reperfusion injury"[All Fields]) AND (("ambulatory care facilities"[MeSH Terms] OR ("ambulatory"[All Fields] AND "care"[All Fields] AND "facilities"[All Fields]) OR "ambulatory care facilities"[All Fields] OR "clinic"[All Fields] OR "clinic s"[All Fields] OR "clinical"[All Fields] OR "clinically"[All Fields] OR "clinicals"[All Fields] OR "clinics"[All Fields]) AND ("biological evolution"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "evolution"[All Fields]) OR "biological evolution"[All Fields] OR "evolution"[All Fields] OR "evolution s"[All Fields] OR "evolutional"[All Fields] OR "evolutions"[All Fields] OR "evolutive"[All Fields] OR "evolutivity"[All Fields]))) OR ("graft survival"[MeSH Terms] OR ("graft"[All Fields] AND "survival"[All Fields]) OR "graft survival"[All Fields]).

Para la base de datos BVS la redacción queda de la siguiente forma: (tw:(trasplante hepatico)) AND (tw:(tratamiento)) AND (tw:(reperfusion)) AND (tw:(sobrevida)).

Para la base de datos Lilacs la redacción queda de la siguiente forma:

(tw:(trasplante hepatico)) OR (tw:(adulto)) AND (tw:(tratamiento)) AND (tw:(reperfusion)) AND (tw:(sobrevida)).

Para la base de datos EMBASE la redacción queda de la siguiente forma: 'adult'/exp OR ('liver trasplantation'/exp OR 'trasplantation' OR 'liver') AND ('therapeutics'/exp OR 'therapeutic') AND 'reperfusion injury'/exp OR ('reperfusion injuries') AND 'clinical evolution /exp OR ('graft survival') AND ('controlled study'/exp OR 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'case control study'/exp OR 'case report'/exp).

Para la base de datos Cochrane la redacción queda de la siguiente forma: "reperfusion injury" in Title Abstract Keyword AND "therapeutic" in Title Abstract Keyword AND "graft function" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched).

#### *7.4 Manejo de los estudios*

Los estudios elegidos se registrarán en una tabla de Excel que contuvo las variables a estudiar para cada estudio, las cuales se presentan en el siguiente ítem. Esta actividad estuvo a cargo

de la investigadora principal y los resultados se disgregaron y presentaron de acuerdo con el tema a mostrar.

## *7.5 Definición y operacionalización de variables*

### *7.5.1 Definiciones:*

Estrategias de prevención del síndrome postreperusión en paciente con trasplante hepático de donante cadavérico: procedimientos enfocados en la preservación del órgano donante de índole preventivo.

Estrategias de tratamiento del síndrome postreperusión en paciente con trasplante hepático de donante cadavérico: procedimientos enfocados en la preservación del órgano donante de índole terapéutico.

Edad: Tiempo de vida de los pacientes en el momento del trasplante.

Peso: Grado de fuerza de la gravedad sobre el cuerpo del paciente

Índice de masa corporal: Relación entre el peso y la talla

Escala de MELD: Grado de severidad de la enfermedad hepática crónica, resultante de la operación:

$MELD = 3.78[\ln \text{bilirrubina}(\text{mg/dL})] + 11.2[\ln \text{INR}] + 9.57[\ln \text{creatinina}(\text{mg/dL})] + 6.43$ , la cual determina la predicción de mortalidad a 3 meses en porcentaje

Tiempo de isquemia fría: comprende el período desde el pinzamiento de los vasos del donante y la infusión de la solución de conservación fría, y, por tanto, la pérdida del aporte sanguíneo al hígado, hasta el momento en que se inserta el injerto en la cavidad abdominal del receptor. Durante este período, el hígado se encuentra perfundido por solución de conservación y mantenido en condiciones hipotérmicas para minimizar el sufrimiento isquémico (8).

Tiempo de isquemia caliente: Isquemia durante la implantación, desde la extracción del órgano del hielo hasta la reperusión (9).

Incidencia de reperusión: Número de casos de reperusión respecto de trasplantes hepáticos de donante cadavérico realizados, expresada en porcentaje

Insuficiencia renal aguda: Aumento de la creatinina sérica en  $\geq 0,3$  mg / dL ( $\geq 26,5$  micromol / L) en 48 horas, o aumento de la creatinina sérica a  $\geq 1,5$  veces el valor inicial, o volumen de orina  $< 0,5$  ml / kg / hora durante seis horas (10).

Tiempo de estancia unidad de cuidado intensivo: Duración en días de la atención en la unidad de cuidado intensivo.

Dosis de vasopresor: Concentración de vasopresor utilizada en el tratamiento de la reperfusión

Sodio: Concentración sérica de sodio antes de la reperfusión.

Potasio: Concentración sérica del potasio antes de la reperfusión.

Magnesio: Concentración sérica del magnesio antes de la reperfusión.

Disfunción del injerto: Falla en la depuración del lactato

Depuración temprana del lactato =  $[(\text{Lactato inicial} - \text{Lactato a las 6 hrs}) / \text{Lactato inicial}] \times 100\%$  (11)

Síndrome postreperfusión: disminución de la PAM >30% dentro del periodo anhepático del receptor y/o FC,  $\geq 1$  minuto y <5 minutos después de la reperfusión, y que responde a una dosis de 1 gr de CaCl<sub>2</sub> (bolos) o vasopresor en bolos sin requerir infusión continua, arritmia significativa, asistolia, necesidad de inotropia intraoperatoria o fibrinólisis que requiere manejo.

Mortalidad: Deceso presentado en paciente con trasplante hepático de donante cadavérico a los 30 días expresado en porcentaje.

Estrategias de prevención del síndrome postreperfusión: Técnicas médicas aplicadas para prevenir la presentación del síndrome postreperfusión

- Máquina de perfusión
- Aprotinina
- Manitol
- *N-acetilcisteína*
- *Ácido  $\alpha$ -lipóico*

Estrategias de tratamiento del síndrome postreperfusión: Técnicas médicas aplicadas para tratar el síndrome postreperfusión

- Tacrolimus

Otros resultados

- Tiempo de isquemia fría
- Tiempo de isquemia caliente
- Escala MELD

### 7.5.2 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
<b>Número de pacientes (media)</b>	Total de casos referidos en los estudios	Independiente Categorica	1,2,3,...	Unidad
<b>Edad (media)</b>	Tiempo de vida de los pacientes en el momento del trasplante	Independiente Categorica	18,19,20,...	Años
<b>Peso (media)</b>	Grado de fuerza de la gravedad sobre el cuerpo del paciente	Independiente Categorica	40,41,42,...	Kilogramos
<b>Índice de masa corporal (media)</b>	Relación entre el peso y la talla	Independiente Categorica	18,19,20,...	Puntos
<b>Escala de MELD (media)</b>	Grado de severidad de la enfermedad hepática crónica	Dependiente Ordinal	$\geq 40 = 71.3\%$ $30-39 = 52.6\%$ $20-29 = 19.6\%$ $10-19 = 6.0\%$ $< 9 = 1.9\%$	Puntos
<b>Tiempo de isquemia fría (media)</b>	Duración de la isquemia fría durante el trasplante	Dependiente Continua	1,2,3,...	Minutos
<b>tiempo de isquemia caliente (media)</b>	Duración de la isquemia caliente durante el trasplante	Dependiente Continua	1,2,3,...	Minutos

<b>Incidencia de reperfusión</b>	Número de casos de reperfusión respecto de trasplantes hepáticos de donante cadavérico realizados, expresada en porcentaje	Dependiente Continua	1,2,3,...	Porcentaje
<b>Insuficiencia renal aguda</b>	Aumento de la creatinina sérica en $\geq 0,3$ mg / dL ( $\geq 26,5$ micromol / L) en 48 horas, o aumento de la creatinina sérica a $\geq 1,5$ veces el valor inicial, o volumen de orina $< 0,5$ ml / kg / hora durante seis horas	Independiente Nominal Dicotómica	0=No 1=Si	Nombre
<b>Tiempo de estancia unidad de cuidado intensivo (media)</b>	Duración en días de la atención en la unidad de cuidado intensivo	Independiente Categoría	1,2,3,...	Días
<b>Dosis de vasopresor (media)</b>	Concentración de vasopresor utilizada en el tratamiento de la reperfusión	Independiente Categoría	1,2,3,...	Bolos (mcg/dosis, mg/dosis)

<b>Sodio (media)</b>	Concentración sérica de sodio durante la reperfusión	Independiente Categórica	1,2,3,...	Meq/L
<b>Potasio (media)</b>	Concentración sérica del potasio durante la reperfusión	Independiente Categórica	1,2,3,...	Meq/L
<b>Magnesio (media)</b>	Concentración sérica del magnesio durante la reperfusión	Independiente Categórica	1,2,3,...	Meq/L
<b>Disfunción del injerto</b>	Falla en la depuración del lactato en el hígado	Independiente Nominal Dicotómica	0=No 1=Si	Nombre
<b>Estrategias de prevención del síndrome postreperfusión</b>	Técnicas Medicas aplicadas para prevenir la presentación del síndrome postreperfusión	Dependiente Categórica	Nominal	Nombre
<b>Estrategias de tratamiento del síndrome postreperfusión</b>	Técnicas Medicas aplicadas para tratar el síndrome postreperfusión	Dependiente Categórica	Nominal	Nombre
<b>Mortalidad (media)</b>	Deceso presentado en paciente con trasplante hepático de donante cadavérico y que	Independiente Nominal Dicotómica	0=No 1=Si	Porcentaje

	presenta reperfusión expresado en porcentaje			
--	-------------------------------------------------------	--	--	--

### *7.6 Proceso de selección de los estudios*

Una vez aplicados los algoritmos de búsqueda, se procederá a seleccionar los estudios a tamizar mediante el título y abstract aplicando los criterios de selección siendo revisados cada uno de ellos tanto por la investigadora principal y por los tutores de la investigación, de tal forma que se requerirá el aval de los tres para la selección del artículo. En caso de duda, se acudirá a un par para que intervenga en la diferencia y favorezca o no la inclusión. En esta etapa se procederá a eliminar los estudios repetidos en las bases de datos.

Posteriormente se acogieron los estudios seleccionados y se leerá cada uno en su totalidad, para ir descartando aquellos que no apliquen para la investigación de acuerdo con los criterios de selección y los objetivos planteados. La lectura la efectuará la investigadora principal y el tutor temático apoyará en el proceso de tamizaje.

En aquellos estudios que sean elegidos se aplicaran las escalas de validez interna, siendo definidos aquellos que finalmente quedaran incluidos en la investigación de acuerdo con el nivel que se haya definido para tal fin. Actividad que se realizará con orientación del tutor metodológico.

### *Recopilación de los datos*

Los datos se recopilaron y presentaron inicialmente en una tabla que muestra las características de los estudios teniendo en cuenta los autores, la zona geográfica del estudio, el número de pacientes intervenidos, el promedio de la edad, el tratamiento aplicado, las variables bioquímicas relevantes, los resultados referidos y la mortalidad.

En otra tabla se presenta el tratamiento, el comparador y las medidas de asociación o impacto.

### *7.7 Resultados y priorización*

Los resultados se enfocan inicialmente en las técnicas de prevención y tratamiento del síndrome postreperusión en trasplante hepático de donante cadavérico en paciente adulto. Dado que es el hígado el órgano en estudio, los biomarcadores de su funcionamiento (ALT y AST) se presentarán sus promedios como guía del funcionamiento del injerto. En este sentido, es necesario acoger el promedio de la Escala de MELD al definir ésta el grado de severidad de la enfermedad hepática crónica. Por tratarse de técnicas de preservación del injerto la técnica fría y caliente, los promedios de los tiempos aplicados en cada técnica. Los promedios de la estancia y mortalidad también se acogen como efectos del tratamiento.

La edad, peso y otras características clínicas también se abordarán.

### *7.8 Síntesis de los resultados*

La evaluación de los estudios de tipo observacional, se realizará mediante la escala STROBE. Las revisiones sistemáticas y metanálisis se evaluarán mediante el modelo de evaluación PRISMA. Para los ensayos clínicos aleatorizados se aplicará el modelo de evaluación CONSORT 2010.

Para cada escala se porcentuó el puntaje resultante de acuerdo con el número de ítems cumplidos sobre el número de total de ítems por cien, siendo definido para los estudios con un porcentaje inferior a 60% se consideraron de baja calidad, y los estudios con un porcentaje  $\geq 80\%$  se consideró de alta calidad, siendo de mediana calidad  $\geq 60\%$  y  $< 80\%$ . Para efectos de la investigación se acogerán estudios con mediana y alta calidad.

Para el análisis estadístico se utilizaron odds ratios (OR) para evaluar el resumen de los eventos para los datos dicotómicos con intervalo de confianza del 95%. También se emplearán la diferencia de medias estandarizada (DME) para comparar los datos continuos.

Para evaluar la heterogeneidad entre los estudios incluidos se acogieron los test Q de Cochran ( $\chi^2$ ) y el estadístico I<sup>2</sup>, definiendo que es significativo con un valor  $p < 0,10$  o con un I<sup>2</sup>  $> 50\%$ . En ausencia de heterogeneidad entre los estudios incluidos, se adoptó un modelo de efectos fijos para combinar estudios y agrupar el tamaño total del efecto. En caso contrario, se adoptó un modelo de efectos aleatorios.

El sesgo de publicación se definió por medio de la evaluación de cada tipo de sesgo registrado en una tabla y categorizado mediante puntuación. De la misma forma se acudió a la iniciativa Cochrane para establecer la tabla mediante el software RevMan 5.3.

Para la evaluación de la calidad de los ensayos incluidos abordando el riesgo de sesgo de estudios individuales según selección, rendimiento, detección, deserción, informes y otros sesgos, se utilizó la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de Cochrane.

### 7.9 Alcances y límites de la investigación

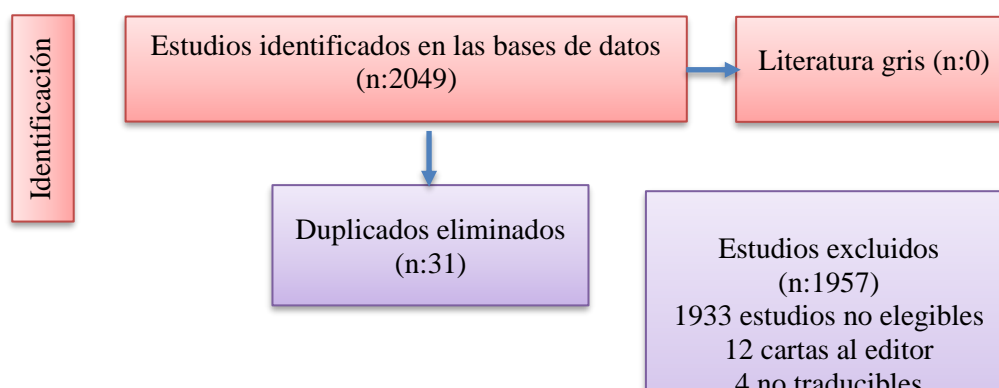
Mediante la realización del presente estudio, se logró obtener el conocimiento reciente sobre las actuales estrategias de prevención y tratamiento del síndrome postreperusión en paciente con trasplante hepático de donante cadavérico, las cuales permiten generar una visión en el lector sobre el actual manejo del síndrome postreperusión, favoreciendo esto la toma de decisiones en el tratamiento de este evento, cuya presencia aporta una connotación catastrófica en el futuro del paciente trasplantado.

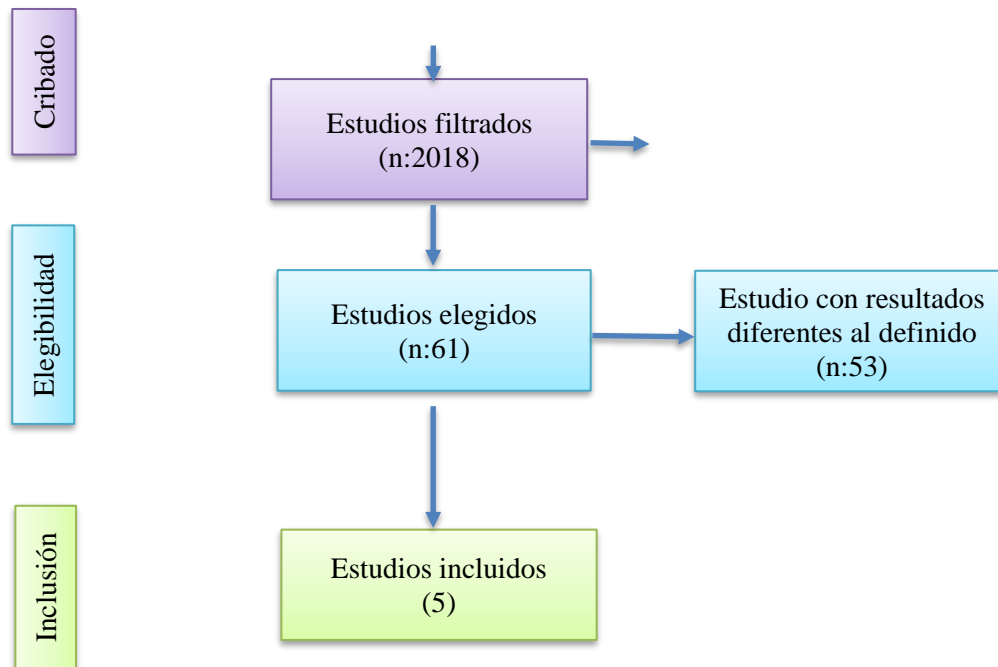
Las limitaciones están representadas por la barrera del acceso a artículos restringidos que pudieron ser útiles para el estudio.

## 7. Resultados

Un total de 2049 artículos fueron encontrados en las diferentes bases; siendo 2018 de PubMed/Medline, 24 de EMBASE, 3 de BVS, 3 de Lilacs y 1 Cochrane, de los cuales se eligieron finalmente ocho de ellos (figura 1).

Figura 1 Flujo de selección de los estudios





Elaboración de la autora

La escala CONSORT permitió definir que los ocho ensayos clínicos incluidos cumplieran los criterios de esta, encontrándose calificaciones entre 7.1/10.0 y 9.1/10.0 (tabla 3).

*Tabla 2 Evaluación de los ensayos clínicos mediante la escala CONSORT*

Tema	Subtema	Ítem	Pratschke et al, 2016	Aliakbarian et al, 2018	Sahmeddini, et al, 2014	Casciato et al, 2018
Título y resumen	1a	Identificación como ensayo aleatorizado en el título	1	NR	121	NR
	1b	Resumen estructurado del diseño del ensayo, métodos, resultados y conclusiones	1	432	121	1357
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y explicación de la justificación	2	432-433	121-122	1358
	2b	Objetivos o hipótesis específicas	2	433	121-122	1358
Diseño de prueba	3a	Descripción del diseño del ensayo	2-4	433-434	122	1358-1359
	3b	Cambios importantes en los métodos después del inicio del ensayo	2-4	433-434	122	1358-1359
Participantes	4a	Criterios de elegibilidad para los participantes	2	433	122	1358

	4b	Configuración y ubicaciones donde se recopilaron los datos	2	433	122	1358
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con los detalles suficientes para permitir la replicación, incluyendo cómo y cuándo se administraron realmente	2-4	433	122-123	1358-1359
Resultados	6a	Medidas de resultado primarias y secundarias predefinidas completamente definidas, incluyendo cómo y cuándo se evaluaron	4-6	433-434	123-124	1360-1363
	6b	Cualquier cambio en los resultados del ensayo después de que comenzó el juicio, con razones	4-6	433-434	123-124	1360-1363
Tamaño de la muestra	7a	Cómo se determinó el tamaño de la muestra		433	122	1358
	7b	Cuando proceda, la explicación de cualquier análisis provisional y las directrices de detención	4-6	NR	122	1358
Generación de secuencias	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	2	433	122	1358
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloqueo y tamaño de bloque)	2	433	122	NR
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria, describiendo los pasos que se han tomado para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	2	NR	122	NR
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién inscribió a los participantes y quién asignó a los participantes a las intervenciones	2	NR	NR	NR
Cegador	11a	Si se hace, quién fue cegado después de la asignación a las intervenciones (participantes, proveedores de atención médica, evaluadores de los resultados) y cómo	2	NR	NR	NR
	11b	Si procede, descripción de la similitud de las intervenciones	2	NR	NR	NR
Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar grupos para resultados primarios y secundarios	4	433	123	1360
	12b	Métodos para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	4	433	123	1360

Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que fueron asignados aleatoriamente, recibieron el tratamiento previsto y fueron analizados	3	NR	122	NR
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con razones	3	NR	122	NR
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de contratación y seguimiento	1	433	122	1358
	14b	Por qué el juicio terminó o se detuvo	1	433	122	1358
Datos de línea base	15	Una tabla que muestra las características demográficas y clínicas basales para cada grupo	5	434	123	1360
Números analizados	16	Para cada grupo, el número de participantes incluido en cada análisis y si el análisis fue por grupos asignados originales	5	434	123	1360-1365
Resultados y estimación	17a	Para cada resultado primario y secundario, los resultados de cada grupo y el tamaño del efecto estimado y su precisión (como el IC del 95%)	5	433-434	123-124	1360-1365
	17b	Para los resultados binarios, se recomienda la presentación de tamaños de efectos absolutos y relativos	5	433-434	123-125	1360-1365
Análisis auxiliares	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluidos análisis de subgrupos y análisis ajustados, distinguiendo	5	433-434	124	1360-1365
Daños	19	Todos los daños importantes o efectos no deseados en cada grupo	5	NR	NR	NR
Limitaciones	20	Limitaciones de ensayo, abordando fuentes de sesgo potencial, imprecisión y, si procede, multiplicidad de análisis	NR	435	NR	1366
Aplicabilidad de los resultados del ensayo	21	Generalización (validez externa, aplicabilidad) de los resultados del ensayo	6-10	433-435	123-125	1360-1366
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, equilibrar los beneficios y los daños, y considerar otras pruebas relevantes	6-10	434-435	123-125	1360-1366
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de prueba	NR	NR	NR	NR
Protocolo	24	Donde se puede acceder al protocolo de prueba completo, si está disponible	NR	432	121	1357

Financiación	25	Fuentes de financiación y otros apoyos (como el suministro de medicamentos), el papel de los financiadores	10	432	125	1367
Cumplimiento			9.1	7.1	8.2	7.1

NR=No referido

Elaboración de la autora

En dichos ensayos, se encontró un nivel de sesgos entre medio y bajo cuya evaluación se presentan en la tabla 3.

*Tabla 3 Nivel de sesgos de los ensayos clínicos incluidos*

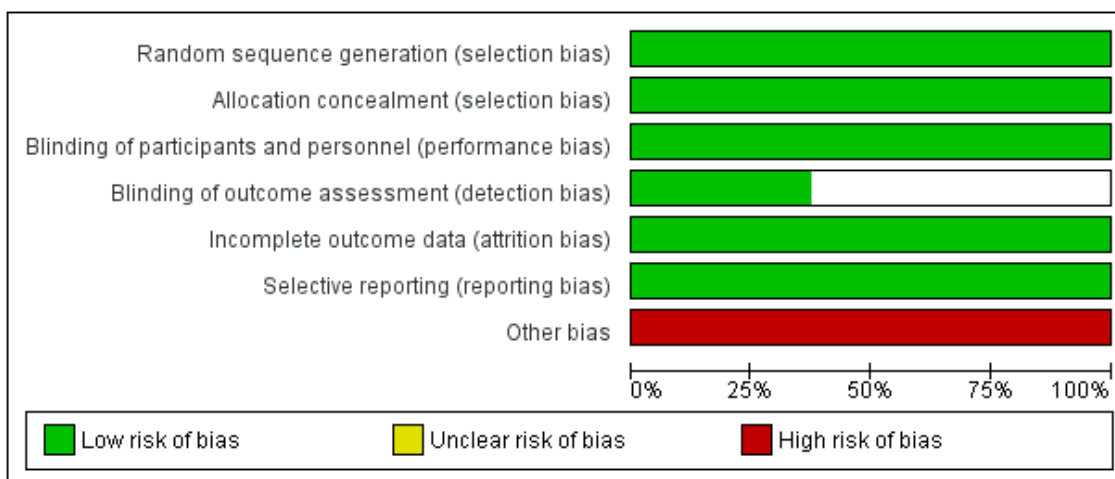
Dominio	Codominio	Pratschke et al, 2016	Aliakbarian et al, 2018	Sahmeddini, et al, 2014	Casciato et al, 2018
Sesgo de selección	Generación de la Secuencia	1	1	1	1
	Ocultamiento de la asignación	1	1	1	1
Sesgo de detección	Cegamiento de los participantes y del personal	1	1	1	1
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	1	⌘	⌘	⌘
Sesgo de desgaste	Datos de resultado completos	1	1	1	1
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	1	1	1	1
Otros sesgos	Otras fuentes de sesgo	0	0	0	0
Cumplimiento		8.5	7.1	7.1	7.1
Nivel del sesgo		Bajo	Medio	Medio	Medio

Convenciones: 1=Enunciado 0= No enunciado ⌘=No es claro NA=No Aplica  
 Nivel bajo=8.0-10.0 Nivel medio=-6.0-7.9 Nivel alto=0%-5.9.

Elaboración de la autora

Al efectuar la comparación de los sesgos de los artículos elegidos se aprecia la posibilidad de ser considerados dentro del estudio, lo cual se puede observar en la figura 2.

*Figura 2 Evaluación del sesgo de publicación*



Elaboración de la autora en el software RevMan 5.3

Para el metaanálisis seleccionado, se aplicó la herramienta de evaluación de revisiones sistemáticas y metaanálisis PRISMA (tabla 4).

*Tabla 4 Evaluación del metanálisis mediante la herramienta PRISMA*

Estudio	Jia et al, 2020
Título	1
Resumen estructurado	1
Justificación	2
Objetivos	2
Protocolo y registro	2
Criterios de elegibilidad	3
Fuentes de información	3
Búsqueda	3
Selección de los estudios	3
Proceso de recopilación de datos	3
Lista de datos	NR
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	9-10
Medidas de resumen	4-8
Síntesis de resultados	4
Riesgo de sesgos entre los estudios	NR
Análisis adicionales	4-8

Resumen de la evidencia	4-8
Limitaciones	10-11
Conclusiones	11
Financiación	11
Cumplimiento	9.0
Nivel de elegibilidad	Alto

Elegibilidad Nivel alto=8.0-10.0 Nivel medio=6.0-79.9 Nivel bajo=0-5.9 NR= No referido.  
Elaboración de la autora

Se eligieron cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (8-14), los cuales presentan diferentes técnicas en la prevención y tratamiento del síndrome postreperusión, razón por la cual cuentan con heterogeneidad en este sentido, dadas las características de cada técnica (tabla 6).

Los estudios seleccionados acogen un total de 339 pacientes con trasplante hepático ortotópico de donante cadavérico, con una edad aproximada de 52.8. El índice de masa corporal fue registrado en dos estudios arrojando un promedio de 26.85 (10,13) (tabla 5).

Sobre las indicaciones del trasplante, se reportó estado posthepatitis, cirrosis, carcinoma hepatocelular, cirrosis alcohólica, cirrosis biliar primaria y otras cirrosis (10,11,14) (tabla 5).

La escala de Meld presentó un índice aproximado de 18.5. El tiempo de isquemia fría se reportó en tres estudios con un promedio de 47.52 minutos (8,14,15), y en otros dos el tiempo de isquemia caliente fue de 71 (65-78) minutos (11), y de  $9.1 \pm 0.59$  (8) (tabla 5).

*Tabla 5 Características de los estudios*

<b>Autores/año</b>	<b>Región</b>	<b>Estudios</b>	<b>n Pacientes</b>	<b>Edad</b>	<b>IMC</b>	<b>MELD</b>	<b>Indicación del trasplante</b>	<b>Tiempo de isquemia fría</b>	<b>Tiempo isquemia caliente</b>
Pratschke et al, 2016	Alemania	ECA	11	56.7±21.3	26,6±4,7	13,3±4,9	NR	NR	NR
Jia et al, 2020	China	ECA	489	53,5 (20-72)	NR	16.25 (6-37)	NR	7.25 (1.1-16)	49.5 (2-78)

Sahmeddini et al, 2014	Iran	ECA	53	26.41±8.61	NR	NR	NR	53.98±1.98	9.1±0.59
Casciato et al, 2018	Argentina, Francia	ECA	40	60±9.4	NR	26 (24-29)	NR	NA	NA
	Iran	ECA	115	63.51	NR	21.49±4.98	NR	46.00±9.72	NA

ECA: Ensayo clínico aleatorizado, Met: Metanálisis, NA: No aplica, NR: No referido  
Elaboración de la autora

Con respecto a la intervención, se encontró que estas se realizaron enfocadas en una de los factores de riesgo del SPR, la isquemia por reperfusión, el uso de Tacrolimus se utilizó en un ensayos (11,13), la inhibición de serina proteasas en uno (12), el uso de manitol en uno (8), Acido  $\alpha$ -lipóico en uno (9), así como también N-acetilcisteína (15) (tabla 6).

El seguimiento de la función hepática en los estudios fue la elevación de los niveles de AST una vez trasplantado el hígado y diversos periodos posteriores(11–13,16–20). La mortalidad se dio a conocer en el 66.6% de los estudios, estando en un rango entre el 0% y 23.07% (11,13,16–19). Una investigación registró la presentación de insuficiencia renal aguda (50%) (16) (tabla 1).

Los niveles de AST iniciales en la etapa postrasplante se registraron entre 34 UI/L y 1129 UI/L, siendo significativa para dos estudios (13,20), mientras que los valores de ALT se registraron en cinco estudios entre 20 UI/L y 812 UI/L (11,13,18–20), siendo no significativos (tabla 6).

*Tabla 6 Intervención, niveles de transaminasas y otras características*

<b>Autores/año</b>	<b>Control</b>	<b>Mortalidad</b>	<b>Estancia</b>	<b>AST</b>	<b>p</b>	<b>ALT</b>	<b>p</b>	<b>SPR</b>
Pratschke et al, 2016	HTK	0%	UCI >7 (45,5%)	1196	0,011	812	0,207	9/11-10/13
Sahmeddini et al, 2014	Solución salina normal	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2/25-5/28
Casciato et al, 2018	Placebo	10%	NR	NR	NR	731±695	0.415	2/9-7/10
Aliakbarian et al, 2017	SW	2.6%	NR	NR	NR	NR	NR	18/57-30/58

Jia et al,2020	Preservación en frio	NR	NR	DE= -0.53 (-1.04,-0.02)	0.04	DE=-0.44 (-0.91,-0.02)	0,06	4/12
----------------	----------------------	----	----	-------------------------	------	------------------------	------	------

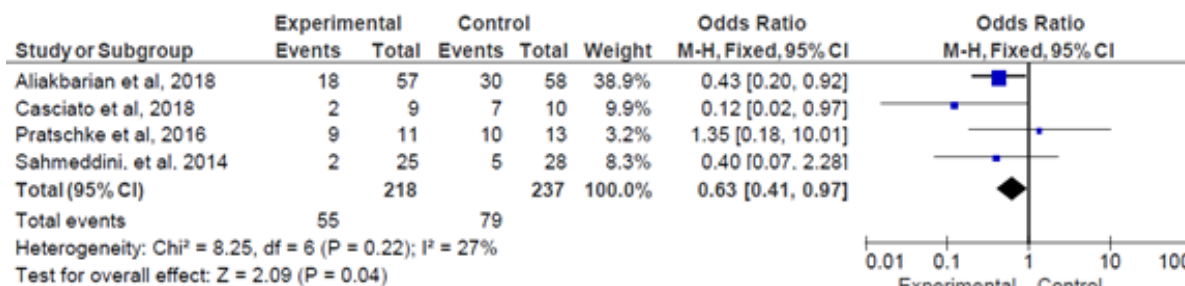
NR: No referido

Elaboración de la autora

### SPR

El SPR se consideró como la disminución de la PAM >30% posterior al periodo anhepático y/o FC,  $\geq 1$  minuto y <5 minutos después de la reperusión, y que responde a una dosis de 1 gr de CaCl<sub>2</sub> (bolus) o  $\leq 100$  mcg de adrenalina, sin requerir infusión continua, arritmia significativa, asistolia, necesidad de inotropia intraoperatoria. Al relacionar los casos con SPR encontrados en los ensayos clínicos; se aprecia que no se presenta heterogeneidad ( $I^2=27\%$ ,  $p=0.22$ ), el risk ratio no es representativo (OR:0.63; IC 95%:0.41-0.97), pero con efecto significativo en los grupos experimentales ( $Z:2.09$ ,  $p=0.04$ )(figura 5).

Figura 3 Forest plot del SPR en los estudios elegidos



Elaboración de la autora en el software RevMan 5.3

## 7.1 Técnicas de prevención

### 7.1.1 Máquina de perfusión

Jia et al (21) realizaron un metaanálisis que albergó 12 estudios enfocados en la preservación del injerto mediante máquina de perfusión y preservación en frio. La máquina de perfusión

utilizada en los diversos estudios debía proporcionar una circulación continua de metabolitos, sustratos y antioxidantes, supliendo los procesos fisiológicos orgánicos, favoreciendo la eliminación tanto de citocinas proinflamatorias, como de toxinas propias de hígado donante. En este sentido, estudios previos han permitido observar que esta técnica mejora de la función temprana del injerto, reduce el riesgo de función retardada, y mejora de la supervivencia del injerto en los trasplantes renales. Pero no se había incursionado con esta técnica con demasiada anterioridad en el trasplante hepático por la alta tasa metabólica hepática, el complejo sistema de perfusión hepático, poca practicidad y costos elevados. Sin embargo, se ha demostrado consistentemente que el uso de la máquina de perfusión disminuye la migración leucocitaria, la activación de moléculas de adhesión, los marcadores de oxidación y la expresión citoquímica proinflamatoria, mejora de la función temprana del injerto, reduce la tasa de complicaciones y mejora de la supervivencia a largo plazo tanto en modelos con animales, trasplantes renales (y hepáticos en años recientes) (20).

De los 12 estudios seleccionados, cuatro estudios informaron sobre SPR, en los cuales se encontró que la máquina de perfusión en los pacientes con trasplante hepático de donante cadavérico ortotópico, menor incidencia del SPR respecto del grupo de preservación en frío, aunque sin diferencia estadística significativa (efecto Odds Ratio=0.70; 95% IC=0.18–2.73;  $p=0.61$ ) (20).

### 7.1.2 *N-acetilcisteína*

Se ha evidenciado ampliamente que la N-acetilcisteína al restituir los niveles hepáticos de glutatión, promueve la mejoría hepática frente a la lesión hepática ocasionada por intoxicación grave con paracetamol desde hace más de cinco décadas (22), así como también que ha sido benéfica en casos de choque séptico con hepatopatía grave y disfunción hepática

(23,24) y ha sido considerada en el trasplante hepático (25,26). En este sentido, Aliakbarian et al (27) utilizaron N-acetilcisteína adicional a una solución de alta viscosidad (SW) y compararon sus efectos con pacientes en quienes no se adicionó; encontrando que la hipotensión después de la reperfusión portal fue significativamente menos frecuente en el grupo tratado con N-acetilcisteína. Sin embargo, la tasa de la LIR no presentó una variación importante, ni tampoco se presentó diferencia significativa en el uso de inotropia pre y postclampeo de la arteria porta, adicional al tiempo hasta la reperfusión de la arteria hepática, estancia hospitalaria, complicaciones vasculares, y gasometría sanguínea (15).

### *7.1.3 Manitol*

Se conoce que los radicales participan en la génesis de la SPR, lo que supone un rol ejercido por el oxígeno derivado (28). Por lo tanto, se considera que los radicales hidroxilo, el peróxido de hidrógeno, los aniones superóxido y el ácido hipocloroso, se generan en el periodo de la reperfusión (29,30), razón por la cual se ha observado que los antioxidantes son eficaces para prevenir la SPR (25,26). En este sentido, Sahmedinni et al (31), emplearon el manitol en 26 pacientes y lo compararon con otro grupo con una razón similar, en el que no se utilizó; encontrando que después de efectuar la apertura del clamp de la porta se encontró menor disminución de la PAM adicional a la disminución en el gasto cardiaco y saturación venosa central de forma significativa ( $<0.05$ ) en el grupo experimental (8).

### *7.1.4 Ácido $\alpha$ -lipóico*

Todo ser humano es necesariamente una especie reactante de oxígeno, por lo que en su metabolismo dicha reacción incluye tanto efectos de radicales libres, como de estrés oxidativo, lo cual ocasiona SPR (32). Las reacciones al oxígeno en el parénquima hepático, junto a la liberación citoquinica del a células de Kupffer congregan neutrófilos en el área de

la LIR (33), razón por la cual se considera a la presencia de neutrófilos en el parénquima hepático un indicador de SPR, y se presenta una reacción inmunitaria adicional mediada por citoquinas proinflamatorias, quimiocinas, expresión aumentada de moléculas adhesionales e infiltración monocitaria y linfocitaria (33–35), siendo muy útiles los antioxidantes para evitar la reacción inmunitaria (25,26).

En este sentido, Casciato et al (36) administraron ALA en la fase pretrasplante al injerto a razón de 600 mg, así como también en la fase postrasplante; encontrando mejor respuesta a la hipoxia, menor nivel de apoptosis, mejor crecimiento, mayor supervivencia y proliferación celular, menor producción de citocinas y mayor protección del daño tisular en los casos que presentaron SPR versus los casos tratados con placebo (solución salina normal), por lo que se puede afirmar que el ALA promueve cambios genéticos que protegen contra la hipoxia y el estrés oxidativo en los hepatocitos, lo cual consecuentemente reduce la presencia de SPR (9).

## *7.2 Técnicas de tratamiento*

### *7.2.1 Tacrolimus*

Pratschke et al (2016), en su ensayo aleatorizado efectuado en 11 pacientes que presentaron síndrome de reperfusión (grupo de intervención), utilizaron 20 ng/ml de tacrolimus y 1000 mililitros de solución de histidina-triptofano-ketoglutarato Ex Vivo, encontrando que no generó reducción de los niveles de ALT postquirúrgicos (812 UI/L, RIC 95%:362-3403 versus 652 UI/L, RIC 95%:147-2034;  $p=0,207$ ). La AST fue mayor (100.4 UI/L  $\pm$  65.1 UI/L versus 91.6 UI/L  $\pm$  125.2 UI/L;  $p=0.28$ ). La supervivencia fue comparable, así como también la relación de protrombina y la bilirrubina, pero sin diferencia significativa con respecto al grupo de control (n=13) (13).

Finalmente es necesario mencionar que en la literatura se describen como parte del manejo preventivo es la corrección de hiperkalemia, del estado ácido-base; el uso de azul de metileno, hidroxicoalamina, y sulfato de magnesio, pero estos no se mencionan en los estudios incluidos ya que no cumplían con los criterios de selección.

## **8. Discusión**

El presente estudio permitió conocer la evidencia más reciente sobre las técnicas de prevención y tratamiento del SPR en paciente con trasplante hepático de donante cadavérico, de la cual se resalta el hecho de ser muy pocos los estudios relacionados específicamente con el tema encontrados en las diferentes bases de datos (19,21,22,24–27).

En este sentido, se encontró que las técnicas de prevención en los pacientes con trasplante hepático cadavérico se centran en el injerto y/o en el receptor; siendo los centrados en el injerto el uso de máquina de perfusión durante el periodo pretrasplante, el cual ha demostrado beneficios desde el punto de vista de la prevención de los mecanismos y secuelas de desoxigenación celular, de los cuales es común la elevación de transaminasas (20).

Sin embargo, el efecto de su uso no actúa directamente en la regulación de los niveles, pero si en la migración leucocitaria, la activación de moléculas de adhesión, los marcadores de oxidación y la expresión citoquímica proinflamatoria, radicando en este sentido la

importancia de su uso (20), al revertir los efectos de la desoxigenación celular tales como: el aumento en la adhesión leucocitaria endotelial, agregación plaquetaria, edema intersticial, vasoconstricción dependiente del endotelio y otras que provocan obstrucción al flujo vascular, apoptosis, necrosis e inducción de proteínas de choque térmico entre otras (37,38); favorece la respuesta fisiológica del injerto en el receptor a pesar de que los niveles de ALT y AST inicialmente se encuentren elevados (20).

El tacrolimus ejerce una adecuada función inmunomoduladora y antiinflamatoria (11), y presenta efectos en la disminución de los niveles de protrombina, bilirrubinas y supervivencia, incluso con diferencia significativa (13) en los pacientes con trasplante hepático cadavérico. Pero no representa algún beneficio en la prevención o manejo del síndrome de reperfusión, en la disminución de los niveles de ALT y AST (11,13), razón por la cual no se aleja del efecto ampliamente conocido en los pacientes trasplantados.

Teniendo en cuenta lo expresado anteriormente, la respuesta inflamatoria es inevitable en los hepatocitos, al estar mediados procesos inflamatorios generados por citoquinas y quimiocinas, así como también respuesta a la exposición del parénquima a la pérdida de oxigenación y repentina redistribución (33–35), en las que la modulación mediante fármacos antioxidantes favorecen la síntesis de glutatión y la reposición de las reservas agotadas por efecto del estrés oxidativo, permiten la minimización de los efectos oxidativos en la microcirculación, favorecen el bloqueo de la actividad oxidativa y también ayudan a

controlar los efectos proinflamatorios, lo cual se logra mediante el uso de N-acetilcisteína (51-55).

De la misma forma en la reperfusión de los injertos son considerables los efectos oxidativos, razón por la cual se observa en las biopsias pre y postrasplante efectos de los radicales libres, adicionales a repuestas proinflamatorias de origen inmunitario, por la cual el manitol y el ácido  $\alpha$ -lipóico son útiles al inhibir procesos oxidativos o fomentar sustancias que protegen a los hepatocitos del impacto oxidativo cumpliendo actividad antioxidante de igual forma que la N-acetilcisteína (25,26).

Por otro lado, otras formas de prevención del SPR corresponden a la corrección de la hiperkalemia por su estrecha relación con la mortalidad posquirúrgica (39). Usualmente el manejo inicial incluye bolos de gluconato o cloruro de calcio antes de la reperfusión. Adicionalmente es común corregir los desequilibrios acido-base, se ha observado que la acidosis moderada puede presentar un rol protector (40). Ya que la oxihemoglobina se moviliza a la derecha en estados acidóticos y favorece una mayor liberación de oxígeno tisular, lo cual beneficia consecuentemente al hígado, riñones, pulmones y corazón (40,41). Paradójicamente, se ha observado que una corrección de la acidemia rápida y agresiva en el periodo de isquemia-reperfusión, aumenta la lesión celular en el tejido afectado frente a un escenario muy rico en O<sub>2</sub> (42), lo cual puede estar relacionado con una recuperación retardada de los hepatocitos, recuperación y supervivencia del injerto (43).

Con respecto a la hipotensión refractaria postreperusión que se presenta como efecto de la liberación de sustancias vasoactivas después del retiro del pinzamiento portal; reduciendo la FC, contractilidad miocárdica y la RVS, lo cual se ha revertido con atropina prereperusión, pero sin efecto en la PAM (44). Con respecto a la epinefrina se ha observado que se logra atenuar con 10-20 mg (45), así como también con 100 mg de fenilefrina (46), sin requerimiento adicional de vasopresores, efecto sobre la estancia o mortalidad (45,46).

También se ha utilizado norepinefrina y dopamina. Por su parte la noradrenalina ofrece un mejor efecto que la fenilefrina, ya que esta actúa en la RVS y no en la FC. Sin embargo, estos no hay diferencias significativas en cuanto a morbimortalidad (46).

La efedrina ha demostrado ser benéfica a razón de 2,5-5 mg/min/5 minutos antes de la reperusión para lograr una PAM adecuada, poca necesidad posterior de uso de vasopresor y menor necesidad de ventilación mecánica (47), ya que mejora el gasto cardiaco, la FC y la fuerza de contractilidad miocárdica, aun cuando puede ocasionar taquifilaxia cuando se utiliza de forma muy repetida (48).

Dado que el déficit de vasopresina en los pacientes con enfermedad hepática es usual, la vasopresina exógena es útil en esta condición, ya que se ha observado que eleva la RVS y PAM (49), siendo útil en refractariedad (50), y acidosis grave (51). Por su parte la terlipresina ha mostrado un efecto muy similar, con menor disfunción renal postquirúrgica y menor necesidad de apoyo de catecolaminas (52).

## **9. Conclusiones**

La literatura relacionada con las técnicas de prevención y tratamiento del SPR en paciente con trasplante hepático de donante cadavérico es muy escasa, siendo amplia en el trasplante de donante vivo. Así mismo en la literatura el SPR se puede encontrar descrito tal cual o de forma relacionada con el concepto de LIR.

En los estudios relacionados, se encontró que las técnicas de prevención del SPR se centran en el manejo del injerto mediante el uso de las máquinas de perfusión, uso de antioxidantes, e inmunomoduladores, los cuales han demostrado presentar grandes beneficios en cuanto a los efectos de la minimización de la SPR en aspectos como funcionalidad del injerto y supervivencia.

## 10. Referencias

1. Chung IS, Kim HY, Shin YH, Ko JS, Gwak MS, Sim WS, et al. Incidence and predictors of post-reperfusion syndrome in living donor liver transplantation. *Clinical Transplantation*. 2012 Jul;26(4):539–43.
2. Zhang L, Tian M, Xue F, Zhu Z. Diagnosis, Incidence, Predictors and Management of Postreperfusion Syndrome in Pediatric Deceased Donor Liver Transplantation: A Single-Center Study. *Annals of transplantation*. 2018 May 18;23:334–44.
3. Chung IS, Kim HY, Shin YH, Ko JS, Gwak MS, Sim WS, et al. Incidence and predictors of post-reperfusion syndrome in living donor liver transplantation. *Clinical Transplantation*. 2012 Jul;26(4):539–43.
4. Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Ercolani G, Lorenzini L, et al. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive

strategies. Vol. 22, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2016. p. 1551–69.

5. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA et al. Postreperfusion syndrome: Cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc.* 1987;19:54–5.
6. Aggarwal S, Kang YG, Freeman JA et al. Postreperfusion syndrome-hypotension after reperfusion of the transplanted liver. *J Crit Care.* 1993;8:154–60.
7. Fukazawa K, Yamada Y, Gologorsky E, Arheart KL, Pretto EA. Hemodynamic recovery following postreperfusion syndrome in liver transplantation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2014;28(4):994–1002.
8. Sahmeddini MA, Zahiri S, Khosravi MB, Ghaffaripour S, Eghbal MH SS. Effect of mannitol on postreperfusion cardiac output and central venous oxygen saturation during orthotopic liver transplant: a double-blind randomized clinical trial. *Prog Transplant.* 2014;24(2):121–5.
9. Casciato P, Ambrosi N, Caro F, Vazquez M, Müllen E, Gadano A, de Santibañes E, de Santibañes M, Zandomeni M, Chahdi M, Lazarte JC, Biagiola DA, Iaquinandí JC, Santofimia-Castaño P, Iovanna J, Incardona C CE.  $\alpha$ -lipoic acid reduces postreperfusion syndrome in human liver transplantation - a pilot study. *Transpl Int.* 2018;31(12):1357–68.
10. León Díaz FJ, Fernández Aguilar JL, Nicolás de Cabo S, Pérez Reyes M, Sánchez Pérez B, Montiel Casado C, Pérez Daga JA, Aranda Narváez JM, Suárez Muñoz MA, Arenas González F, Florez Rías MM, Pelaez Angulo JL SSJ. Combined Flush With Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate and University of Wisconsin Solutions in Liver Transplantation: Preliminary Results. *Transplant Proc.* 2018;50(2):539–42.

11. Kristo I, Wilflingseder J, Kainz A, Marschalek J, Wekerle T, Mühlbacher F, Oberbauer R BM. Effect of intraportal infusion of tacrolimus on ischaemic reperfusion injury in orthotopic liver transplantation: a randomized controlled trial. *Transpl Int*. 2011;24(12):912–9.
12. Kuyvenhoven JP, Molenaar IQ, Verspaget HW, Veldman MG, Palareti G, Legnani C, Moolenburgh SE, Terpstra OT, Lamers CB, van Hoek B PR. Plasma MMP–2 and MMP–9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 during human orthotopic liver transplantation. *Thromb Haemost*. 2004;91(3):506–13.
13. Pratschke J, Weiss S, Neuhaus P PA. Review of nonimmunological causes for deteriorated graft function and graft loss after transplantation. *Transpl Int*. 2008;21(6):512–255.
14. van Rijn R, van Leeuwen OB, Matton APM, Burlage LC, Wiersema-Buist J, van den Heuvel MC, de Kleine RHJ, de Boer MT, Gouw ASH PR. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury after transplantation of donation after circulatory death livers. *Liver Transpl*. 2018;24(5):655/64.
15. Aliakbarian M, Nikeghbalian S, Ghaffaripour S, Bahreini A, Shafiee M, Rashidi M RY. Effects of N-Acetylcysteine Addition to University of Wisconsin Solution on the Rate of Ischemia-Reperfusion Injury in Adult Orthotopic Liver Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2017;15(4):432–6.
16. Robertson FP, Goswami R, Wright GP, Imber C, Sharma D, Malago M, Fuller BJ DBR. Remote ischaemic preconditioning in orthotopic liver transplantation (RIPCOLT trial): a pilot randomized controlled feasibility study. *HPB (Oxford)*. 2017;19(9):757–67.
17. Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, Heaton N, Mirza D, Perera MT, Quaglia A, Holroyd D, Vogel T, Coussios CC FP. Liver Transplantation After Ex Vivo Normothermic Machine Preservation: A Phase 1 (First-in-Man) Clinical Trial. *Am J Transplant*. 2016;16(6):1779–87.

18. Guo T, Lei J, Gao J, Li Z LZ. The hepatic protective effects of tacrolimus as a rinse solution in liver transplantation A meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(21):15809.
19. Chu MJ, Vather R, Hickey AJ, Phillips AR BA. Impact of ischemic preconditioning on outcome in clinical liver surgery: a systematic review. *Biomed Res Int*. 2015;2015:370451.
20. Jia J, Nie Y, Li J, Xie H, Zhou L, Yu J ZS. A Systematic Review and Meta-Analysis of Machine Perfusion vs. Static Cold Storage of Liver Allografts on Liver Transplantation Outcomes: The Future Direction of Graft Preservation. *Front Med (Lausanne)*. 2020;12(7):135.
21. Jia J, Nie Y, Li J, Xie H, Zhou L, Yu J, et al. A systematic review and meta-analysis of machine perfusion vs. Static cold storage of liver allografts on liver transplantation outcomes: The future direction of graft preservation. *Frontiers in Medicine*. 2020;7(May).
22. Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P PA. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet*. 1977;2:432–4.
23. Devlin J, Ellis AE, McPeake J, Heaton N, Wendon JA WR. N-acetyl cysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction. *Crit Care Med*. 1997;25(2):236–42.
24. McKay A, Cassidy D, Sutherland F DE. Clinical results of N-acetylcysteine after major hepatic surgery: a review. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(5):473–8.
25. Fusai G, Glantzounis GK, Hafez T et al. N-Acetylcysteine ameliorates the late phase of liver ischaemia/reperfusion injury in the rabbit with hepatic steatosis. *Clin Sci*. 2005;109(5):465–73.

26. Glantzounis GK, Yang W, Koti RS, Mikhailidis DP, Seifalian AM DB. Continuous infusion of N-acetylcysteine reduces liver warm ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg*. 2004;91(10):1330–9.
27. Aliakbarian M, Nikeghbalian S, Ghaffaripour S, Bahreini A, Shafiee M, Rashidi M, et al. Effects of N-acetylcysteine addition to university of Wisconsin solution on the rate of ischemia-reperfusion injury in adult orthotopic liver transplant. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2017;15(4):432–6.
28. Li C JR. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol*. 202AD;282(2):227–41.
29. Varadarajan R, Golden-Mason L, Young L et al. Nitric oxide in early ischaemia reperfusion injury during human orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2004;78(2):250–6.
30. Berry CE HJ. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol*. 2004;555:589–606.
31. Sahmeddini M, Zahiri S, Khosravi M, Ghaffaripour S, Eghbal M, Shokrizadeh S. Effect of mannitol on postreperfusion cardiac output and central venous oxygen saturation during orthotopic liver transplant: A double-blind randomized clinical trial. *Progress in Transplantation*. 2014;24(2):121–5.
32. Jaeschke H WB. Current strategies to minimize hepatic ischemiareperfusion injury by targeting reactive oxygen species. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012;26:103.
33. Lentsch AB, Kato A, Yoshidome H, McMasters KM EM. Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology*. 2000;32:69.
34. Eltzschig HK ET. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. *Nat Med*. 2011;17:1391.

35. Abu-Amara M, Yang SY, Tapuria N, Fuller B, Davidson B SA. Liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks-a review. *Liver Transpl.* 2010;16:1016.
36. Casciato P, Ambrosi N, Caro F, Vazquez M, Müllen E, Gadano A, et al. A-Lipoic Acid Reduces Postreperfusion Syndrome in Human Liver Transplantation - a Pilot Study. *Transplant International.* 2018;31(12):1357–68.
37. Allen DM, Chen L et al. Pathophysiology and related studies of the no reflow phenomenon in skeletal muscle. *Clin Orthop.* 1996;314:122–33.
38. Collard Ch GS. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anaesthesiology.* 2001;91(6):1133–9.
39. Dawwas MF, Lewsey JD, Watson CJ et al. The impact of serum potassium concentration on mortality after liver transplantation: A cohort multicenter study. *Transplantation.* 2009;88:402–10.
40. Weinberg L, Broad J, Pillai P et al. Sodium bicarbonate infusion in patients undergoing orthotopic liver transplantation: A single center randomized controlled pilot trial. *Clin Transplant.* 2016;30:556–65.
41. Bonventre JV CJ. Effects of metabolic acidosis on viability of cells exposed to anoxia. *Am J Physiol.* 1985;249:149–59.
42. Bond JM, Chacon E, Herman B et al. Intracellular pH and Ca<sup>2+</sup> homeostasis in the pH paradox of reperfusion injury to neonatal rat cardiac myocytes. *Am J Physiol.* 1993;265:129–37.
43. Fukazawa K, Vitin AA PE. Serum acidosis prior to reperfusion facilitates hemodynamic recovery following liver transplantation. *J Anesth.* 2016;30:80–8.
44. Acosta F, Sansano T, Contreras RF et al. Atropine prophylaxis of the postreperfusion syndrome in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31:2377.

45. Fukazawa K, Yamada Y, Gologorsky E et al. Hemodynamic recovery following postreperfusion syndrome in liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:994–1002.
46. Ryu H-G, Jung C-W, Lee H-C et al. Epinephrine and phenylephrine pretreatments for preventing postreperfusion syndrome during adult liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012;18:1430–9.
47. Fayed NA MW. Goal directed preemptive ephedrine attenuates the reperfusion syndrome during adult living donor liver transplantation. *Egyptian J Anaesth.* 2014;30:187–95.
48. Christmas AB, Wilson AK, Manning B, Franklin GA, Miller FB, Richardson JD RJ. Selective management of blunt hepatic injuries including nonoperative management is a safe and effective strategy. *Surgery.* 2005;138(4):606–11.
49. Wagener G, Kovalevskaya G, Minhaz M et al. Vasopressin deficiency and vasodilatory state in end-stage liver disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25:665–70.
50. JV. R. The use of vasopressin bolus to treat refractory hypotension secondary to reperfusion during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg.* 2006;103:261.
51. D L. Vasopressin and methylene blue: Alternate therapies in vasodilatory shock. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;14:186–9.
52. Ibrahim N, Hasanin A, Allah SA et al. The haemodynamic effects of the perioperative terlipressin infusion in living donor liver transplantation: A randomised controlled study. *Indian J Anaesth Med.* 2015;59:156–64.

