



29º CONGRESO

**SETH A Coruña**

15-17 noviembre 2023

Palexco



# ***Nuevas o viejas evidencias en líquidos de preservación***

Dra. Pilar Palacios Gasós

Unidad de Cirugía HBP y Trasplante Hepático  
Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" - Zaragoza

# Introducción

- Aumento Donantes Criterios Expandidos
- Impacto incremento de Obesidad/Sobrepeso
- Situación en España
- Desarrollo de nuevas estrategias Preservación

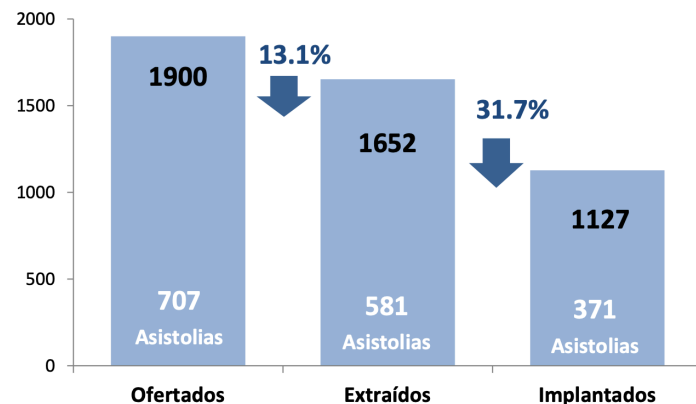
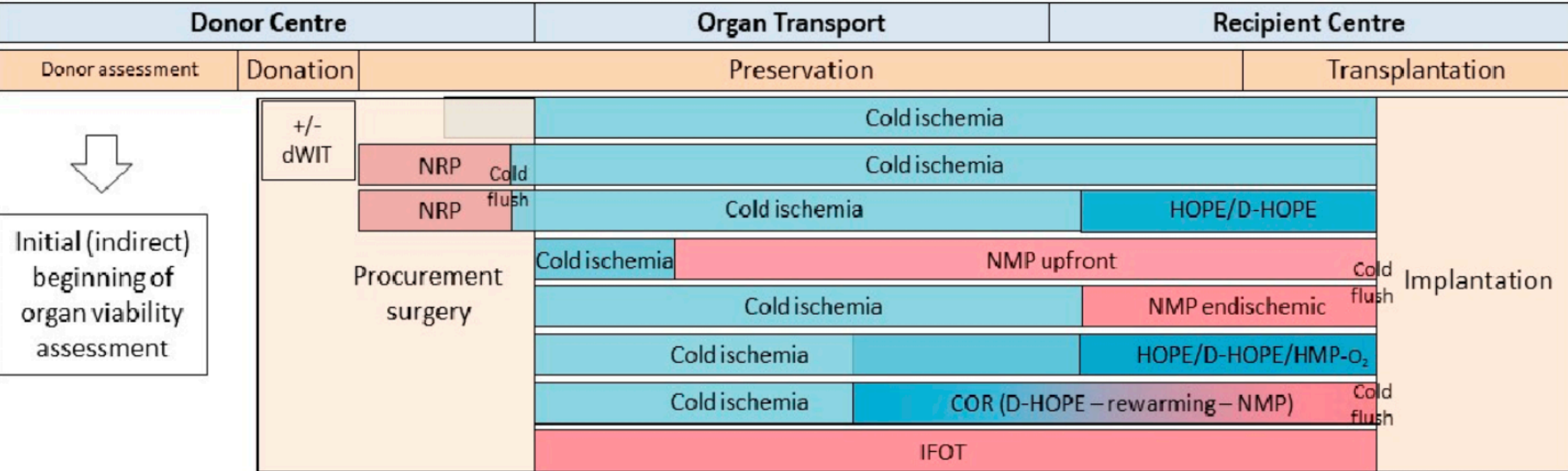


Figura 17. Evolución donantes hepáticos generados en España ofertados. Se indica el número de donantes en asistolia. España 2022.

Tabla 4. Causas de no implante de hígados extraídos (N=524). España 2022.

	N	%	España 2021	
	N	%	N	%
<b>Aspecto Macroscópico</b>	<b>384</b>	<b>73.3</b>	<b>301</b>	<b>73.6</b>
Sin Especificar	121	31.5	121	29.6
Esteatosis	113	29.4	86	21
Ateromatosis	31	8.1	34	8.3
Mala perfusión	49	12.7	27	6.6
Fibrosis	36	9.4	20	4.9
Isquémico/necrosis	34	8.9	13	3.2
<b>Cirrosis / hepatopatía</b>	<b>24</b>	<b>4.6</b>	<b>22</b>	<b>5.4</b>
<b>Biopsia</b>	<b>15</b>	<b>2.9</b>	<b>18</b>	<b>4.4</b>
<b>Tumor fuera del órgano valorado</b>	<b>13</b>	<b>2.5</b>	<b>14</b>	<b>3.4</b>
<b>Problemas anatómicos</b>	<b>8</b>	<b>1.5</b>	<b>4</b>	<b>1</b>
<b>Problema quirúrgico durante la extracción</b>	<b>8</b>	<b>1.5</b>	<b>8</b>	<b>2</b>
<b>Tumor en el órgano valorado</b>	<b>4</b>	<b>0.8</b>	<b>3</b>	<b>0.7</b>
<b>Otras</b>	<b>68</b>	<b>12.9</b>	<b>39</b>	<b>9.5</b>

# Introducción

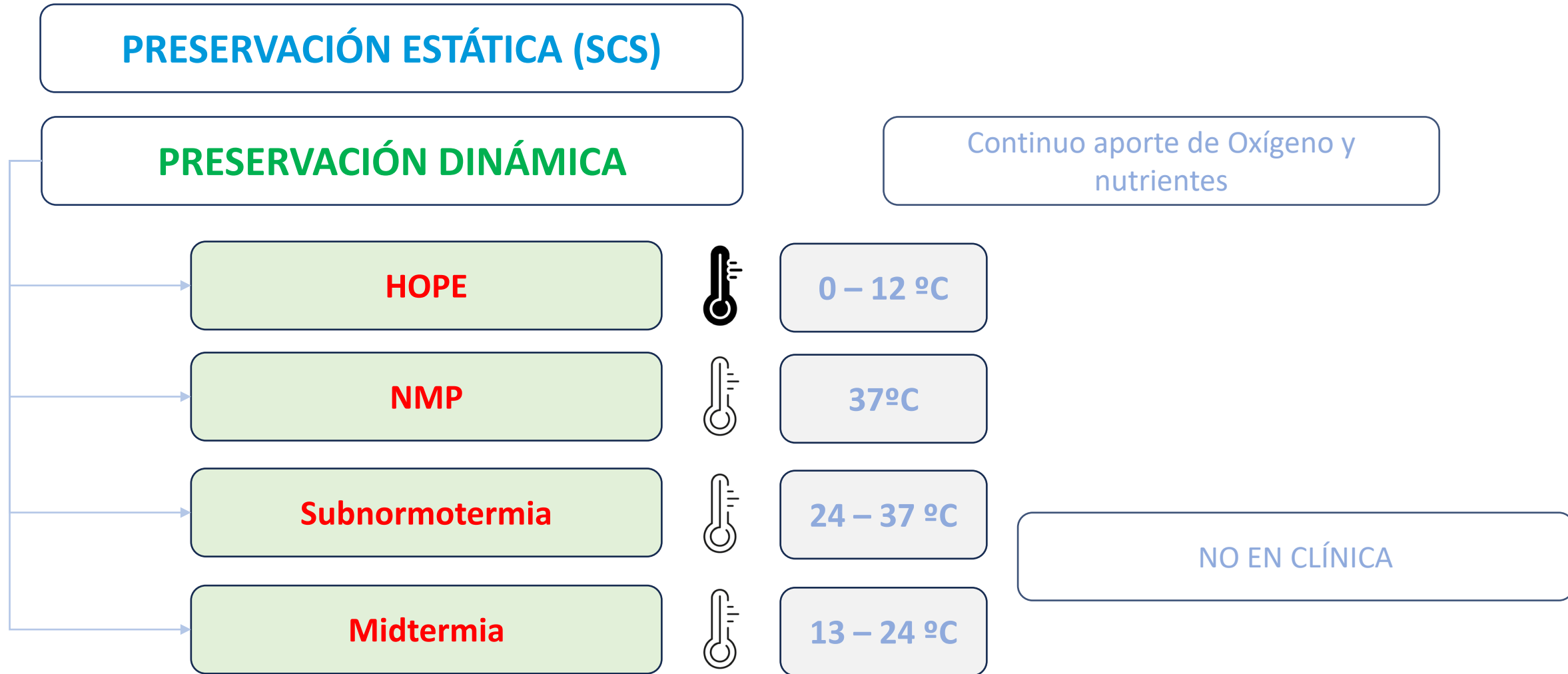


Modalities of liver viability assessment from organ donation to implantation:

Última década. GRAN VARIEDAD DE ESTRATEGIAS DE PRESERVACIÓN  
 Importancia de las soluciones de preservación y perfusatos

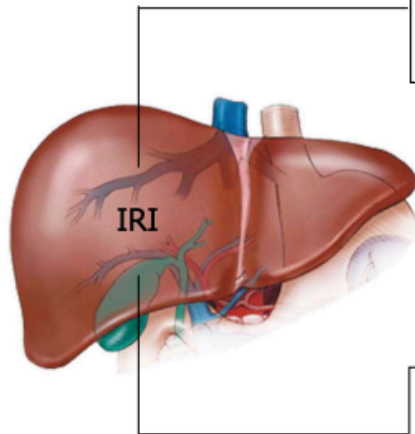
Biomedicines 2021, 9, 161. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020161>

# Introducción



# Preservación estática

## CONSECUENCIAS IRI

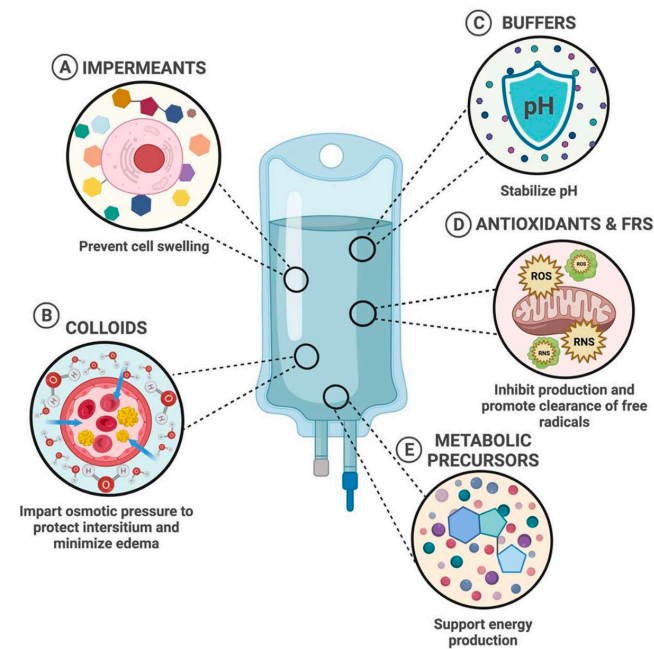


### DAÑO ISQUEMIA -REPERFUSIÓN

- Disfunción microcirculatoria: fracaso perfusión vascular
- Liberación de mediadores proinflamatorios que infiltran los tejidos con leucocitos
- Estrés oxidativo, que se manifiesta en la reperfusión
- Necrosis celular y apoptosis

**Figure 3 Mechanisms of hepatic ischemia reperfusion injury.** ATP: Adenosine triphosphate; IL: Interleukin; ROS: Reactive oxygen species; IRI: Ischemia-reperfusion injury; IFN- $\gamma$ : Interferon-gamma; ICAM: Intercellular adhesion molecule; VCAM: Vascular cell adhesion molecule; TNF: Tumor necrosis factor.

# Preservación estática



# Preservación estática

## Características y composición de soluciones de preservación actuales

	UW SCS <sup>28</sup>	HTK <sup>29</sup>	Celsior <sup>30</sup>	IGL-1 <sup>31</sup>
pH	7.4	7.02–7.2	7.3	7.4
Osmolarity, mOsm/L	320	310	320–360	320
Viscosity, cP <sup>a</sup>	5.70	1.8	1.15	1.28
Colloids				
HES, g/L	50	–	–	–
PEG, g/L	–	–	–	0.03
Impermeants				
Gluconate, mmol/L	–	–	–	–
Glucose, mmol/L	–	–	–	–
Lactobionate, mmol/L	100	–	80	100
Mannitol, mmol/L	–	30	60	–
Raffinose, mmol/L	30	–	–	30
Sucrose, mmol/L	–	–	–	–
Buffers	Phosphate Sulfate	Histidine	Bicarbonate Histidine	Phos- phate
Electrolytes				
Calcium, mmol/L	–	0.015	0.25	–
Chloride, mmol/L	–	50	41.5	20
Magnesium, mmol/L	5	4	13	5
Potassium, mmol/L	120	10	15	30
Sodium, mmol/L	25	15	100	120
Zinc, mmol/L	–	–	–	–
Metabolic precursors	Adenosine	α-ketoglutarate	–	Adenosine
Antioxidants and free-radical scavengers	Allopurinol	Tryptophan	Glutamic acid Glutathione	Allopurinol Glu- tathione
Other additives	Glutathione Dexamethasone Insulin Penicillin G	–	–	–

<sup>a</sup>Viscosity at 4 to 5 °C.  
HES, hydroxyethyl starch; HTK, histidine-tryptophan-ketoglutarate; IGL, Institut Georges Lopez; LS-A, Leeds Solution for Abdomen; MPS, m  
UW, University of Wisconsin.

UW SCS

Coloide intracelular. Referencia.  
Acumulo Ca. HiperK+ en reperfusión

HTK

Baja viscosidad. Bibliografía  
contradictoria. Alemania

Celsior

Baja viscosidad. No macromoléculas  
Antioxidante: manitol-histidina/glutation

IGL-1

Coloide extracelular  
PEG Coloide: microcirculación, NO-  
edema, citocinas, Fatty livers

# Preservación estática

*META-ANALYSIS*

## Compared efficacy of preservation solutions on the outcome of liver transplantation: Meta-analysis

Ágnes Lilla Szilágyi, Péter Mátrai, Péter Hegyi, Eszter Tuboly, Daniella Pécz, András Garami, Margit Solymár, Erika Pétervári, Márta Balaskó, Gábor Veres, László Czopf, Bastian Wobbe, Dorottya Szabó, Juliane Wagner, Petra Hartmann

Meta-análisis -> 15 ensayos clínicos randomizados

Uso de injertos de donante cadáver adulto y pediátrico.

Uso de distintas soluciones de preservación:

**UW-Celsior-HTK-IGL1**

### Objetivos:

- Primario: Primary graft non-fuction (PNF)
- Secundario: One year post-transplant survival (OGS-1)

### Resultados:

- No diferencias significativas entre las distintas soluciones de preservación en los objetivos primario y secundario
- Tendencia a mayor incidencia de complicaciones biliares con HTK y Celsior
- Baja representación Injertos criterios expandidos



# Preservación estática

## A Systematic Review and Meta-analysis of Cold In Situ Perfusion and Preservation of the Hepatic Allograft: Working Toward a Unified Approach

Ahmer M. Hameed,<sup>1-3</sup> Jerome M. Laurence,<sup>3-5</sup> Vincent W. T. Lam,<sup>2,3</sup> Henry C. Pleass,<sup>2-4</sup> and Wayne J. Hawthorne<sup>1-3</sup>

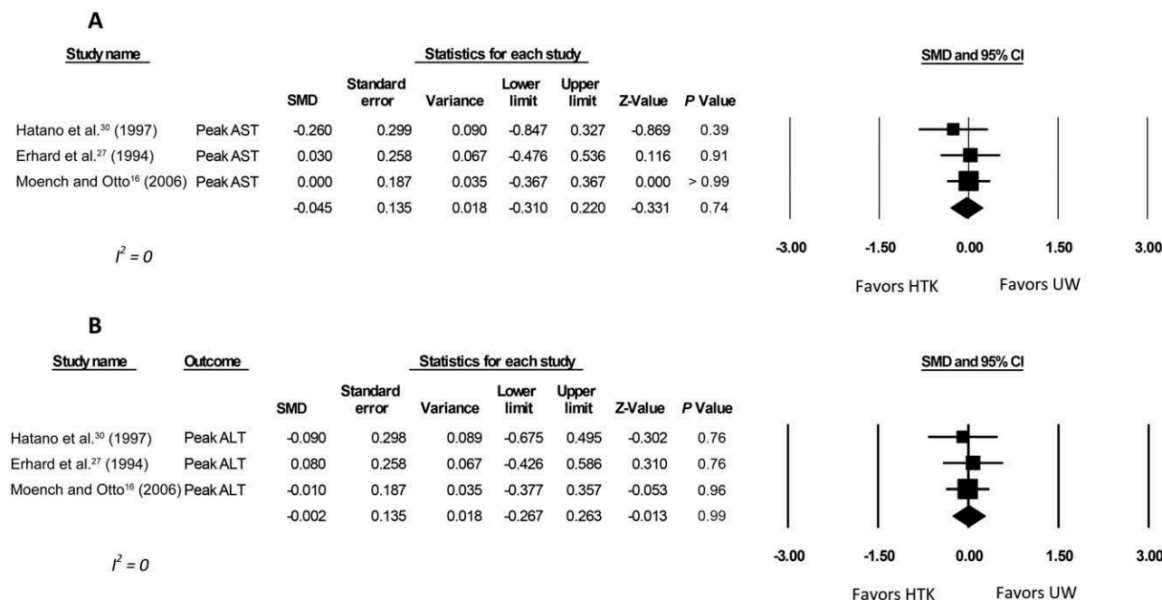


FIG. 3. Forest plots for (A) peak AST and (B) peak ALT after in situ dual perfusion and preservation of the liver with UW or HTK.

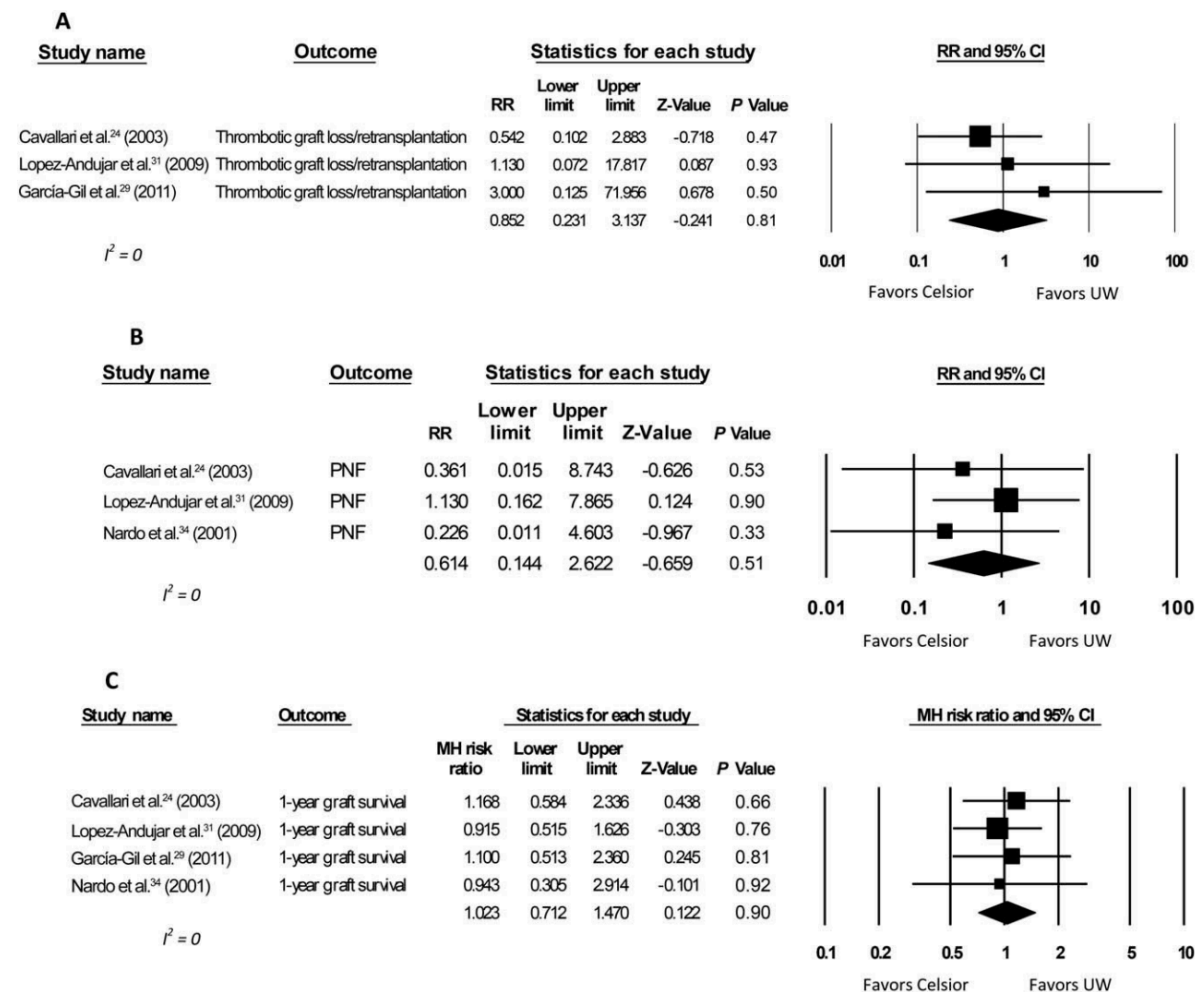
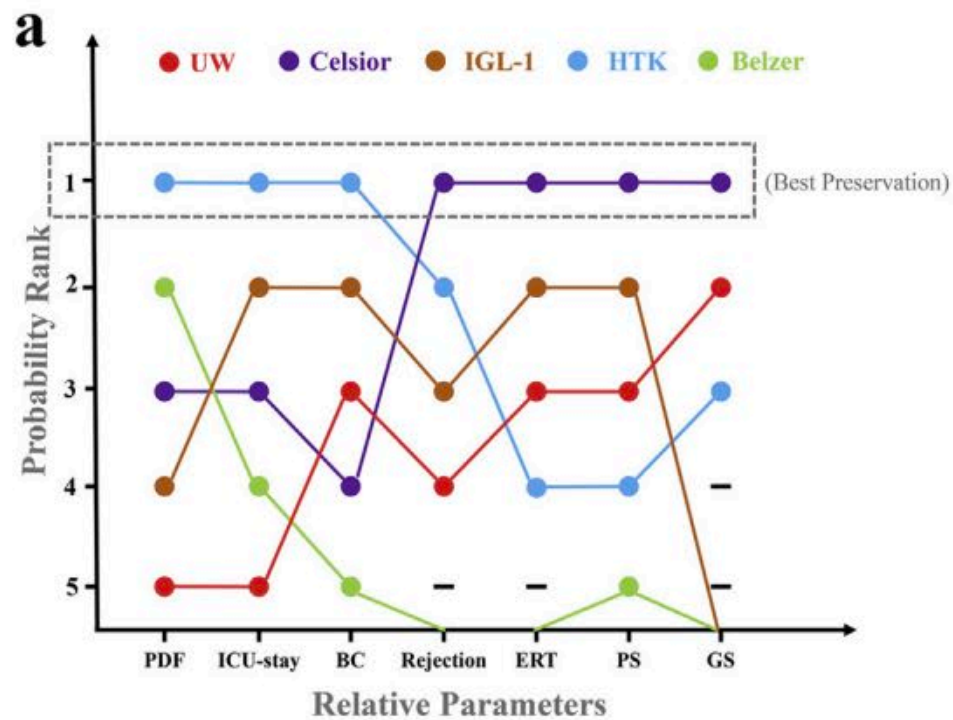


FIG. 4. Forest plots for (A) thrombotic graft loss/retransplantation, (B) PNF, and (C) 1-year graft survival after in situ dual perfusion and preservation of the liver with UW or Celsior.

# Preservación estática

Systematic review of preservation solutions for allografts for liver transplantation based on a network meta-analysis



**b**

Probability Rank	Probability Value						
	PDF	ICU-stay	BC	Rejection	ERT	PS	GS
1	HTK (0.43)	HTK (0.45)	HTK (0.58)	Celsior (0.73)	Celsior (0.38)	Celsior (0.90)	Celsior (0.98)
2	Belzer (0.31)	IGL-1 (0.29)	IGL-1 (0.34)	HTK (0.17)	IGL-1 (0.30)	IGL-1 (0.07)	UW (0.01)
3	Celsior (0.16)	Celsior (0.19)	UW (0.04)	IGL-1 (0.06)	UW (0.21)	UW (0.02)	HTK (0.01)
4	IGL-1 (0.08)	Belzer (0.05)	Celsior (0.03)	UW (0.04)	HTK (0.12)	HTK (0.01)	—
5	UW (0.02)	UW (0.02)	Belzer (0.01)	—	—	Belzer (0.00)	—

# Preservación estática

DCD



## Regulations and Procurement Surgery in DCD Liver Transplantation: Expert Consensus Guidance From the International Liver Transplantation Society

Amelia J. Hessheimer, MD, PhD,<sup>1</sup> Wojciech Polak, MD, PhD,<sup>2</sup> Corinne Antoine, MD,<sup>3</sup> Federica Dondero Pozzo, MD,<sup>4</sup> Daniel Maluf, MD,<sup>5</sup> Diethard Monbaliu, MD, PhD,<sup>6</sup> and Gabriel Oniscu, MD<sup>7</sup>

- 42.000 pacientes + 17000 pacientes
- Baja proporción de DCD
- No análisis independiente
- Alta tasa de datos perdidos
- Imposibilidad de controlar efecto por centro
- Curva de aprendizaje de HTK (2004-2008)

### ILTS Guidance

- Registry data suggests that the use of HTK may be associated with higher liver graft loss, including using DCD livers and those with prolonged cold ischemia. Consideration should be given to avoiding use of HTK in DCD livers in cases where cold ischemia is estimated to be >8 hours. (Level of evidence B)

Hessheimer AJ et al. Transplantation 2021;105(5):945-951

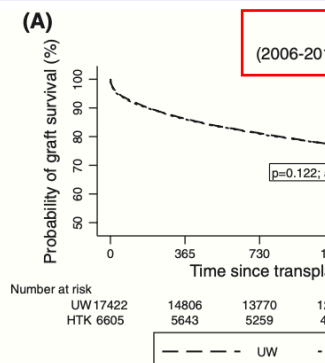
# Preservación estática

DCD

Preservation solutions for static cold storage in donation after circulatory death and donation after brain death liver transplantation in the United States



- Disminución uso de HTK y en pacientes con menos MELD, menos CIT y menos ingresos preoperatorios.
- Ajuste de resultados en función de confusores
- Aumento experiencia en HTK, variabilidad centros, curvas de aprendizaje.
- NECESIDAD DE ESTUDIOS PROSPECTIVOS



(C)

Number

FIGURE 4 Graft survival rates among DBD LT recipients in the United States who received UW compared with HTK during static cold preservation stratified by eras ([A] 2006–2010, [B] 2011–2015, [C] 2016–2020)

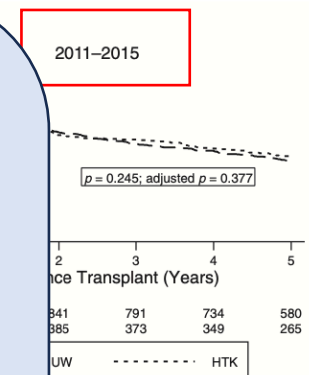


FIGURE 3 Graft survival rates among DCD LT recipients in the United States who received UW compared with HTK during static cold preservation stratified by eras ([A] 2006–2010, [B] 2011–2015, [C] 2016–2020)

# Preservación estática

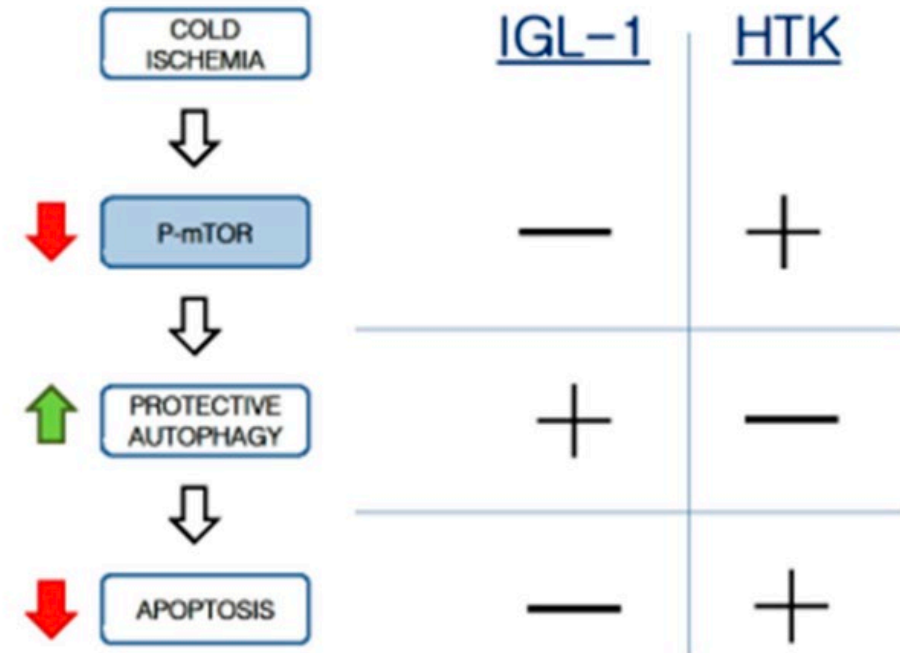
## HÍGADOS ESTEATÓSICOS

Article

### Cytoprotective Mechanisms in Fatty Liver Preservation against Cold Ischemia Injury: A Comparison between IGL-1 and HTK

#### ESTUDIOS EXPERIMENTALES


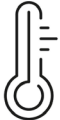
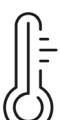
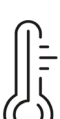
- Sistema mTOR: modulador del crecimiento y metabolismo celular
- p-mTOR : inhibidora de la autofagia protectora



PRESERVACIÓN ESTÁTICA (SCS)

PRESERVACIÓN DINÁMICA

NUEVAS EVIDENCIAS

HOPE		0 – 12 °C
NMP		37°C
Subnormotermia		24 – 37 °C
Midtermia		13 – 24 °C

# Preservación dinámica

## Características y composición de soluciones de preservación

### HOPE

Similar a SCS pero + Importancia de la presión oncótica.  
Incluyen VD y nutrientes

**UW MPS**

1ª solución. Extracelular.  
UW: Gluconato (por lactobionato): ↓ edema

**Vasosol**

Hepático. Contiene óxido nítrico (VD)

**Polysol**

PEG. ↓ viscosidad. No almidón (edema)  
Experimental: Mejora producción biliar, edema tisular y Transaminasas

	UW MPS <sup>32,33</sup>	Vasosol <sup>34</sup>	Polysol <sup>35</sup>
pH	7.4	7.4	
Osmolarity, mOsm/L	300	300	320
Viscosity, cP <sup>39</sup>	2.40		1.8
Colloids			
HES, g/L	50	50	–
PEG, g/L	–	–	10
Impermeants			
Gluconate, mmol/L	90	90	10
Glucose, mmol/L	10	10	16
Lactobionate, mmol/L	–	–	–
Mannitol, mmol/L	–	30	–
Raffinose, mmol/L	30	–	–
Sucrose, mmol/L	–	–	–
Buffers	HEPES Phosphate	HEPES Phosphate	Bicarbonate HEPES Phosphate Sulfate
Electrolytes			
Calcium, mmol/L	0.5	0.5	2
Chloride, mmol/L	1	1	109
Magnesium, mmol/L	5	5	14
Potassium, mmol/L	25	28	5
Sodium, mmol/L	100	110	135
Zinc, mmol/L	–	–	–
Metabolic precursors	Adenine Adenosine Ribose	Adenine L-arginine α-ketoglutarate Ribose	Adenine Adenosine Amino acids Pyruvate Vitamins
Antioxidants and free-radical scavengers	Allopurinol Glutathione	NAC	Allopurinol Glutathione
Other additives	–	NTG PGE <sub>1</sub>	Phenol red

# Preservación dinámica

Características y composición de soluciones de preservación  
**NMP**

1. Mantene

PER

RECETA DE PERFUSATO



2. Asesoram

3. Tratamiento. Deffating, silenciación génica, inmunomodulación, transferencias génicas



# Preservación dinámica

## PERFUSIÓN CONTINUA

Concentrados de hematíes  
¿Sangre completa?  
¿Plaquetas? Regula Fc Crecimiento  
¿HEMO2?

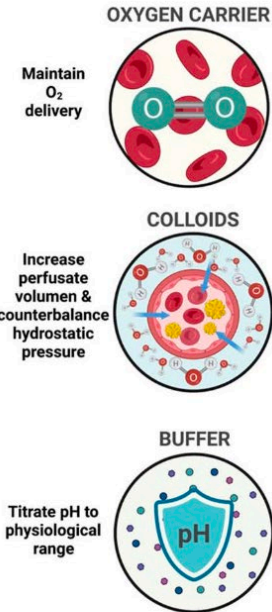
Gelaspan  
Albumina

Bicarbonato

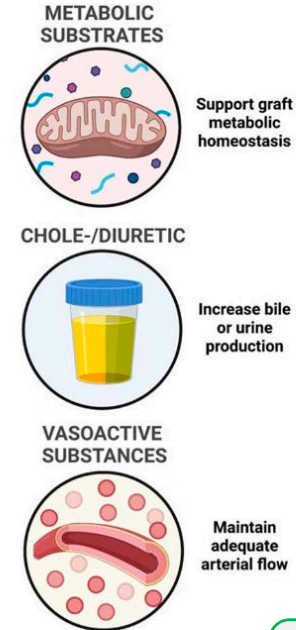
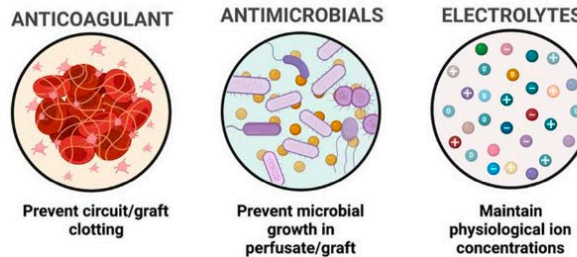
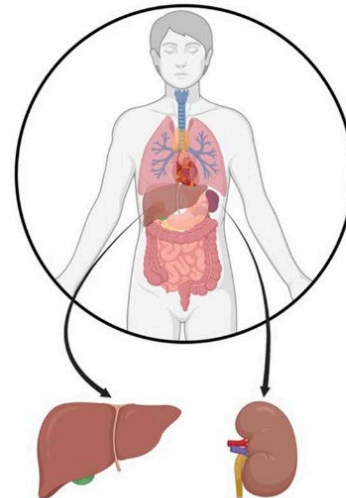
Heparina (no evidencia)

No evidencia suficiente Profilaxis- tratamiento  
Cefalosporinas - Metronidazol/vancomicina - Antifúngicos

### PRIMING SOLUTION



### DURING PERFUSION



## ADITIVOS

- Nutriflex : glucosa, emulsión grasa y aminoácidos
- Aminoven: aminoácidos
- Clinimix aminoácidos, iones, glucosa y CaCl<sub>2</sub>

- Sales biliares: taurocolato de sodio (baja hemolisis) o ursodeoxicólico (FDA)
- -INDUCTORES Corticoide/Tazobactam

Epoprostenol (BQ123, verapamil.)  
Antiinflamatorios  
Puede influir en la coagulación

INSULINA Hepatotrófica y reguladora glucosa.  
Almacenamiento glucógeno= función

Calcio (No Ceftriaxona)  
Magnesio

# Preservación dinámica



**TABLE 3.**

**Characteristics and compositions of solutions used for ex situ normothermic liver perfusion**

	Cambridge <sup>99,100</sup>	Cleveland <sup>101,102</sup>	Groningen <sup>83,103</sup>	Guangzhou <sup>104-106</sup>	Liver4Life <sup>107,108</sup>	MGH <sup>109</sup>	OCS Liver <sup>13</sup>	OrganOx metra <sup>10,110-117</sup>	Pisa <sup>118,119</sup>
Oxygen carrier	PRBCs	PRBCs	PRBCs or HBOC-201 (Hemopure)	PRBCs	PRBCs	PRBCs	PRBCs	PRBCs	PRBCs
Colloid	Succinylated gelatin or dextran/albumin (Steen solution)	Albumin FFP	Albumin Succinylated gelatin	Succinylated gelatin	Albumin FFP	Albumin	Albumin	Succinylated gelatin <sup>a</sup>	Albumin Succinylated gelatin
Anticoagulant	Heparin	Heparin	Heparin	Heparin	Heparin	Heparin	NA <sup>b</sup>	Heparin	Heparin
Antimicrobial	Fluconazole Meropenem	Cefotaxime Vancomycin	Cefazolin or metronidazole	Imipenem/cilastatin Metronidazole	Piperacillin/ tazobactam	–	–	Cefuroxime <sup>c</sup>	Cefazolin Fluconazole Metronidazole
Buffer	Bicarbonate	Bicarbonate	Bicarbonate	Bicarbonate	Bicarbonate	Bicarbonate	NA <sup>b</sup>	Bicarbonate	Bicarbonate
Electrolytes	Calcium chloride Magnesium sulfate	Calcium gluconate	Potassium chloride	Calcium gluconate Magnesium sulfate	Dialysate	Calcium gluconate Ringer's lactate	PlasmaLyte	Calcium gluconate	Calcium gluconate Normal saline
Vasoactive substances	Epoprostenol	Epoprostenol Norepinephrine	–	–	Epoprostenol Phenylephrine	Epoprostenol	NA <sup>b</sup>	Epoprostenol	–
Choleretic	Sodium taurocholate	–	Sodium taurocholate	–	Ursodeoxycholic acid	Sodium taurocholate	Sodium taurocholate	Sodium taurocholate	–
Metabolic substrates	Amino acids Glucose Insulin	Amino acids Glucose Insulin Multivitamins Trace elements	Amino acids Glucose Insulin Multivitamins Trace elements	Amino acids Trace elements	Amino acids Carnitene Lipids Glucagon Insulin	Amino acids Glucose Insulin	Amino acids Glucose Insulin Multivitamins	Amino acids Glucose Insulin	Amino acids Glucose Insulin
Other additives	–	Methylprednisolone	Glutathione Sterile water	Methylprednisolone	Methylprednisolone Platelets	Methylprednisolone	NA <sup>b</sup>	–	Sterile water

<sup>a</sup>Succinylated gelatin substituted for albumin in Birmingham protocol.

<sup>b</sup>The clinical OCS Liver protocol that is publicly available is provided in redacted form.

<sup>c</sup>Cefuroxime substituted for gentamicin and vancomycin in Birmingham protocol.

FFP, fresh frozen plasma; HBOC, hemoglobin-based oxygen carrier; MGH, Massachusetts General Hospital; NA, not available; OCS, Organ Care System; PRBC, packed red blood cell.



# Novedades en soluciones de preservación

**HTK-N**

EXPERIMENTAL

IGL-2

LS-A

HEMO2life

Table 2. Composition of HTK and HTK-N.

Constituents (mmol/L)	HTK	HTK-N
Na+	15	16
K+	10	10
Mg <sup>++</sup>	4	8
Ca <sup>++</sup>	0.01	0.02
Cl <sup>-</sup>	50	30
Histidine	180	124
Histidine HCl	18	
N-acetylhistidine		57
Aspartate		5
Tryptophan	2	2
Oxoglutarate	1	2
L-arginine		3
Glycine		10
L-alanine		5
Saccharose		33
Manitol	30	
Deferoxamine		0.025
LK 614		0.0075

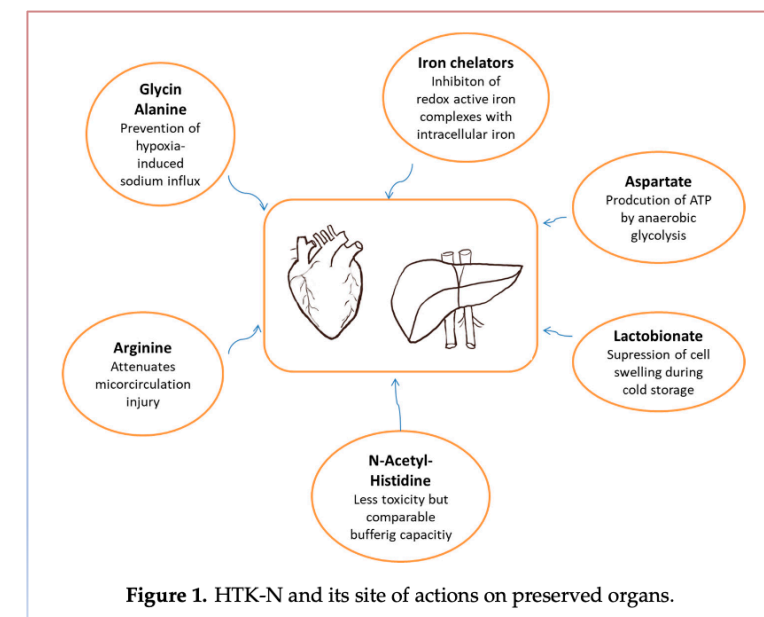


Figure 1. HTK-N and its site of actions on preserved organs.

Mayor capacidad antioxidante

N-Acetilhistidina (por histidina)

Experimental (Cardiaco y hepático). En estudios

# Novedades en soluciones de preservación

HTK-N

IGL-2

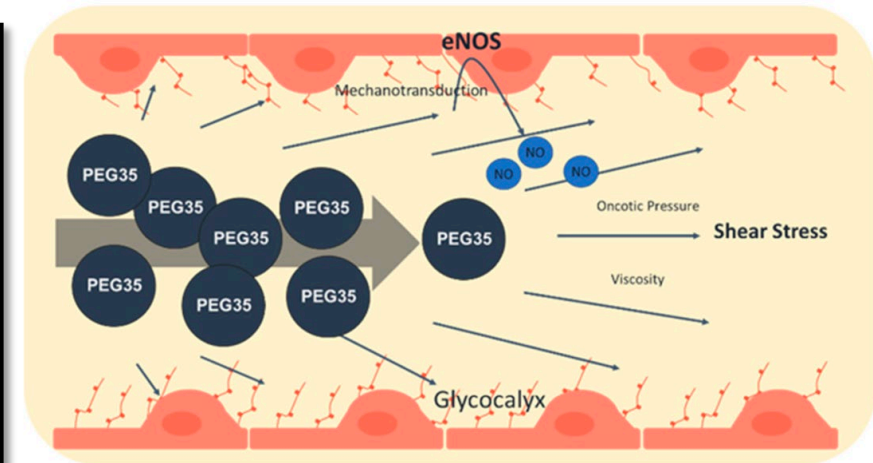
EXPERIMENTAL

LS-A

HEMO2life

Table 1. Composition of IGL-2 and IGL-1 solutions.

Preservation Solution	IGL-1	IGL-2
<b>Electrolytes (mmol/L)</b>		
K <sup>+</sup>	25	25
Na <sup>+</sup>	125	125
Mg <sup>2+</sup>	5.5	
SO <sub>4</sub>		5.5
Zn <sup>2+</sup>		0.091
<b>Buffers (mmol/L)</b>		
Phosphate	25	25
Histidine		30
<b>Impermeants (mmol/L)</b>		
Mannitol	60	60
Lactobionic acid	80	
<b>Colloids (g/L)</b>		
Polyethylene glycol- 35	1	5
<b>Antioxydants (mmol/L)</b>		
Glutathione	3	9
<b>Metabolic precursors (mmol/L)</b>		
Adenosine	5	5
NaNO <sub>2</sub> (nmol/L)		50
pH	7.4	7.4
Osmolarity (mosmol/L)	320	320
Viscosity (cP)	1.2	1.4



PEG 5% limita el edema induce la producción de NO y modula la inmunogenicidad

# Novedades en soluciones de preservación

HTK-N

IGL-2

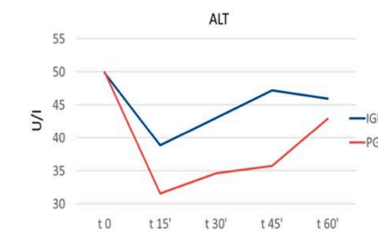
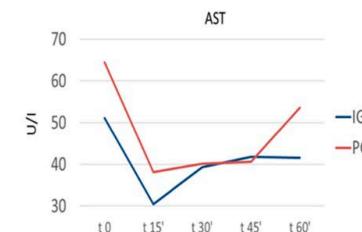
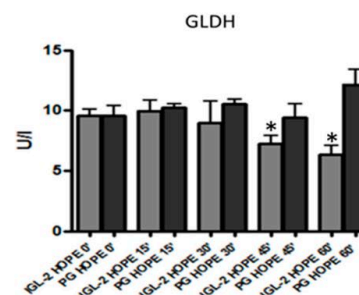
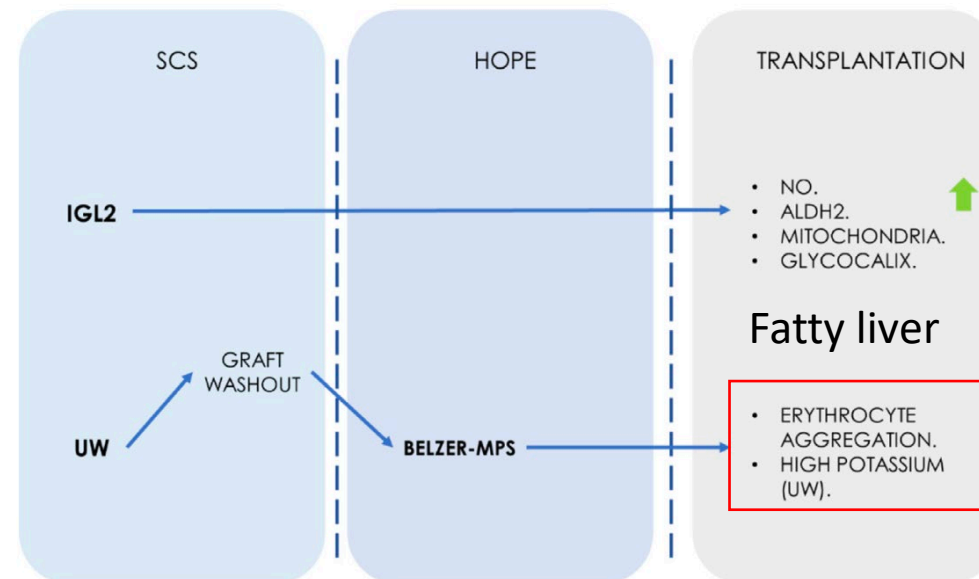
EXPERIMENTAL

LS-A

HEMO2life

Table 2. Composition of IGL2 and Belzer MPS solutions.

Preservation Solution	Belzer-MPS	IGL-2
Electrolytes (mmol/L)		
K +	25	25
Na +	120	125
Mg2 +	5	5
SO4 2-	5	5
Ca +	0.5	
Zn 2+		0.091
Buffers (mmol/L)		
Phosphate	25	25
HEPES	10	
Histidine		30
Impermeants (mmol/L)		
Mannitol	30	60
Lactobionic acid		80
Dextrose	10	
Ribose	5	
Gluconate	85	
Colloids (g/L)		
Hydroxyethyl starch	50	
Polyethylene glycol-35		5
Antioxidants (mmol/L)		
Glutathione	3	9
Metabolic precursors (mmol/L)		
Adenosine		5
Adenine	5	
NaN <sub>2</sub> (nmol/L)		50
pH	7.4	7.4
Osmolarity (mosmol/L)	320	320
Viscosity (cP)	2.4	1.4





# Novedades en soluciones de preservación

HTK-N

*Article*

**PEG35 and Glutathione Improve Mitochondrial Function and Reduce Oxidative Stress in Cold Fatty Liver Graft Preservation**

IGL-2

*Article*

**Role of PEG35, Mitochondrial ALDH2, and Glutathione in Cold Fatty Liver Graft Preservation: An IGL-2 Approach**

EXPERIMENTAL

LS-A

HEMO2life

- Estudios experimentales sobre hígados esteatósicos (con mayor estrés oxidativo)
- PEG 35 + Glutathione
- Protege contra estrés oxidativos
- Efecto sobre integridad mitocondrial
- Promueve la vasodilatación (NO) sobre la microcirculación



# Novedades en soluciones de preservación

HTK-N

IGL-2

LS-A

HEMO2life

- **PEG:**
  - disminuye peroxidación lipídica en el hepatocito
  - favorece la reparación de membrana
  - reduce el influjo de calcio extracelular durante la preservación
- **Ácido salicílico:** Inhibidor Tromboxano
- **Diltiazem:** bloqueador de los canales del calcio
- **Sucrosa:** impermeante más efectivo

*\*\* estudios pre-clínicos en marcha*



# Novedades en soluciones de preservación

HTK-N

IGL-2

LS-A

**HEMO2life**

- Ensayo, randomizado, fase II/III en reclutamiento de pacientes  
"OXYOP 2, NCTo4181710 Trial"
- Hemoglobina A de Arenicola Marina. X 40 capacidad de transporte de O2. Extracelular. No inmunogénica
- Añadir HEMO2life a las soluciones de preservación fría con objetivo de prevenir la disfunción del injerto renal





# Conclusiones

Soluciones de preservación estática son comparables, a espera de estudios prospectivos

La preservación estática continúa siendo la más empleada en injertos estándar

Las soluciones de preservación dinámica son el presente

El progreso de las técnicas de asesoramiento de la viabilidad del injerto durante su perfusión en máquina conllevará modificaciones en los perfusatos



Gracias

[ppalaciosg@salud.aragon.es](mailto:ppalaciosg@salud.aragon.es)