



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

ESTUDIO Y EVALUACIÓN DEL SISTEMA ORGANOX METRA PARA LA PRESERVACIÓN HEPÁTICA EXTRACORPÓREA Y SU UTILIDAD EN TRASPLANTE HEPÁTICO

AUTOR: LAURA CABOT ALMELA

TUTOR: DAVID MORATAL PÉREZ

Curso Académico: 2017-18

AGRADECIMIENTOS

A David, mi tutor, por su pasión y curiosidad por la vida, que le hicieron aceptar ayudarme en este proyecto sin tener ninguna relación con su mundo.

A Salva y todos mis compañeros de Dismeval S.L., por introducirme en el sector de los dispositivos biomédicos y enseñarme tantísimo, personal y profesionalmente. Pero, sobre todo, por descubrirme esta máquina y permitirme utilizarla y conocerla tan de cerca.

A Chris Morris y Carlo Ceresa, por la formación impartida, por el trato recibido en cada visita y por contestar a todas y cada una de mis preguntas (que no han sido pocas).

A la tercera generación del Grado en Ingeniería Biomédica de la UPV, en conjunto. Gracias a mis profesores y, por supuesto, a mis compañeros, por hacerme disfrutar cada curso y demostrarme que no me equivoqué, que realmente me apasiona lo que estudio.

RESUMEN

Anualmente, se realizan más de 27.700 trasplantes hepáticos en todo el mundo, pero las listas de espera siguen sin reducirse considerablemente. Esto es debido, principalmente, a que un gran porcentaje de los hígados donados son rechazados por ser considerados no aptos para trasplante, lo cual produce una situación de escasez de órganos a nivel mundial. Esta situación ha motivado a muchos investigadores a buscar una solución que permita la utilización de una mayor cantidad de órganos sin poner en riesgo el éxito del trasplante. Con este objetivo surgen las máquinas de perfusión extracorpórea. Son dispositivos diseñados para optimizar la evaluación, la preservación y la recuperación de órganos para trasplante, además de permitir muchas veces su transporte.

En este Trabajo Fin de Grado se va a analizar el procedimiento de trasplante hepático y se va a estudiar la incorporación de la tecnología de perfusión normotérmica en el mismo. Se utilizará la máquina OrganOx metra, el sistema comercial más completo y automatizado en la actualidad, para profundizar en los conocimientos sobre perfusión hepática y se incluirán casos reales de su utilización en distintos centros de trasplante para analizar sus beneficios e inconvenientes.

Palabras clave: trasplante hepático; preservación extracorpórea; perfusión normotérmica

RESUM

Anualment, es realitzen més de 27.700 trasplantaments hepàtics en tot el món, però les llistes d'espera encara no s'han reduït considerablement. Açò es deu, principalment, a que un gran percentatge del fetges donats es rebutgen per ser considerats no aptes per al trasplantament, la qual cosa produeix una situació d'escassetat d'òrgans a nivell mundial. Aquesta situació ha motivat a molts investigadors a buscar una solució que permeti la utilització d'una major quantitat d'òrgans sense arriscar l'èxit del trasplantament. Amb aquest objectiu van sorgir les màquines de perfusió extracorpòrea. Es tracta de dispositius dissenyats per optimitzar l'avaluació, la preservació i la recuperació d'òrgans per a trasplantaments, a més de permetre en moltes ocasions el seu transport.

En aquest Treball Fi de Grau es va a analitzar el procediment de trasplantament hepàtic i es va a estudiar la incorporació de la tecnologia de perfusió normotèrmica en el mateix. S'utilitzarà la màquina OrganOx metra, el sistema comercial més complet i automatitzat en l'actualitat, per profunditzar en els coneixements sobre perfusió hepàtica i s'inclouran casos reals de la seua utilització en diferents centres de trasplantament per analitzar els seus beneficis i inconvenients.

Paraules clau: trasplantament hepàtic; preservació extracorpòrea; perfusió normotèrmica

ABSTRACT

Every year, more than 27.700 hepatic transplants are performed all around the world, but waiting lists are still not reduced enough. This is due, mainly, because a great percentage of available donor livers are discarded considering that they are not suitable for transplantation. That creates a shortage of organs worldwide. Aiming to find a solution, researches worldwide are studying ways to increase the percentage of valid organs without compromising the outcome. This is how perfusion machines appear. They are extracorporeal devices designed to optimise evaluation, preservation and organs recovery for transplant. Furthermore, some of these machines also allow the active liver transportation.

In this Final Thesis Project the liver transplant procedure will be analysed and the incorporation of the normothermic perfusion technology in it will be studied. The design and working method of the OrganOx metra device will be exhaustively analysed in order to learn more about hepatic perfusion. This device is the most complete and automated machine commercialized nowadays. Real clinical cases of transplantations performed using the OrganOx metra in different transplant centres will be included and they will be useful to study its benefits and inconveniences.

Key words: hepatic transplantation; extracorporeal preservation; normothermic perfusion

CONTENIDOS TFG

- DOCUMENTO MEMORIA
- DOCUMENTO PRESUPESTO
- ANEJOS



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

DOCUMENTO MEMORIA

Estudio y evaluación del sistema OrganOx metra para la preservación hepática extracorpórea y su utilidad en trasplante hepático

GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

AUTORA: Laura Cabot Almela

TUTOR: David Moratal Pérez

CURSO: 2017/2018

Tabla de contenido – MEMORIA

1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. EL HÍGADO: ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA	5
1.2. PRINCIPALES PATOLOGÍAS HEPÁTICAS.....	7
1.3. SITUACIÓN GENERAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO	8
2. MOTIVACIÓN.....	12
3. OBJETIVOS.....	12
3.1. OBJETIVO GENERAL	12
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
4. ESTADO DEL ARTE	13
4.1. PROCESO GENERAL DE TRASPLANTE HEPÁTICO.....	13
4.2. PRESERVACIÓN <i>EX SITU</i> ESTÁTICA EN FRÍO	16
4.3. PRESERVACIÓN <i>EX SITU</i> CON MÁQUINAS DE PERFUSIÓN	16
4.3.1. <i>PERFUSIÓN EN HIPOTERMIA</i>	17
4.3.2. <i>PERFUSIÓN EN NORMOTERMIA</i>	17
4.4. PRINCIPALES MÁQUINAS DE PERFUSIÓN HEPÁTICA.....	18
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
6. RESULTADOS	21
6.1. COMPARACIÓN PRESERVACIÓN ESTÁTICA VS DINÁMICA	21
6.2. COMPARACIÓN EQUIPOS DE PERFUSIÓN HEPÁTICA EN NORMOTERMIA.....	22
6.3. PUBLICACIONES DE HÍGADOS TRASPLANTADOS EN MÁQUINAS DE PERFUSIÓN NORMOTÉRMICA	24
6.4. ENSAYOS CLÍNICOS EN PROCESO CON MÁQUINAS DE PERFUSIÓN NORMOTÉRMICA PARA HÍGADO	26
6.5. DESCRIPCIÓN TÉCNICA DEL EQUIPO COMERCIAL ORGANOX METRA	28
6.5.1. <i>DESCRIPCIÓN GENERAL DEL EQUIPO</i>	28
6.5.2. <i>COMPONENTES Y FUNCIONAMIENTO</i>	30
6.5.3. <i>FUNGIBLES</i>	34
6.5.4. <i>SOLUCIONES DE PERFUSIÓN</i>	35
6.5.5. <i>CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS</i>	36
6.6. PRIMER HÍGADO HUMANO CONECTADO A LA MÁQUINA ORGANOX METRA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE DE VALÈNCIA.	40
6.7. EVALUACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD	49
7. CONCLUSIONES	50
8. LÍNEAS FUTURAS	51
9. REFERENCIAS.....	52

ÍNDICE FIGURAS

FIGURA 1: ESQUEMA DE LA CIRCULACIÓN HEPÁTICA HUMANA.	5
FIGURA 2: LOCALIZACIÓN DEL HÍGADO EN EL CUERPO HUMANO. DEPOSITPHOTOS – WAVEBREAKMEDIA	6
FIGURA 3: VASOS SANGUÍNEOS HEPÁTICOS PRINCIPALES. DEPOSITPHOTOS - BLUERINGMEDIA.....	6
FIGURA 4: ECOGRAFÍA DE VESÍCULA BILIAR CON LITIASIS MÚLTIPLE EN SU INTERIOR (GRAY, 2015).....	7
FIGURA 5: HÍGADOS TRASPLANTADOS EN TODO EL MUNDO EN 2010-2016. DATOS DE LA ONT (NEWSLETTER TRANSPLANT, 2016).....	8
FIGURA 6: DATOS HISTÓRICOS (1993-2016) TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA (RETH, MEMORIA DE RESULTADOS 2016).....	9
FIGURA 7: NÚMERO TOTAL Y TASA ANUAL (PMP: POR MILLÓN DE PERSONAS) DE DONANTES DE ÓRGANOS EN ESPAÑA. 1993-2016 (RETH, MEMORIA DE RESULTADOS 2016).....	9
FIGURA 8: HÍGADOS TRASPLANTADOS AL AÑO (ROJO) Y PACIENTES EN LISTA DE ESPERA AL FINALIZAR EL AÑO (AZUL) (ONT, 2016).....	10
FIGURA 9: DATOS HISTÓRICOS EDAD DONANTES DE TH (RETH, MEMORIA DE RESULTADOS 2016).....	10
FIGURA 10: DATOS HISTÓRICOS EDAD RECEPTORES TH (RETH, MEMORIA DE RESULTADOS 2016).....	10
FIGURA 11: HÍGADOS DESECHADOS (VALOR ABSOLUTO Y PORCENTAJE) EN ESPAÑA 1990-2016. EN AMARILLO SE MUESTRAN LOS HÍGADOS TRASPLANTADOS Y EN VERDE LOS DESECHADOS, AMBOS EN VALOR ABSOLUTO (ONT, MEMORIA DE ACTIVIDAD EN TRASPLANTE HEPÁTICO, 2016).....	11
FIGURA 12: TH CON TÉCNICA PIGGY-BACK. ANASTOMOSIS DE LAS TRES VENAS HEPÁTICAS CON LA VCI (EASL, JOURNAL OF HEPATOLOGY 2016).....	14
FIGURA 13: TH SPLIT O PARCIAL DIFERENCIANDO SEGMENTOS PARA TH ADULTO Y PEDIÁTRICO (EASL, JOURNAL OF HEPATOLOGY 2016).....	15
FIGURA 14: TH DONANTE VIVO ADULTO (EASL, JOURNAL OF HEPATOLOGY 2016).....	15
FIGURA 15: DISPOSITIVO DE PERFUSIÓN HEPÁTICA EN NORMOTERMIA ORGANOX METRA (ORGANOX METRA, INSTRUCTIONS FOR USE).....	28
FIGURA 16: RECORRIDO DE LA SANGRE EN EL CIRCUITO DEL DISPOSITIVO ORGANOX METRA (CERESA, ORGANOX)	29
FIGURA 17: DETALLE PANEL DE CONTROL.....	33
FIGURA 18: DETALLES PANTALLA DE VISUALIZACIÓN DE PARÁMETROS	33
FIGURA 19: SET FUNGIBLE COMPLETO ORGANOX METRA (ORGANOX METRA, INSTRUCTIONS FOR USE).....	34
FIGURA 20: CONECTOR EN FORMA DE Y PARA CEBADO COMPLETO (ORGANOX METRA, INSTRUCTIONS FOR USE)	34
FIGURA 21: DISPOSITIVO ORGANOX METRA DURANTE LA CALIBRACIÓN. CIRCUITO SIN ENSAMBLAR.	35
FIGURA 22: DISPOSITIVO ORGANOX METRA TRAS ENSAMBLAR EL CIRCUITO. PREPARADO PARA EL CEBADO.....	35
FIGURA 23: GUI MOSTRANDO EL ICONO DE CONECTIVIDAD WIFI	37
FIGURA 24: PANTALLA SMARTPHONE TRAS ACCEDER A LADIRECCIÓN WEB '10.0.0.1'	38
FIGURA 25: SMARTPHONE CON PANTALLA REMOTA DEL DISPOSITIVO ORGANOX METRA	38
FIGURA 26: BOTÓN DE DESCARGA MARCADO EN VERDE.....	39
FIGURA 27: MENÚ DE SELECCIÓN DE DATOS PARA DESCARGA.....	39
FIGURA 28: HÍGADO DONADO TRAS SER EXTIRPADO.....	40
FIGURA 29: CIRUJANO REALIZANDO LA CANULACIÓN HEPÁTICA.....	41
FIGURA 30: HÍGADO CANULADO	41
FIGURA 31: CALIBRADOR TERUMO CONECTADO AL DISPOSITIVO	41
FIGURA 32: MONITOR CALIBRADOR TERUMO	41
FIGURA 33: PREPARACIÓN DE BOLOS Y SOLUCIONES DE INFUSIÓN.....	42
FIGURA 34: COLOCACIÓN DEL SENSOR TERUMO CON EL CABEZAL TRAS LA CALIBRACIÓN	42
FIGURA 35: FASE DE CEBADO. SEGUNDA BOLSA DE SANGRE ENTRANDO EN EL CIRCUITO	43
FIGURA 36: BOMBAS DE JERINGA DE INFUSIÓN DURANTE EL PROCESO DE PERFUSIÓN	43
FIGURA 37: PIEZA EN FORMA DE Y QUE PERMITE EL CEBADO DEL SISTEMA.....	44
FIGURA 38: MONTAJE COMPLETO DEL SISTEMA ORGANOX METRA PREPARADA PARA COMENZAR LA PERFUSIÓN	44
FIGURA 39: EXTRACCIÓN DE MUESTRA DE SANGRE DEL CIRCUITO PARA ANÁLISIS	45

FIGURA 40: HÍGADO DONADO TRAS POCOS MINUTOS DE PERFUSIÓN NORMOTÉRMICA.	45
FIGURA 41: HÍGADO DONADO TRAS 2 HORAS DE PERFUSIÓN. SE OBSERVA LA BILIS PRODUCIDA (COLOR AMARILLO)	46
FIGURA 42: DETALLE PRODUCCIÓN DE BILIS A LAS 6 HORAS DE PERFUSIÓN.....	46
FIGURA 43: PANTALLAS DE VISUALIZACIÓN DE PARÁMETROS DURANTE LA PERFUSIÓN HEPÁTICA. ORDENADAS CRONOLÓGICAMENTE DE IZQUIERDA A DERECHA Y DE ARRIBA ABAJO.	47
FIGURA 44: EVOLUCIÓN DE PARÁMETROS DURANTE LA PERFUSIÓN HEPÁTICA EN EL DISPOSITIVO ORGANOX METRA.....	47

ÍNDICE TABLAS

TABLA 1: MÁQUINAS DE PERFUSIÓN HEPÁTICA EN EL MERCADO ACTUALMENTE	18
TABLA 2: COMPARATIVA PRESERVACIÓN DE HÍGADOS ESTÁTICA Y DINÁMICA.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
TABLA 3: COMPARATIVA MÁQUINAS DE PERFUSIÓN HEPÁTICA EN NORMOTERMIA (ORGANOX LTD, TRANSMEDICS, ORGAN ASSIST).....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
TABLA 4: PUBLICACIONES DE HÍGADOS TRASPLANTADOS UTILIZANDO MÁQUINAS DE PERFUSIÓN NORMOTÉRMICA (CERESA, 2017)	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
TABLA 5: ENSAYOS CLÍNICOS EN PROCESO CON MÁQUINAS DE PERFUSIÓN HEPÁTICA EN NORMOTERMIA (CERESA, 2017)	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
TABLA 6: COMPONENTES DEL DISPOSITIVO ORGANOX METRA Y SU FUNCIÓN (ORGANOX METRA, INSTRUCTIONS FOR USE)	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
TABLA 7: ESPECIFICACIONES TÉCNICAS CONSUMO DE CORRIENTE DEL DISPOSITIVO ORGANOX METRA (ORGANOX METRA, INSTRUCTIONS FOR USE)	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
TABLA 8: FORMATO DE DATOS DE PERFUSIÓN DESCARGADOS (ORGANOX METRA, INSTRUCTIONS FOR USE).....	39

ACRÓNIMOS

TH: Trasplante hepático

VCI: Vena cava inferior

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

RETH: Registro Español de Trasplante Hepático

FDA: US Food & Drug Administration

GUI: Interfaz Gráfica de Usuario

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El hígado: anatomía y fisiología

El hígado es la víscera más grande de nuestro organismo, con un peso de alrededor de 1.5 kg en un adulto medio. Está situado en la parte superior derecha de la cavidad abdominal, delante del estómago, encima del duodeno y debajo del diafragma, que lo separa del corazón. En la Figura 2 se observa la localización de este órgano en el cuerpo humano. (Gray, 2015)

Anatómicamente, el hígado es una estructura sólida llena de sangre que consta de dos lóbulos principales, formados por múltiples lobulillos conectados a pequeños conductos que finalmente forman el conducto hepático. Este conducto transporta la bilis producida por los hepatocitos hacia la vesícula biliar y el duodeno, que es la primera parte del intestino delgado. La característica más especial del hígado es que se trata del único órgano de todo el cuerpo humano capaz de auto-regenerarse tras ser extraída parte de su estructura. Esto facilita en muchas ocasiones el tratamiento de algunas enfermedades, puesto que permite eliminar zonas lesionadas que, tras unos meses, se recuperan. Además, esta característica también permite el trasplante hepático (TH) con donante vivo. Esto es, el donante cede parte de su hígado, normalmente a un familiar y, con el paso del tiempo, tanto el donante como el receptor recuperan por completo su órgano. Este proceso de regeneración depende en gran medida de la edad y el estado tanto del paciente como del receptor, por lo que no siempre se regenera con éxito y hay que considerar multitud de factores antes de tomar la decisión de realizar la cirugía.

La circulación sanguínea hepática se caracteriza por ser de aportación doble, puesto que la sangre llega al hígado tanto por la arteria hepática como por la vena porta. El aporte sanguíneo a este órgano es de alrededor del 25% del total del volumen minuto cardiaco (Canadian Cancer Society, 2018). La distribución de los vasos sanguíneos en el hígado permite la división anatómica del órgano en lóbulos y segmentos, lo cual es muy importante en el contexto clínico, puesto que permite a médicos y cirujanos localizar lesiones y estructuras hepáticas con exactitud. Se resume la circulación hepática en la Figura 1. La vena porta nutre al órgano con sangre poco oxigenada pero rica en nutrientes, procedente del tracto gastrointestinal y del bazo. Esto constituye el aporte del 75% de la sangre que circula por el órgano, mientras que el 25% restante es sangre rica en oxígeno procedente de la arteria hepática. La sangre de ambos sistemas entrantes se mezcla en toda la estructura hepática y abandona el hígado a través de las venas hepáticas, que drenan finalmente en la vena cava inferior (VCI) (Netter, Frank H., 2007). Puede verse la distribución de estos vasos, junto con la vesícula biliar y el conducto hepático o biliar en la Figura 3.

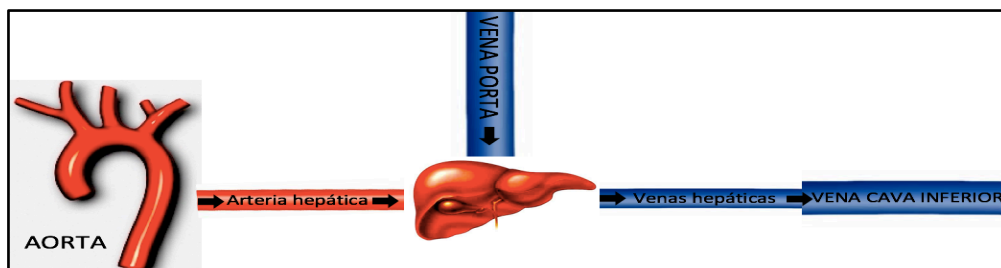


Figura 1: Esquema circulación hepática

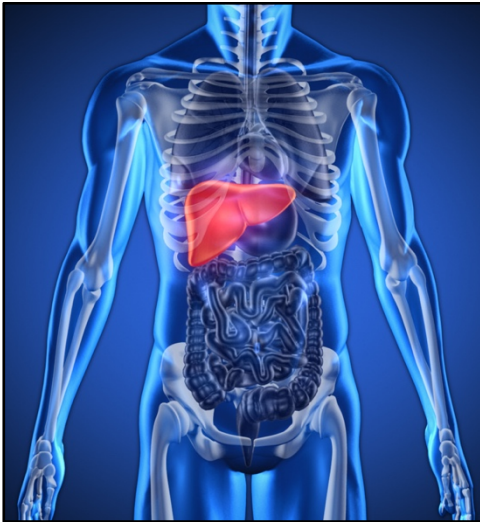


Figura 2: Localización del hígado en el cuerpo humano. Depositphotos – Wavebreakmedia

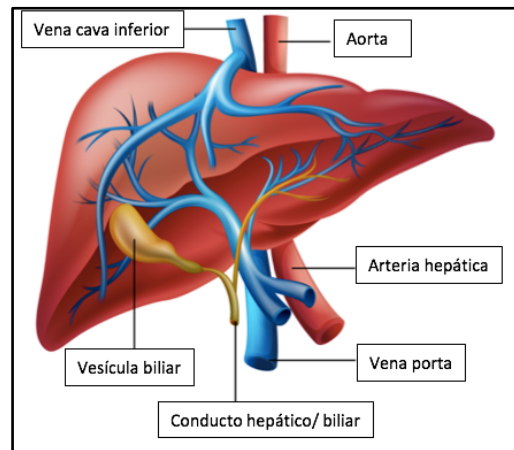


Figura 3: Vasos sanguíneos hepáticos principales. Depositphotos - bluringmedia.

Fisiológicamente, el hígado es una estructura fundamental para el organismo humano. Se han identificado más de 500 funciones vitales relacionadas con este órgano. Inicialmente es un órgano hematopoyético, ya que durante las primeras semanas de vida es el principal productor de glóbulos rojos. La médula ósea asume esta función a partir de las doce semanas de vida y el hígado cesa entonces la producción de glóbulos rojos.

Por una parte, el hígado produce la bilis necesaria para la digestión en el duodeno de los ácidos grasos ingeridos con los alimentos. Por otra parte, la función más conocida y una de las más importantes de este órgano es la desintoxicación de la sangre, mediante la cual metaboliza sustancias como el etanol, la bilirrubina o el amonio, además de neutralizar un gran número de toxinas que podrían dañar gravemente nuestro organismo (Canadian Cancer Society, 2018). En este aspecto, el hígado funciona como un filtro que evita que sustancias dañinas pasen a la circulación sanguínea de todo el organismo. Además, también almacena sustancias como glucógeno o vitaminas, regula la coagulación sanguínea y realiza el metabolismo de multitud de proteínas, lípidos y carbohidratos. Por último, el hígado contiene la mayor parte de los macrófagos del organismo, las células de Kupffer. Éstas, junto con los hepatocitos, participan en el proceso inmunológico produciendo proteínas y otras moléculas que reaccionan ante bacterias, virus y macromoléculas extrañas al organismo (Gray, 2015).

Con todo, el hígado es un órgano imprescindible para la vida humana y su ausencia, daño o deterioro puede resultar incompatible con la vida. Es por esto por lo que el hígado es el segundo órgano que más se trasplanta en el mundo, solamente por detrás del riñón, según los datos de registros de organismos oficiales, como la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Las principales enfermedades que deterioran gravemente la función del hígado y que suelen requerir un trasplante son: la cirrosis (tanto causada por virus de hepatitis como por alcohol), distintas infecciones por el virus de la hepatitis C, problemas en los conductos biliares y tumores hepáticos.

1.2. Principales patologías hepáticas

Son muchas las alteraciones o patologías que puede sufrir el hígado por causas muy diversas, algunas de las cuales pueden evitarse con una adecuada prevención. Se resumen a continuación las más destacadas.

- Ictericia:

La ictericia es la decoloración amarillenta de la piel a causa de un aumento considerable de pigmento biliar o bilirrubina en el plasma. Suele apreciarse en las escleróticas de los ojos, que se observan de un fuerte tono amarillento. La gravedad de esta alteración depende del grado de aumento de los pigmentos biliares y de la duración del factor causante (Gray, 2015).

- Cálculos biliares:

Se trata de la presencia de cálculos en la vesícula biliar. La composición de los cálculos varía notoriamente en cada persona, pero suele predominar el colesterol y pigmento biliar. A partir de los 40 años, aproximadamente un 10% de las personas tienen cálculos biliares. Algunas veces se calcifican y se observan en radiografías simples, aunque son muchas las ocasiones en las que se descubren casualmente durante una ecografía. En la Figura 4 se observa una ecografía de vesícula biliar con múltiples cálculos (Gray, 2015).

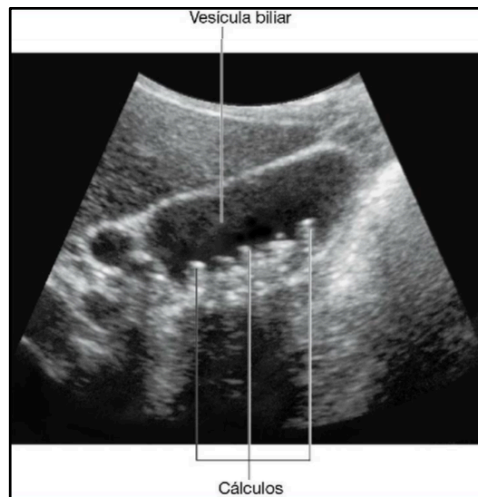


Figura 4: Ecografía de vesícula biliar con litiasis múltiple en su interior (Gray, 2015)

- Hepatitis por virus:

La hepatitis es una enfermedad inflamatoria normalmente causada por una infección viral o bacteriana. También puede producirse por causas inmunitarias debido a los anticuerpos o por intoxicación por alcohol o fármacos. Los virus más comunes son los de la hepatitis A, B y C (Canadian Cancer Society, 2018).

- Cirrosis hepática:

En un hígado cirrótico, las células del parénquima hepático se van sustituyendo, al morir, por un tejido anormal de tipo cicatricial. Esto afecta progresivamente a la función del hígado y, en la mayoría de los casos, provoca insuficiencia hepática grave. Pueden tratarse algunas de las enfermedades que la producen, así como algunas de las consecuencias asociadas, pero la cirrosis es irreversible y su tratamiento definitivo es el trasplante hepático (Netter, Frank H., 2007).

- **Hepatocarcinoma:**

Se trata de un cáncer de hígado que supone cerca del 90% de los tumores hepáticos malignos primarios. Este tumor se debe a una cirrosis hepática en la mayoría de los casos. En los últimos años, gracias a los avances médicos y tecnológicos, así como a una mayor prevención, se ha conseguido diagnosticar este tumor en un estado inicial, de manera que se puede aplicar un tratamiento curativo (Gray, 2015).

- **Esteatosis hepática:**

Esta alteración también es conocida como hígado graso y se caracteriza por producir hepatomegalia (un aumento considerable del tamaño del hígado) y un aspecto moteado y blando del hígado. Esta alteración suele aparecer a causa de ingestas excesivas de alcohol, azúcares o grasas. Si no se trata adecuadamente, la esteatosis hepática puede derivar en cirrosis o bien, en menor medida, en cáncer de hígado (Canadian Cancer Society, 2018).

Existen muchas más alteraciones hepáticas y, en función del país o región, su prevalencia, diagnóstico y tratamiento varía. La Memoria de Resultados del 2016 del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) muestra que la enfermedad principal de los receptores de trasplante hepático en 2016 en España fue la cirrosis, seguida del hepatocarcinoma, suponiendo un 52,2% y un 28,4% de los casos respectivamente (RETH, Memoria de resultados 2016).

1.3. Situación general del trasplante hepático

Según el Registro Mundial de Trasplantes, que gestiona desde hace años la ONT, en 2016 fueron 27.759 el total de hígados trasplantados en todo el mundo, manteniendo la tendencia creciente de los últimos años que muestra la Figura 5 (Newsletter Transplant, 2016).

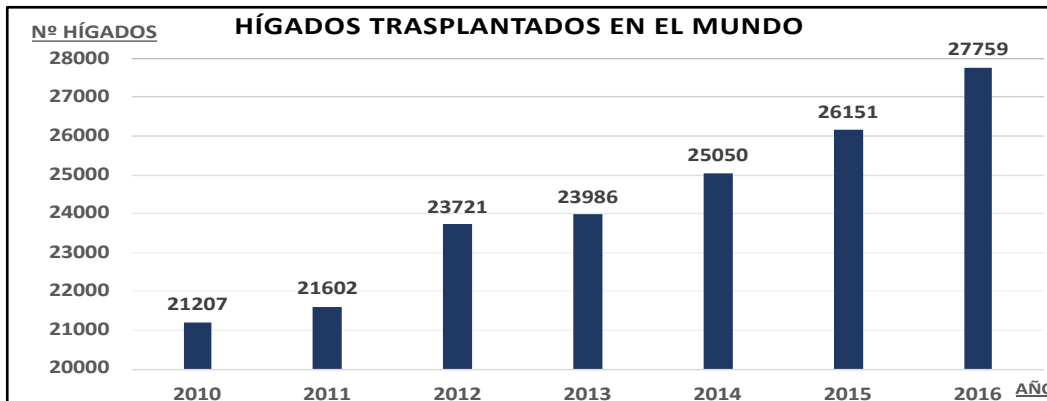


Figura 5: Hígados trasplantados en todo el mundo en 2010-2016. Datos de la ONT (Newsletter Transplant, 2016)

Más concretamente, en la Unión Europea, sigue aumentando también la cifra anual de trasplantes hepáticos, habiendo pasado de 7.173 hígados trasplantados en 2013 a 7.762 en 2016. De éstos, una parte importante corresponde a trasplantes realizados en España, que lleva años siendo el líder mundial de trasplantes y cuyo modelo se está adoptando en múltiples regiones de todos los continentes. La Figura 6 muestra la evolución del número de trasplantes hepáticos en España durante las últimas dos décadas (RETH, Memoria de Resultados 2016).

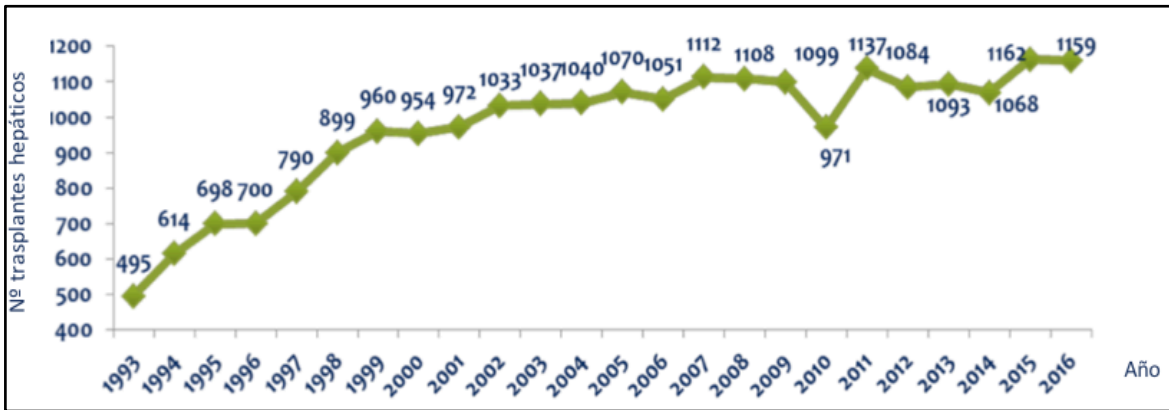


Figura 6: Datos históricos (1993-2016) trasplante hepático en España (RETH, Memoria de resultados 2016)

Esta tasa creciente de trasplantes hepáticos a nivel mundial y nacional es debida, en gran parte, al creciente número de donantes de órganos. En la Figura 7 se representa la evolución del número de donantes en España para las últimas décadas.

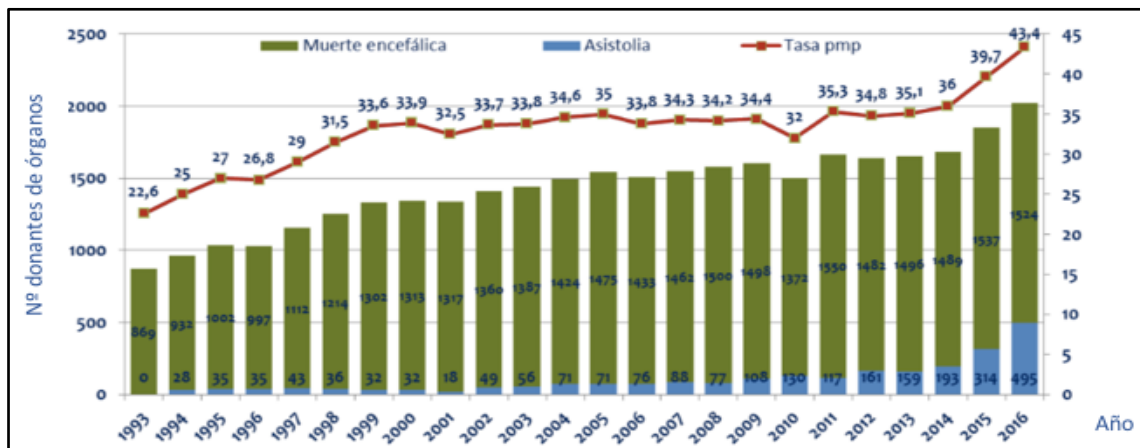


Figura 7: Número total y tasa anual (pmp: pmillón de personas) de donantes de órganos en España. 1993-2016 (RETH, Memoria de resultados 2016)

Con esta situación de crecimiento general tanto en número de donantes como en número de trasplantes realizados, no puede comprenderse fácilmente que haya todavía un gran número de personas esperando recibir un hígado en las listas de espera y que esta cifra crezca todavía año tras año. De hecho, una gran proporción de pacientes mueren sin haber sido trasplantados, debido a que el número de potenciales candidatos a trasplante hepático supera al de donantes. Según datos de la ONT, cada año alrededor de 2.100 personas pasan por la lista de espera de trasplante hepático en nuestro país y otras 100 mueren esperando el trasplante. En 2015 fueron 99 las personas fallecidas en esta lista de espera y en 2016, 78.

Para comprender este déficit de órganos es necesario pararse a analizar qué ocurre con los hígados donados. En la Figura 8 puede observarse la relación entre los trasplantes hepáticos realizados cada año y el número de pacientes que permanecen en la lista de espera al finalizar el mismo. Se observa que las listas de espera se redujeron notablemente en 2011, pero siguieron subiendo cada año y, pese a que en 2016 se registró un descenso importante, todavía había 645 pacientes en lista de espera, cifra muy significativa que se espera poder reducir en los próximos años (Memoria de Actividad de Trasplante hepático 2016, ONT).

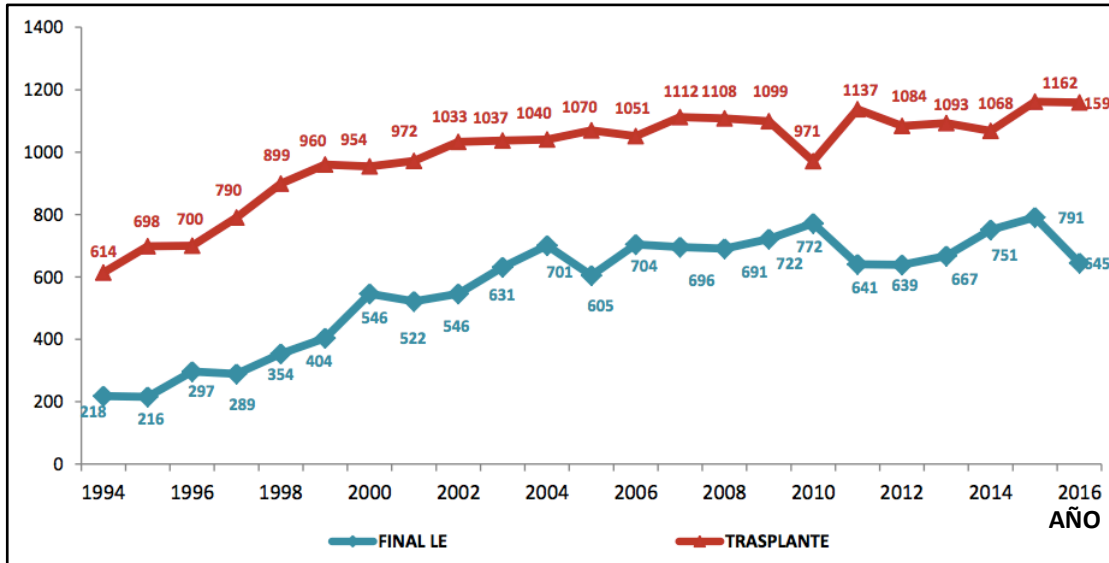


Figura 8: Hígados trasplantados al año (rojo) y pacientes en lista de espera al finalizar el año (azul) (ONT, 2016)

Cabe analizar ahora las características de donantes y receptores con el fin de estudiar porqué sigue habiendo tantos pacientes en lista de espera pese a haber una cantidad tan elevada de donantes cada año. Por un lado, la edad de los donantes está comprendida mayoritariamente entre los 55 y los 74 años, suponiendo un porcentaje cada vez mayor el número de donantes mayores de 75 años, como puede verse en la Figura 9, extraída de la memoria de resultados del 2016 de la RETH. Asimismo, igual que la edad de los donantes, la Figura 10 muestra que la edad de los receptores también ha ido aumentando proporcionalmente en los últimos años, siendo un 36,2% de los receptores mayores de 60 años actualmente (RETH, Memoria de resultados 2016).

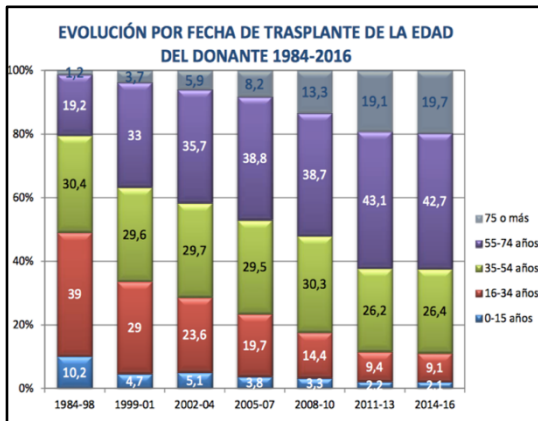


Figura 9: Datos históricos edad donantes de TH (RETH, Memoria de resultados 2016)

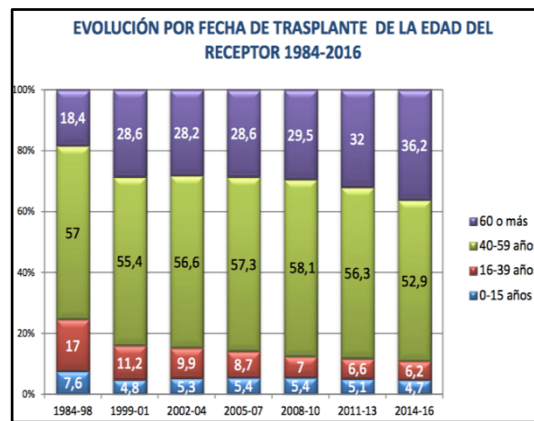


Figura 10: Datos históricos edad receptores TH (RETH, Memoria de resultados 2016)

Se extrae de estos datos que tanto la edad de los donantes como la de los receptores es cada vez mayor, efecto directo del envejecimiento poblacional. En muchos casos, tanto la edad como la comorbilidad asociada pueden suponer un riesgo elevado en el proceso de trasplante, ya que un trasplante es un proceso quirúrgico realmente complejo y de su éxito depende totalmente la vida del trasplantado. Por este motivo, un gran porcentaje de hígados

donados terminan siendo desechados y considerados no aptos para trasplante, con el fin de evitar un mal funcionamiento del hígado trasplantado que conlleve la muerte del paciente.

Así pues, siguen siendo muchos los pacientes que cada año esperan un hígado compatible con su organismo y su condición que les salve la vida, pero se sigue descartando un gran porcentaje de los hígados donados al año. La Figura 11 muestra la relación de hígados desechados respecto a los hígados donados durante los últimos años, habiendo sido rechazados en 2016 un 26.8% de los hígados donados.

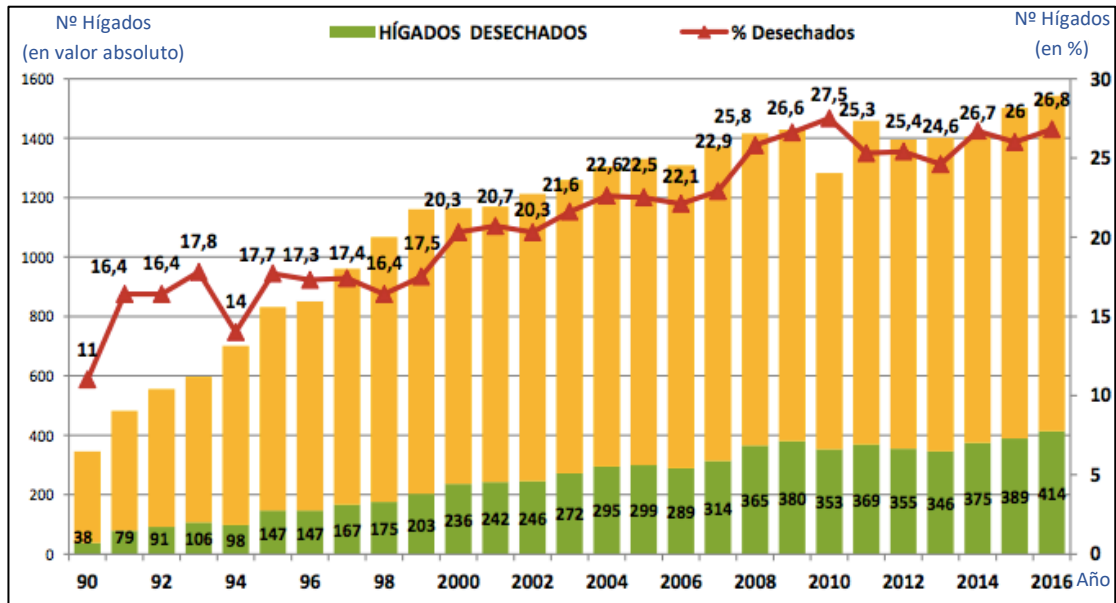


Figura 11: Hígados desechados (valor absoluto y porcentaje) en España 1990-2016. En amarillo se muestran los hígados trasplantados y en verde los desechados, ambos en valor absoluto (ONT, Memoria de actividad en trasplante hepático, 2016)

Entre las causas por las que se desechan los hígados destaca el hígado patológico, suponiendo este factor el 91% de los hígados descartados en 2016. Además, entre las patologías que suponen el rechazo del órgano para trasplante, destaca la esteatosis o hígado graso y el aspecto macroscópico, con un 27.5% y un 24.9% de hígados patológicos desechados en 2016 respectivamente (ONT, Memoria de actividad en trasplante hepático, 2016).

Con todo, cabe preguntarse si hay algo que pueda hacerse para reducir esta gran cantidad de hígados que se descartan cada año, con el fin de conseguir reducir al máximo las muertes en las listas de espera y optimizar el uso de los hígados donados.

Para encontrar respuesta a esta pregunta, desde hace más de una década multitud de investigadores focalizan sus esfuerzos en mejorar estas cifras de órganos desechados. Surge de estas investigaciones la máquina de perfusión hepática extracorpórea como posible solución. En el presente estudio, además de investigar cuáles son los equipos comerciales que se han conseguido desarrollar en esta línea, se repasa su evolución hasta llegar a la innovadora tecnología de perfusión normotérmica, que ya ha permitido reducir en gran medida las cifras de hígados descartados en multitud de centros de trasplante por todo el mundo, sobre todo en casos de hígados esteatósicos y con pésima apariencia macroscópica.

2.MOTIVACIÓN

La realización de este proyecto está enmarcada completamente en el ámbito de la ingeniería biomédica. El estudio de la tecnología utilizada en el proceso de trasplante hepático resulta de gran interés en este campo, puesto que requiere de la aplicación de conocimientos técnicos para solucionar problemas médicos y mejorar procesos quirúrgicos.

La motivación del presente trabajo es doble. Por un lado, las grandes listas de espera, junto con el gran número de hígados desechados cada año, promueve la investigación en las máquinas de perfusión extracorpórea y su inclusión en el proceso de trasplante, que supone un aprovechamiento de los órganos muy superior al actual. Estos equipos pueden disminuir a un porcentaje realmente bajo los órganos descartados para trasplante y favorecer así que las listas de espera se reduzcan cada vez más, mejorando la vida de un gran número de pacientes. Por otro lado, existe una motivación personal por parte de la alumna, que ha conocido de primera mano el equipo analizado, la máquina de perfusión extracorpórea OrganOx metra, y ha recibido formación en la misma por parte del equipo técnico de la empresa fabricante.

3.OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

El objetivo general de este trabajo consiste en determinar si la inclusión de la tecnología de perfusión hepática en normotermia permite un mayor aprovechamiento de los hígados donados y puede ayudar a reducir considerablemente las listas de espera a nivel mundial. También se pretende estudiar si esta tecnología es coste-efectiva de manera general o si únicamente lo es para casos que cumplan ciertos requisitos.

3.2. Objetivos específicos

Para conseguir este objetivo principal, se abordarán durante la realización del estudio una serie de objetivos específicos:

- Analizar la situación actual del trasplante hepático, tanto a nivel mundial como a nivel nacional.
- Comprender la necesidad de la inclusión de una nueva tecnología de perfusión en el proceso de trasplante hepático.
- Conocer los protocolos y técnicas de trasplante hepático tradicional.
- Familiarizarse con las distintas máquinas de perfusión hepáticas que se han ido desarrollando en los últimos años y sus principales características.
- Analizar en profundidad el funcionamiento de un sistema comercial de perfusión hepática. Caso práctico: OrganOx metra.
- Participar en el proceso de formación del equipo médico de trasplante y en los primeros usos del sistema OrganOx metra en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València.
- Determinar los beneficios ofrecidos por el sistema OrganOx metra frente al método tradicional de conservación hepática y frente a sus competidores.

4. ESTADO DEL ARTE

4.1. Proceso general de trasplante hepático

Generalmente, pueden dividirse los trasplantes hepáticos (TH en trasplante total y trasplante parcial, en función de si el implante es del hígado completo o solamente de un fragmento de éste. Además, según el tipo de donante, puede hacerse otra clasificación en TH de donante cadáver y de donante vivo, dependiendo de si el proceso tiene lugar antes o después de la muerte del donante (Guía del paciente en el proceso de trasplante hepático, Hospital Clínic de Barcelona, 2016). Los casos de trasplante de donante vivo son trasplantes parciales y, aunque en Estados Unidos y Europa suponen poco más del 5% de los TH, en los países asiáticos suponen un porcentaje muy superior debido a la elevada escasez de donantes (EASL, Journal of Hepatology 2016). Concretamente en España, este tipo de trasplantes suponen únicamente un 2% del total y, además, su tendencia es descendente (SETH, III Reunión de consenso).

El TH de hígado completo supone la implantación de la totalidad del hígado de un cadáver en el mismo lugar anatómico del cuerpo del paciente receptor, previa extirpación de su hígado enfermo. Se distinguen tres fases durante la intervención del TH completo:

1. Fase de disección.

Esta fase comienza con la incisión de la piel y termina con la disección y pinzamiento del hilio hepático y de la vena cava. Por una parte, se disecan los elementos del hilio hepático: conducto cístico, arteria cística, arteria hepática y vena porta. Por otro lado, se seccionan los ligamentos que fijan el hígado a la cavidad abdominal para permitir su extracción. Una vez liberado el órgano de sus fijaciones e identificados los aportes vasculares, tanto arterial como venosos, se inicia la disección de la VCI. Este punto es importante para decidir qué tipo de TH se va a realizar, puesto que dependerá en gran medida de si la VCI del receptor se preserva o no.

2. Fase anhepática.

Durante esta fase se realiza el pinzamiento y sección de todos los vasos sanguíneos hepáticos, así como del conducto biliar. Para finalizar la hepatectomía propiamente dicha, se seccionan los vasos en orden inverso a su pinzamiento y se procede a la extracción hepática, cortando cerca del pinzamiento de las venas suprahepáticas.

Los vasos se pinzan para seccionarlos, de manera que se corta el flujo y se evita la pérdida de sangre. Pinzar la vena porta del paciente provoca un éstasis o acumulación de la sangre procedente del intestino delgado, colon, bazo, estómago y páncreas que supone la acumulación de sangre con muchas sustancias tóxicas. Si esta sangre vuelve al torrente circulatorio general una vez realizado el trasplante, puede provocar una serie de alteraciones hemodinámicas conocidas como Síndrome de Reperfusión, que podría llegar a ser fatal para el paciente. Para evitarlo, se suele realizar una anastomosis entre la vena porta y la vena cava inferior antes de completar la hepatectomía, de manera que no se acumule la sangre de las venas esplénica y mesentérica superior y la sangre pueda seguir fluyendo para continuar a la circulación general. Así, aunque esta sangre no se procesa en el hígado, se evita su éstasis y los resultados quirúrgicos son mejores.

3. Fase de implante.

El hígado que se va a implantar se encuentra dentro de una bolsa con solución de preservación (normalmente Wisconsin) a 4°C con una cánula de perfusión en la vena porta. En la fase de implante se introduce el hígado en el paciente y se procede a la anastomosis de los conductos del hígado donado con los seccionados en el receptor. Se utiliza una cánula colocada en la vena porta para lavar el órgano y eliminar así los restos de solución de preservación. Un orden típico de realizar las distintas anastomosis es el siguiente: VCI, vena porta, arteria hepática y, por último, conducto cístico.

Dependiendo de si la VCI del receptor se ha preservado o no la técnica quirúrgica difiere. En Europa, la mayoría de los trasplantes se realizan con la técnica Piggy-back, que requiere la integridad de la VCI del paciente receptor. Esta técnica se basa en la anastomosis de la VCI suprahepática del donante a las tres venas hepáticas del receptor, además de la reconstrucción de la vena porta, la arteria hepática y el árbol biliar. Cuando no es posible preservar la VCI del receptor, se realiza la anastomosis de la VCI del donante y la VCI supra e infrahepática del receptor. La Figura 12 muestra el procedimiento esquemático de la técnica Piggy-back.

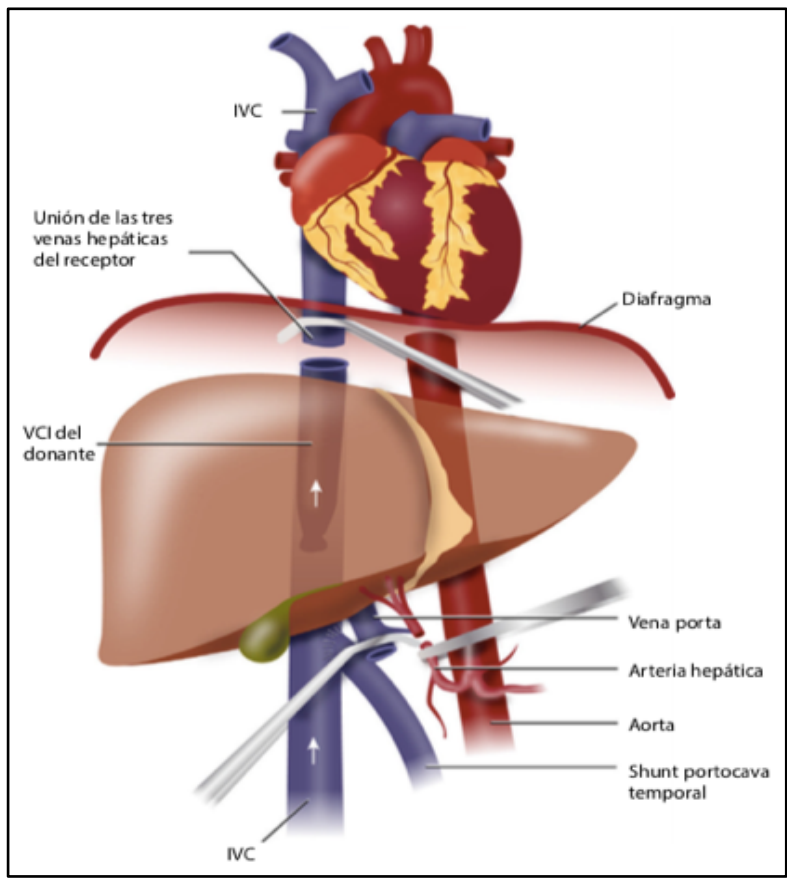


Figura 12: TH con técnica Piggy-back. Anastomosis de las tres venas hepáticas con la VCI (EASL, Journal of Hepatology 2016)

El TH de hígado parcial tiene lugar cuando se trata de un trasplante con la técnica denominada de *split* o con donante vivo. En este caso, se extirpa el hígado enfermo del paciente y se coloca en su lugar un fragmento del hígado del donante, que puede ser bien el lóbulo derecho o el izquierdo. Según las características del hígado donado y del peso o volumen del paciente receptor, el número de segmentos utilizados varía considerablemente, adaptándose a las necesidades del trasplante, como muestran la Figura 13. Dos meses después de la intervención, aproximadamente, el fragmento trasplantado se ha regenerado y ha recuperado el tamaño entero del órgano y sus funciones completas en ambos pacientes. El esquema general del TH de donante vivo se muestra en la Figura 14.

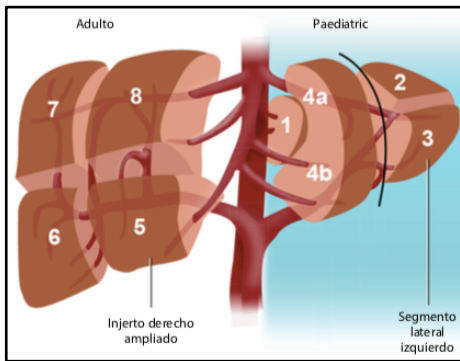


Figura 13: TH Split o parcial diferenciando segmentos para TH adulto y pediátrico (EASL, Journal of Hepatology 2016)

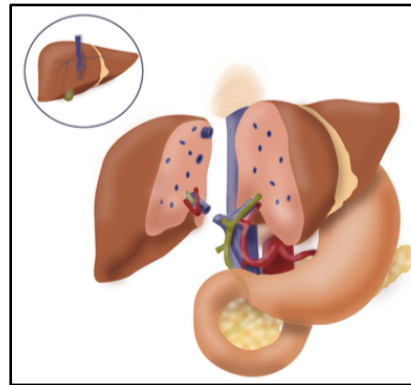


Figura 14: TH donante vivo adulto (EASL, Journal of Hepatology 2016)

Los procesos con donante vivo evitan que el paciente entre en la lista de espera, de manera que se puede realizar el trasplante en cualquier momento una vez la decisión esté tomada, de manera que puede programarse para que se realice en el mejor momento tanto para el donante como para el receptor. Además, el tiempo de conservación del hígado *ex vivo* es mínimo, lo que hace que se recupere la función casi de inmediato tras la intervención. Sin embargo, el donante vivo puede sufrir complicaciones cardíacas, trombosis en las piernas o un *shock*. También existe riesgo de sangrado y fuga biliar, e incluso puede que la porción de hígado que permanece en su interior termine fallando y tenga que ser trasplantado (Eugenio Coll del Rey, 2010).

Tanto en los TH completos como en los parciales hay dos fases no mencionadas que son cruciales para el éxito de la intervención: el trabajo de banco y la preservación del hígado desde que es extraído del donante hasta que se introduce en el paciente receptor.

El objetivo del trabajo de banco es preparar el órgano donado liberándolo de todas las estructuras anatómicas por las que está rodeado y preparar también los pedículos vasculares asegurando la estanqueidad de todos los vasos con el fin de asegurar el éxito de las anastomosis en la fase de implante. Una vez realizado el trabajo de banco, el hígado está preparado para el implante. La preservación del hígado *ex vivo* puede ser bien estática en frío, cesando la actividad del órgano, o bien con máquinas de perfusión extracorpórea, manteniendo el hígado en funcionamiento.

4.2. Preservación *ex situ* estática en frío

El procedimiento de preservación se inicia una vez el órgano ha sido extraído del donante y tras ser perfundido con una solución de preservación a 4°C y haber colocado hielo molido en el abdomen del donante para enfriar el injerto más rápidamente. Existen distintas soluciones de preservación, siendo la de Wisconsin la más comúnmente utilizada. Tras la hepatectomía, el hígado se introduce en una bolsa estéril con la misma solución de preservación. Esta bolsa, a su vez, se coloca en otra bolsa con hielo molido. Así, el trabajo de banco se realizará en situación de hipotermia, intentando que no se superen los 4°C. Una vez preparado el injerto, se cierran las bolsas que lo contienen de manera estanca y se introducen en una nevera de transporte para mantener la hipotermia durante todo el proceso. Es muy importante que toda la superficie del hígado esté en contacto con la solución de preservación para evitar la posible congelación parcial del órgano. En caso de transportar el órgano hay que tener en consideración los tiempos de llegada al hospital donde se va a realizar la intervención para que el tiempo de isquemia fría sea el mínimo posible, nunca superando las 8-10 horas (ONT, Protocolo Nacional de Donación y Trasplante Hepático en Donación en Asistolia Controlada, 2015).

Durante la conservación en frío se producen distintos eventos que perjudican el estado del órgano, como son la depleción de ATP, la aparición de edema celular, la sobrecarga de calcio mitocondrial y la sobreexpresión de moléculas de adhesión en el endotelio sinusoidal hepático (Tsuchihashy S. y otros, 2006). Además, tras la reperfusión en el momento del trasplante, se producen también eventos perjudiciales para el órgano. Éstos incluyen producción de radicales libres de oxígeno, reclutamiento de neutrófilos y activación del complemento, entre otros. Así pues, este tipo de preservación hepática supone cierto deterioro en el órgano y puede ser realmente dañino para órganos subóptimos, como pueden ser los hígados procedentes de donantes en asistolia, los esteatósicos o los procedentes de pacientes de muy avanzada edad. En estos casos, los riesgos del trasplante son elevados, pero siguen utilizándose debido a la escasez de órganos. (ONT, Protocolo Nacional de Donación y Trasplante Hepático en Donación en Asistolia Controlada, 2015). La alternativa a la preservación estática, en la que se detiene la actividad del hígado, es la perfusión extracorpórea, que mantiene el órgano perfundido y en funcionamiento.

4.3. Preservación *ex situ* con máquinas de perfusión

La perfusión extracorpórea provee al implante de sustratos metabólicos y oxígeno, además de eliminar productos metabólicos de desecho. Esto puede ayudar a revertir la lesión existente antes de la extracción del órgano, además de permitir evaluar la viabilidad del TH y aumentar notoriamente el tiempo de conservación. La perfusión *ex situ* de órganos se ha utilizado tanto en condiciones de hipotermia como en condiciones de normotermia y, concretamente en el caso de los hígados, parece que la perfusión normotérmica ofrece mayores beneficios, aunque la elección del método sigue siendo objeto de estudio (ONT, Protocolo Nacional de Donación y Trasplante Hepático en Donación en Asistolia Controlada, 2015).

4.3.1.PERFUSIÓN EN HIPOTERMIA

La técnica de perfusión hipotérmica está basada en el concepto de que, a bajas temperaturas, la producción de energía celular puede mantenerse con un mínimo aporte de oxígeno y una relativa baja perfusión, por lo que no se requiere de un transportador de oxígeno específico en la solución de perfusión. Además, en estas condiciones puede utilizarse la generación de ATP para restaurar la homeostasis celular y prevenir el colapso mitocondrial (Fondevila C. y otros, 2012).

La perfusión en hipotermia no requiere calentador, sino que es suficiente con hielo molido como intercambiador de temperatura. Debido al doble aporte sanguíneo, arterial y portal, a las características anatómicas del hígado y a su microarquitectura tisular, el futuro de la perfusión hepática en normotermia no está asegurado. También se ha comprobado que las células sinusoidales son sensibles a las alteraciones en el flujo portal y que las células de Kupffer son susceptibles de activarse y lesionarse con el frío, por lo que los daños hepáticos pueden ser muy importantes con este método y provocar en muchos casos un fallo hepático retardado (Fondevila C. y otros, 2012).

4.3.2.PERFUSIÓN EN NORMOTERMIA

Esta técnica surge con el objetivo de recrear el medio fisiológico normal del hígado en el organismo de manera externa. Se ha demostrado que se mantiene la función metabólica y de síntesis durante periodos de preservación de hasta 72 horas (Schon MR. y otros, 2001). Así pues, la perfusión normotérmica proporciona las condiciones fisiológicas y los sustratos necesarios para la continuada mejoría del injerto durante la preservación extracorpórea. También existen argumentos en contra de este método, siendo los principales referidos a la complejidad de su implementación práctica, ya que requiere un aporte de oxígeno y sustratos de manera específica según las necesidades de cada órgano. También hay que prestar especial atención a las condiciones de esterilización y añadir antibióticos para evitar el crecimiento bacteriano e infección del injerto (ONT, Protocolo Nacional de Donación y Trasplante Hepático en Donación en Asistolia Controlada, 2015). Por último, parece que la perfusión en normotermia ofrece una mejor preservación del epitelio biliar que la hipotérmica, ya que en el primer caso se mantienen flujos altos a través de la arteria hepática, lo que puede suponer una mejor preservación de los colangiocitos del epitelio biliar (Schon MR. y otros, 2001).

4.4. Principales máquinas de perfusión hepática

Se recoge a continuación, en la Tabla 1, una lista de las máquinas de perfusión hepática existentes actualmente, tanto en hipotermia como en normotermia. Los datos se han obtenido de especialistas clínicos en trasplante y se han cotejado con búsqueda documental en las páginas web de cada una de las empresas fabricantes.

EMPRESA	MÁQUINA	MARCADO CE	BREVE DESCRIPCIÓN
Organ Assist	Liver assist	SÍ	Dispositivo de perfusión normotérmica de control totalmente manual
OrganOx	Metra	SÍ	Dispositivo de perfusión normotérmica totalmente automatizado
Transmedics OCS	OCS liver	NO	Dispositivo de perfusión normotérmica semi-automatizado
Cleveland Clinic	Cleveland NMP Device	NO	Dispositivo de perfusión normotérmica de control manual. Uso exclusivo para investigación propia.
Portable Organ Perfusion	Airdrive	SÍ	Dispositivo de perfusión hipotérmica
Organ Recovery System	LifePort Liver Trasnsporter	NO	Dispositivo de perfusión hipotérmica

TABLA 1: Máquinas de perfusión hepática en el mercado actualmente

5. MATERIAL Y MÉTODOS

El 7 de febrero de 2018 tuvo lugar la sesión de entrenamiento en la máquina de perfusión OrganOx metra dirigida al equipo de trasplante hepático del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València. Esta sesión fue llevada a cabo por dos especialistas clínicos de OrganOx Limited (Oxford, Reino Unido), la empresa que ha desarrollado el dispositivo. Como parte del equipo de la empresa valenciana Dimeval S.L., distribuidora del equipo en España y Portugal, la autora de este trabajo realizó días antes la formación previa al entrenamiento, consistente en la visualización de una serie de vídeos explicativos del funcionamiento y montaje de la máquina, además del estudio en profundidad del manual de uso proporcionado también por OrganOx. Así pues, junto con el equipo médico de trasplante del hospital, encabezado por el Dr. López Andújar, la autora finalizó el 7 de febrero su formación con la sesión práctica impartida por los especialistas Carlo Ceresa y Chris Morris en el Hospital La Fe de València, obteniendo con ello un certificado que se adjunta en la sección de Anejos. En esta sesión de entrenamiento, además de una breve explicación teórica de las normas y aspectos importantes para el uso de la máquina, se realizó una simulación de su funcionamiento, utilizando para ello un hígado de cerdo para experimentación. Por tanto, se realizó el montaje completo del dispositivo, incluyendo la conexión del hígado a la máquina y su perfusión con explicaciones detalladas de cada paso. Durante la sesión se solucionaron todo tipo de dudas y se consiguió que todo el personal que fuera a utilizar la máquina en los casos reales posteriores se sintiese cómodo con su preparación y utilización.

Para esta primera fase de entrenamiento, el material utilizado fue: la máquina OrganOx metra con número de serie 0018556742669, propiedad de OrganOx Limited y distribuida al Hospital La Fe por Dimeval S.L.; un set fungible completo para entrenamiento proporcionado por OrganOx que contiene tanto el circuito pre-ensamblado como las cánulas, las jeringas y los compuestos necesarios para preparar las soluciones de perfusión; un hígado de cerdo para experimentación; dos botellas de agua destilada y material quirúrgico propio de los trasplantes para realizar la canulación (agujas, guantes, suturas...). Además de los recursos materiales, fueron necesarios dos especialistas clínicos para impartir el curso de formación, dos cirujanos de trasplante para realizar la canulación y una sala de reuniones del Hospital La Fe, donde tuvo lugar la sesión.

Completando su formación, el 8 de febrero los especialistas clínicos de OrganOx dieron información más completa y detallada del dispositivo a la autora de este trabajo en las oficinas de Dimeval S.L., resolviendo sus dudas y proporcionándole, además, material bibliográfico y técnico sobre el producto.

El equipo médico de La Fe, tras la sesión de entrenamiento, decidió realizar una prueba definitiva con un hígado humano para adquirir el dominio necesario para abordar un trasplante real de manera exitosa y sin los especialistas técnicos presentes. La autora, como representante de la empresa distribuidora, asistió a dicha prueba y participó activamente en todo el proceso, que tuvo lugar el 22 de marzo de 2018. Se utilizó para ello un hígado esteatósico de un donante fallecido la noche del día anterior en el mismo Hospital de La Fe de

València. Este hígado, además de ser graso, tenía muy mal aspecto macroscópico y estaba excesivamente agrandado, por lo que se había descartado para trasplante por no poder garantizar su buen funcionamiento.

Para esta prueba se utilizó la máquina de perfusión OrganOx metra ya mencionada, un set fungible, tres bolsas de sangre caducada procedente del banco de sangre del hospital, suero fisiológico, un hígado graso de un donante fallecido y material quirúrgico para la canulación (agujas, guantes, suturas...). Además, dos cirujanos de trasplante hepático realizaron la canulación y un becario farmacéutico del equipo, junto con la autora de este trabajo, se encargó del montaje de la máquina y la preparación de las soluciones de perfusión.

6.RESULTADOS

6.1. Comparación preservación estática vs dinámica

A partir de la investigación realizada, de la experiencia obtenida tras los distintos casos de trasplante asistidos y de la información proporcionada por personal médico y técnico, se agrupan en la Tabla 2 las diferencias entre la preservación hepática estática y dinámica.




CARACTERÍSTICAS	PRESERVACIÓN ESTÁTICA HIPOTÉRMICA	PRESERVACIÓN DINÁMICA MÁQUINAS DE PERFUSIÓN
Temperatura	No controlada, pero conocida. Alrededor de los 4°C.	Controlada, mantenida y conocida. Configurable desde la hipotermia (4°C) a la normotermia (37°C), según el dispositivo.
Presión	Desconocida y constante.	Conocida, controlada y variable.
Perfusión	No está garantizado que la solución de preservación llegue a perfundir todo el órgano.	La solución perfunde todo el órgano uniformemente. Mejora el lavado de sustancias tóxicas y mejora el efecto de preservación.
Producción de bilis	No detectable. No hay producción.	Hay producción de bilis. Observable y cuantificable en algunos casos.
Cambios hepáticos macroscópicos	No detectables.	Observables.
Administración de fármacos o terapias	No es posible.	Posible.
Análisis de parámetros	No es posible.	Múltiples mediciones posibles de manera continua.
Evaluación del estado y evolución del órgano	No es posible.	Posible gracias al almacenamiento de datos de parámetros de flujos, presiones, temperatura, O ₂ y CO ₂ en sangre, pH...
Recursos necesarios	Escasos. Procedimiento habitual. Requiere un contenedor con hielo.	Personal entrenado y dispositivo de perfusión especializado.
Tiempo de preservación	No más de 8-10h.	Más de 24h con algunos dispositivos.

Tabla 2: Comparativa preservación de hígados estática y dinámica

Cabe destacar que la única característica que parece ser un inconveniente de las máquinas de perfusión respecto a la preservación estática es la cantidad de recursos necesarios para su utilización. Esto es, para la preservación dinámica se requiere de una máquina de perfusión que, en ningún caso, tiene un precio inferior a los 50.000 €. Asimismo, se necesita material especializado para cada uso de estas máquinas, lo cual conlleva también un gasto importante. Además, el uso de estos dispositivos no es trivial y se requiere o bien de un entrenamiento del personal médico o bien de la presencia de técnicos expertos en el dispositivo durante el trasplante. Así pues, hay que analizar si los beneficios que proporciona el uso de las máquinas de perfusión justifican el coste extra de estos recursos en un trasplante hepático.

6.2. Comparación equipos de perfusión hepática en normotermia

A partir de la información obtenida gracias a los técnicos de OrganOx durante todo el proceso de formación e investigación, se ha elaborado la Tabla 3, en la que se comparan los distintos dispositivos de perfusión hepática normotérmica en el mercado y sus características más relevantes. Se omite el dispositivo desarrollado por la clínica de Cleveland, Estados Unidos, por ser únicamente para uso propio en investigación y por la dificultad de acceso a sus características. Se ha completado la información con los folletos y páginas web propias de cada una de las empresas fabricantes.

Producto	OrganOx <i>metra</i> 	Transmedics OCS Liver 	Organ Assist Liver Assist 
Coste de la máquina	~ 100.000 € (No vende, alquilaincluyendo el coste de alquiler en el precio del fungible)	~ 130.000 €	~ 75.000 €
Coste del fungible	~ 10.000 € (según el volumen)	~ 35.000 €	~ 5.000 €
Dispositivos en uso	~ 30	~ 20	~ 60
Certificación	Marcado CE Aprobación condicional IDE (<i>Investigational Device Exemption</i>) por la FDA	Todavía sin marcado CE ni IDE. Ensayos clínicos en progreso.	Marcado CE
Temperatura de trabajo	37°C	37°C	10-38°C

Duración máxima de perfusión	24 horas	9 horas	6-9 horas
Perfusión	<ul style="list-style-type: none"> - 3 unidades de eritrocitos de 500ml y 500ml de coloide. - 4 jeringas con bomba: heparina, sales biliares, insulina, solución de Flolan. - Bolos de antibiótico, heparina y gluconato de calcio al 10%. - Volumen en circulación: ~ 2L 	<ul style="list-style-type: none"> - 5 unidades de eritrocitos. - 500ml TPN, 800ml Plasma Lyte, 500ml Albúmina, heparina, sales biliares. - Bolos de Iloprost, sangre si Hct <24 y heparina. - Volumen en circulación: ~ 3L 	<ul style="list-style-type: none"> - Eritrocitos, FFP, albúmina, nutrición parenteral Clinimix, Multivitaminas, Nutritrace. - Antibióticos: Metronidazol y Cefazolin. - Insulina, heparina, glucobionato de calcio y bicarbonato de sodio si es necesario. - Volumen en circulación: ~ 3L
Bombas	<ul style="list-style-type: none"> - Bomba Centrífuga para el flujo arterial y venoso. - Bomba de rodillo para que las pérdidas de sangre entren de nuevo en el circuito. 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 bombas rotatorias customizadas para la perfusión pulsátil de la arteria hepática y el flujo continuo de la vena porta. 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 bombas rotatoria Medos para la perfusión pulsátil de la arteria y para la perfusión continua de la vena porta.
Automatización	<ul style="list-style-type: none"> - Totalmente automatizada excepto la medición de glucosa en sangre. - Funcionamiento 24 horas. - Analizador de sangre a tiempo real: presiones parciales de O₂ y CO₂, pH. - Evaluación de viabilidad con medida de producción de bilis. - Los usuarios se entrenan en su propio centro de trasplante y el personal técnico da soporte y acompaña en los primeros casos. - Opción de monitorización remota de manera segura a través de cualquier dispositivo vía Wi-Fi. 	<ul style="list-style-type: none"> - Requiere ajuste manual frecuente de flujos, presiones y oxigenación. - Mide flujos, presiones y temperatura únicamente. - El usuario puede controlar presión y flujo arterial y portal. - Analizador de sangre externo necesario. 65€ extra por uso. - Consola de monitorización portátil. - Los usuarios se entrenan en Boston y el personal técnico siempre tiene que estar presente para su utilización. 	<ul style="list-style-type: none"> - Requiere ajuste manual frecuente, no puede dejarse desatendido. - Es necesario tomar muestras de sangre frecuentemente para analizar los parámetros. - No tiene opción de monitorización remota.
Canulación	<ul style="list-style-type: none"> - Canulación completa: arteria, vena porta, VCI, conducto biliar y reservorio. - Circuito totalmente cerrado. 	<ul style="list-style-type: none"> - VCI no canulada. La sangre va a un reservorio para su recirculación. 	<ul style="list-style-type: none"> - El hígado permanece sumergido. - VCI no canulada. La sangre va a un reservorio para su recirculación.
Evaluación de viabilidad del órgano	<ul style="list-style-type: none"> - Medida de la producción de bilis - Análisis de sangre completo incluido. Excepto glucosa. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mide flujos y presiones. - Análisis de sangre externo. - Almacena datos limitados. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mide flujos y presiones. - Posible análisis de sangre externo (en normotermia).

	<ul style="list-style-type: none"> - Guarda los datos durante más de 24h y el hígado puede observarse durante la perfusión. 		
Transporte y Batería	<ul style="list-style-type: none"> - Transportable, incluye carro móvil. Batería de NiMH aprobada para transporte aéreo y con duración para más de 5 horas. - Transportable en avión y camión o ambulancia. - Puede añadirse batería extra. 	<ul style="list-style-type: none"> - Transportable, incluye carro móvil. Batería de iones de litio intercambiables dan soporte continuo. No duran más de 5 horas. - Transportable en avión privado y camión o ambulancia. No apto para vuelos comerciales. - Más pequeño y ligero que los competidores. 	<ul style="list-style-type: none"> - No transportable. Sin baterías. - Disponible únicamente para uso en quirófanos.
Suministro de gases y Oxigenador	El oxigenador ECMO Ilium incorporado permite largos tiempos de perfusión (>24 horas) sin necesidad de bombonas de gas, ya que es un concentrador de oxígeno que incorpora aire del exterior y extrae de él el oxígeno.	El oxigenador Novalung ofrece suministro de gas durante 9 horas. Necesita cambio de bombonas.	El oxigenador Medos ofrece suministro de gas durante 6-9 horas. Necesita cambio de bombonas o utilizar suministros del hospital.
Relevancia científica	<ul style="list-style-type: none"> - >40 publicaciones y reseñas revisadas. - Feedback negativo muy limitado - Conferencias en simposios científicos por el Prof. P. Friend. 	<ul style="list-style-type: none"> - Datos pre-clínicos muy limitados o casi inexistentes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estudios pre-clínicos por grupos de Groningen y Pittsburgh junto con otros estudios. - Nuevos artículos por distintos centros de trasplante.
Datos clínicos	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio finalizado. 20 pacientes en King's College Hospital y Queen Elizabeth Building. - COPE: Estudio randomizado de 220 pacientes completado en 7 centros de 4 países europeos. - Ensayos en curso en EEUU- FDA - Ensayo con 100 pacientes en curso en Canadá 	<ul style="list-style-type: none"> - PROTECT: En curso, 300 pacientes randomizados en EEUU. - Redirigen a datos clínicos de ensayos de sus otros productos de preservación de órganos para corazón y pulmón. - Ensayo con 15 pacientes en Leeds, UK. Criterio de inclusión muy estricto, poca relevancia científica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Papers de Dutkowski, Watson y Clavien con HOPE (Federación europea de Hospitales y Salud) - Estudios con hígados humanos descartados. Grupos de Porte y Groningen.

Tabla 3: Comparativa máquinas de perfusión hepática en normotermia (OrganOx Ltd, Transmedics, Organ Assist)

6.3. Publicaciones de hígados trasplantados en máquinas de perfusión normotérmica

Se recogen en la Tabla 4 las publicaciones de estudios ya terminados sobre máquinas de perfusión normotérmica. Las máquinas utilizadas son OrganOx metra y Liver Assist. Por ahora, se han terminado más estudios con OrganOx metra que con Liver Assist, pero todos los resultados son positivos para las máquinas de perfusión hepática en normotermia.

AUTOR	LOCALIZACIÓN	AÑO DE LA PUBLICACIÓN	DISPOSITIVO	DISEÑO DEL ESTUDIO	HÍGADOS TRASPLANTADOS
Ravikumar et al	Oxford	2016	OrganOx metra	Estudio piloto en fase 1 con controles	20
Selzner et al	Toronto	2016	OrganOx metra	Estudio piloto en fase 1 con controles	10
Bral et al	Edmonton	2016	OrganOx metra	Estudio piloto en fase 1 con controles	9
Mergental et al	Birmingham	2016	Liver Assist OrganOx metra	Aleatorio	5
Watson et al	Cambridge	2017	Liver Assist	Aleatorio	12

Tabla 4: Publicaciones de hígados trasplantados utilizando máquinas de perfusión normotérmica (Ceresa, 2017)

6.4. Ensayos clínicos en proceso con máquinas de perfusión normotérmica para hígado

Además de las publicaciones de estudios realizados, son muchos los ensayos clínicos en proceso actualmente con máquinas de perfusión, tanto con OrganOx metra y Liver Assist, como con OCS Liver y el dispositivo de Cleveland. Estos ensayos y sus detalles se recogen en la Tabla 5. Todavía hay que esperar para ver los resultados y estudiar las diferencias entre las distintas máquinas de perfusión, pero por ahora todos los ensayos indican que las máquinas son válidas para su uso y que funcionan correctamente.

Título del estudio	Tipo de estudio	Trasplantes estimados	Fecha de inicio	Identificador	Dispositivo y empresa	Grupo
Efficacy Evaluation of NMP in Liver Transplant using Very Old Donors (CEFEMA)	Estudio piloto aleatorio	30	Octubre 2016	NCT02940600	Liver Assist (Organ Assist, Groningen, the Netherlands)	Pisa, Italia
Normothermic Liver Preservation	Prueba controlada aleatorizada	226	Junio 2016	NCT02775162	OrganOx metra (OrganOx Ltd, Oxford, UK).	OrganOx Ltd., Oxford, UK NAMSA, USA
Post Static Cold Storage NMP	Fase 2. Seguridad y viabilidad	30	Mayo 2017	NCT03176433	OrganOx metra (OrganOx Ltd, Oxford, UK).	Oxford, UK
Normothermic Liver Preservation Trial	Fase 2	50	Febrero 2017	NCT03089840	OrganOx metra (OrganOx Ltd, Oxford, UK).	Edmonton, Canada
Pilot Study to Assess Safety and Feasibility of NMP in Human Liver Transplantation	Estudio piloto en fase 1	32	Julio 2015	NCT02515708	Cleveland NMP Device	Cleveland, Ohio

Viability Testing and Transplantation of Marginal Livers (VITAL)	Prospectivo. No aleatorizado	22	Octubre 2016	NCT02740608	OrganOx metra (OrganOx Ltd, Oxford, UK).	Birmingham, UK
TransMedics (OCS) Liver Trial: Preserving and Assessing Donor Livers for Transplantation (Liver PROTECT)	Prueba controlada aleatorizada	300	Enero 2016	NCT02522871	OCSTM Liver System (Transmedics, Andover, Massachusetts)	TransMedics, Andover, Massachusetts, USA
Using Ex-vivo Normothermic Machine Perfusion with the OrganOx Metra™ Device to Store Human Livers for Transplantation	Fase 1	40	Diciembre 2014	NCT02478151	OrganOx metra (OrganOx Ltd, Oxford, UK).	Toronto, Canada
Normothermic Liver Perfusion Vs Cold Storage in Liver Transplants	Prueba controlada aleatorizada	220	Abril 2014	ISRCTN39731134	OrganOx metra (OrganOx Ltd, Oxford, UK).	COPE Consortium, Oxford, UK

Tabla 5: Ensayos clínicos en proceso con máquinas de perfusión hepática en normotermia (Ceresa, 2017)

6.5. Descripción técnica del equipo comercial OrganOx metra

6.5.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL EQUIPO

OrganOx *metra* es un sistema diseñado para transportar y conservar el hígado del donante antes del trasplante durante un máximo de 24 horas, aunque se está estudiando si puede preservarse todavía más tiempo. Este dispositivo no está pensado para modificar la práctica del trasplante hepático, sino para complementarlo y mejorar ciertos aspectos del proceso. Tras extirpar el hígado del donante, éste se prepara para su conexión en la máquina realizando la canulación de las vías hepáticas principales: arteria hepática, vena porta, VCI y conducto biliar. De esta manera, una vez el dispositivo está preparado y listo para su uso, se realizan las conexiones de cada cánula con el circuito completo y se da comienzo a la perfusión. Esto es, la sangre, junto con las sustancias de perfusión y preservación, recorre todo el circuito, pasando por el propio órgano, imitando así el comportamiento de un cuerpo artificial. Así pues, de manera totalmente automática y gracias a los múltiples sensores incorporados en el circuito, el dispositivo regula en todo momento la velocidad de cada bomba, la presión de las válvulas, la infusión de nutrientes y la temperatura de la sangre. Esto permite simular un comportamiento fisiológico del hígado y comprobar su funcionamiento, evaluando tanto la producción de bilis como el aspecto macroscópico del órgano y los parámetros pertinentes. Además, el sistema cuenta con un puerto de extracción a través del cual es muy sencillo tomar muestras para análisis más exhaustivos, así como para medir el nivel de glucosa, ya que hay que seleccionarlo manualmente.

La inclusión de la tecnología de perfusión normotérmica en el procedimiento de trasplante puede ofrecer múltiples beneficios, entre los que destacan la evaluación del órgano mientras está en funcionamiento, un mayor tiempo de conservación y, en ciertos casos, la mejora de su estado durante la perfusión. En la Figura 15 se observa la máquina en funcionamiento, con el reservorio lleno de sangre, la bomba circulando y el depósito con un hígado conectado.

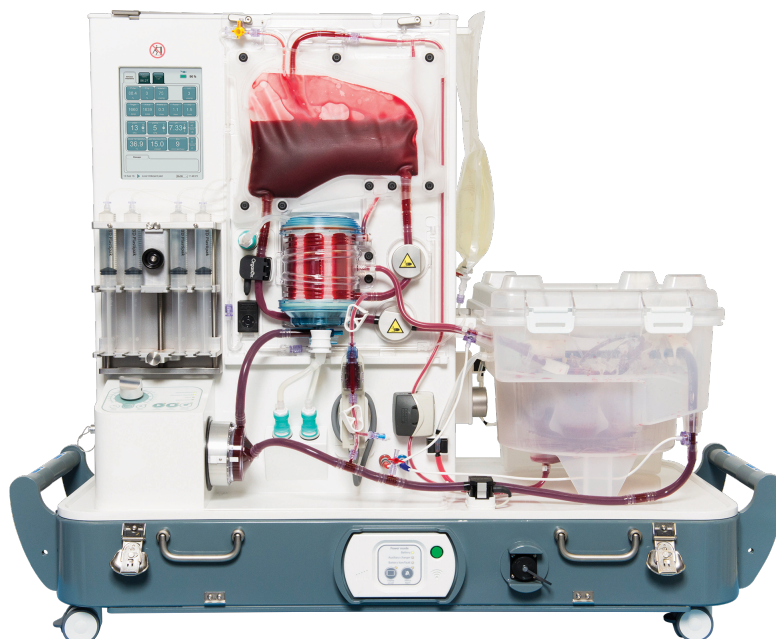


Figura 15: Dispositivo de perfusión hepática en normotermia OrganOx metra (OrganOx metra, Instructions for use)

Para tener una visión más clara del funcionamiento del equipo se muestra en la Figura 16 un esquema proporcionado por OrganOx Limited en el que se representa el recorrido de la sangre en el circuito del dispositivo. Las flechas indican la dirección de la sangre en cada tramo, de manera que puede entenderse de manera detallada el funcionamiento del sistema. Por un lado, al reservorio de sangre entran las soluciones de infusión que se indican en el cuadro situado en la esquina superior izquierda (heparina, insulina, sales biliares, prostaciclina y nutrientes) y la ascitis que entra de nuevo en circulación gracias a una bomba tras almacenarse en el recipiente que contiene el hígado. Por otro lado, la sangre entra al hígado por gravedad a través de dos vías: por la arteria hepática tras pasar por el oxigenador y por la vena porta procedente del reservorio de sangre y nutrientes. Por último, la sangre sale del hígado por la vena cava inferior impulsada por una bomba centrífuga. Tras pasar por la bomba, la sangre va al oxigenador y de ahí se distribuye entre la arteria hepática y el reservorio.

Además, puede verse en el esquema que hay varias válvulas autorregulables que controlan la presión de las líneas y sensores que realizan medidas a tiempo real de distintos parámetros. El sistema también cuenta con un compartimento aislado en el recipiente contenedor del órgano reservado para el almacenamiento de la bilis producida por el hígado.

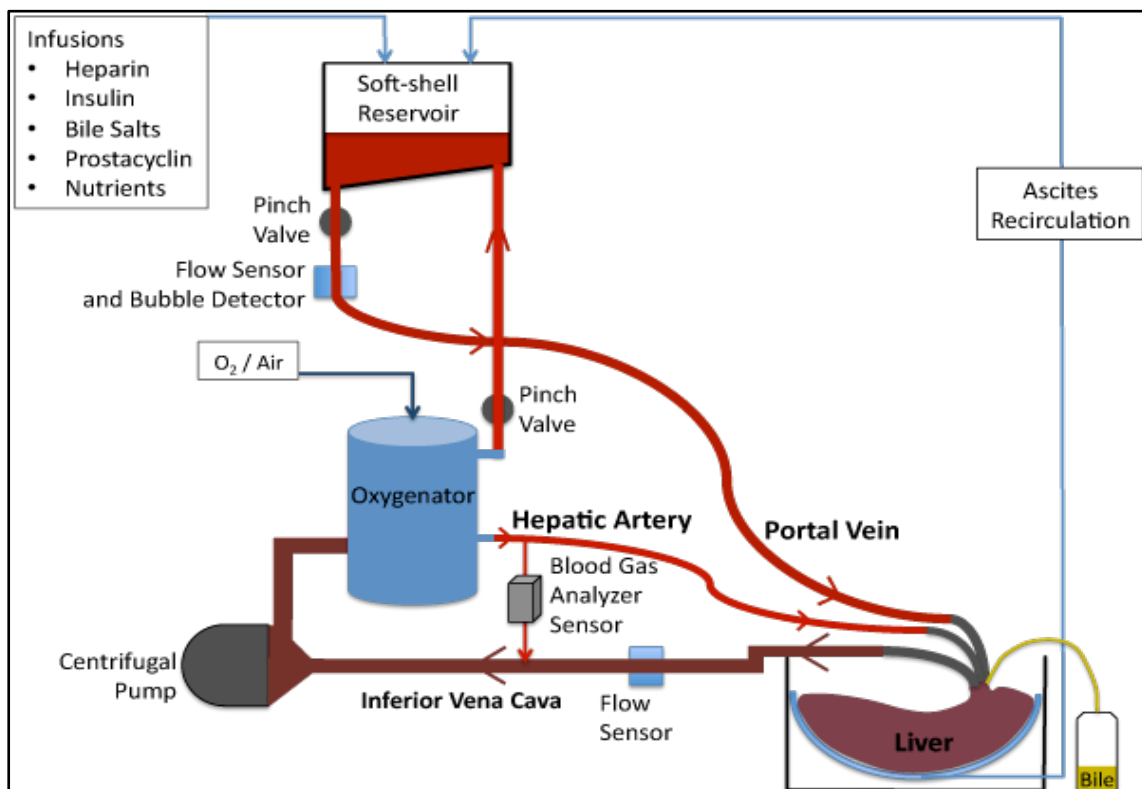
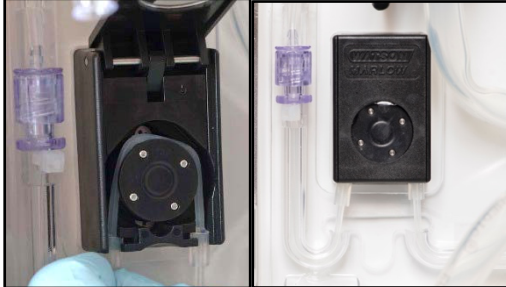











Figura 16: Recorrido de la sangre en el circuito del dispositivo OrganOx metra (Ceresa, OrganOx)

6.5.2.COMONENTES Y FUNCIONAMIENTO

El dispositivo de perfusión normotérmica OrganOx *metra* incorpora una bomba centrífuga para el control de la circulación general, una bomba de rodillo para la infusión de nutrientes (glucosa y aminoácidos principalmente), una bomba peristáltica para la recirculación de la ascitis acumulada en el contenedor del hígado, una bomba de cuatro jeringas de infusión, un oxigenador, un concentrador de oxígeno, un intercambiador de calor, un depósito para la sangre y los líquidos de perfusión/infusión, sensores de flujo, sensores de presión, una pantalla de visualización de datos, soluciones para infusión y un analizador de gasometría, además de tubos y conectores. Todos los componentes del juego desechable se han sometido a pruebas en las que se ha demostrado que no comportan riesgo biológico. Se resumen los componentes principales y su función principal en el dispositivo en la Tabla 6.

<p>Bomba centrífuga.</p> <p>La velocidad de giro aumenta con el fin de extraer sangre más rápidamente del hígado, ya que el influjo no puede controlarse porque tiene lugar por gravedad. Es decir, cuando el hígado se esté hinchando por acumular demasiada sangre o haya demasiada presión en la VCI, la velocidad de la bomba aumentará.</p>	
<p>Bomba de rodillo.</p> <p>Si el valor de glucosa en sangre es demasiado bajo (menor de 180 mg/dl o 10 mmol/l) se activa la infusión de nutrientes gracias a esta bomba. Esta bomba conecta la línea de nutrientes directamente a la entrada del reservorio.</p>	
<p>Bombas de jeringa de infusión automática.</p> <p>Velocidad constante de 1ml/h para las 4 soluciones durante toda la perfusión: heparina, insulina, prostaciclina (Flolan) y sales biliares. Jeringas conectadas directamente a la entrada del reservorio.</p>	
<p>Bomba peristáltica para recircular ascitis.</p> <p>Al detectar que la cantidad de sangre depositada en el fondo del recipiente que contiene el hígado supera cierto umbral, la bomba permite que ésta vuelva a entrar al circuito, incorporándola al reservorio de sangre.</p>	

<p>Sensor de nivel óptico para línea de ascitis. Es el encargado de detectar si la cantidad de sangre acumulada en el contenedor es suficiente como para activar la recirculación.</p>	
<p>Oxigenador. Gracias al concentrador de oxígeno incorporado, se extrae el oxígeno del aire recogido del medio y se utiliza para oxigenar la sangre del circuito.</p>	
<p>Sensor de gases Terumo CDI510H. Analizador de gasometría utilizado para medir la temperatura de la sangre, los niveles de pH, pCO₂ y pO₂. Se suministra por separado debido a su rápida caducidad.</p>	
<p>Calibrador sensor Terumo CDI510H. Antes de cada uso del dispositivo OrganOx metra debe realizarse la calibración del analizador de gases utilizando dos bombonas de gas con distintas concentraciones.</p>	
<p>Válvulas de presión proporcional. Modifican la presión en las líneas de la arteria hepática y la vena porta para regular flujo y presión. En la pantalla, 0% indica que la válvula está totalmente abierta (PV_{ha}, PV_p).</p>	
<p>Válvula de presión biliar. Regula el paso de la bilis a un depósito independiente y permite la medición del volumen producido complementando al sensor de nivel biliar.</p>	
<p>Sensor de nivel biliar. Mide los ml de bilis producidos cada hora. Detecta cuándo la línea biliar está llena y hace que se abra la válvula de presión biliar durante un tiempo determinado para la medición.</p>	



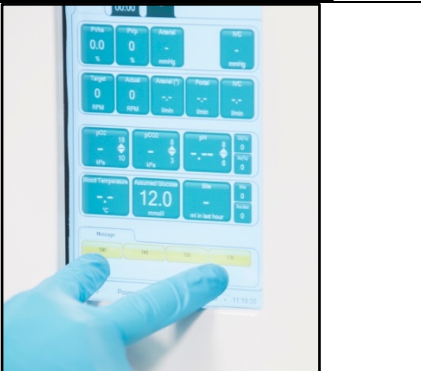


<p>Sensores de flujo portal y de VCI. Gracias a los ultrasonidos, un sensor mide el flujo de la línea de la vena porta y otro el de la VCI, en l/min.</p>	
<p>Sensores de presión. Conexión de sensor de presión arterial (rojo) y de VCI (azul). Se mide en kPa o en mmHg.</p>	
<p>Pantalla táctil de visualización de datos. Pantalla LCD con facilidad de uso gracias a tecnología táctil. Permite cambio de unidades de medida con un solo toque (mmol/l y mg/dl; kPa y mmHg), navegación por distintos paneles de visualización (tiempo real, gráficos de evolución...) y acceso directo a información detallada sobre alertas de error al pulsarlas.</p>	
<p>Panel de control. Rueda de selección de nivel de glucosa, silenciador de alarmas, botones de inicio y pausa de perfusión, botón para liberar las válvulas antes de extraer el circuito desechable e indicadores led de baterías, errores y estado de perfusión.</p>	
<p>Panel conectividad. Botón activación conexión inalámbrica (Wifi), leds indicadores de baterías, botón para activar/desactivar la pantalla de visualización y botón de silenciar alarma.</p>	

Tabla 6: Componentes del dispositivo OrganOx metra y su función (OrganOx metra, Instructions for use)

En la Figura 17 se detallan las opciones del panel de control y en la Figura 18, los parámetros visualizados en la pantalla y las opciones disponibles. Cabe destacar que el asterisco en el parámetro de flujo arterial indica que este flujo no se mide de manera directa por un sensor, sino que se calcula como la diferencia entre el flujo VCI y el flujo portal.

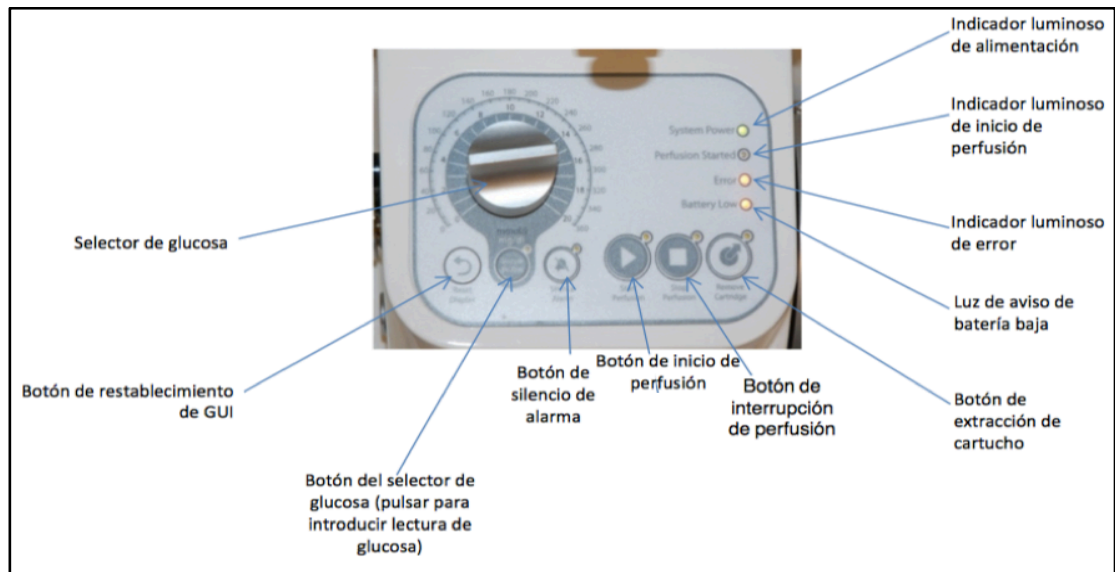


Figura 17: Detalle panel de control

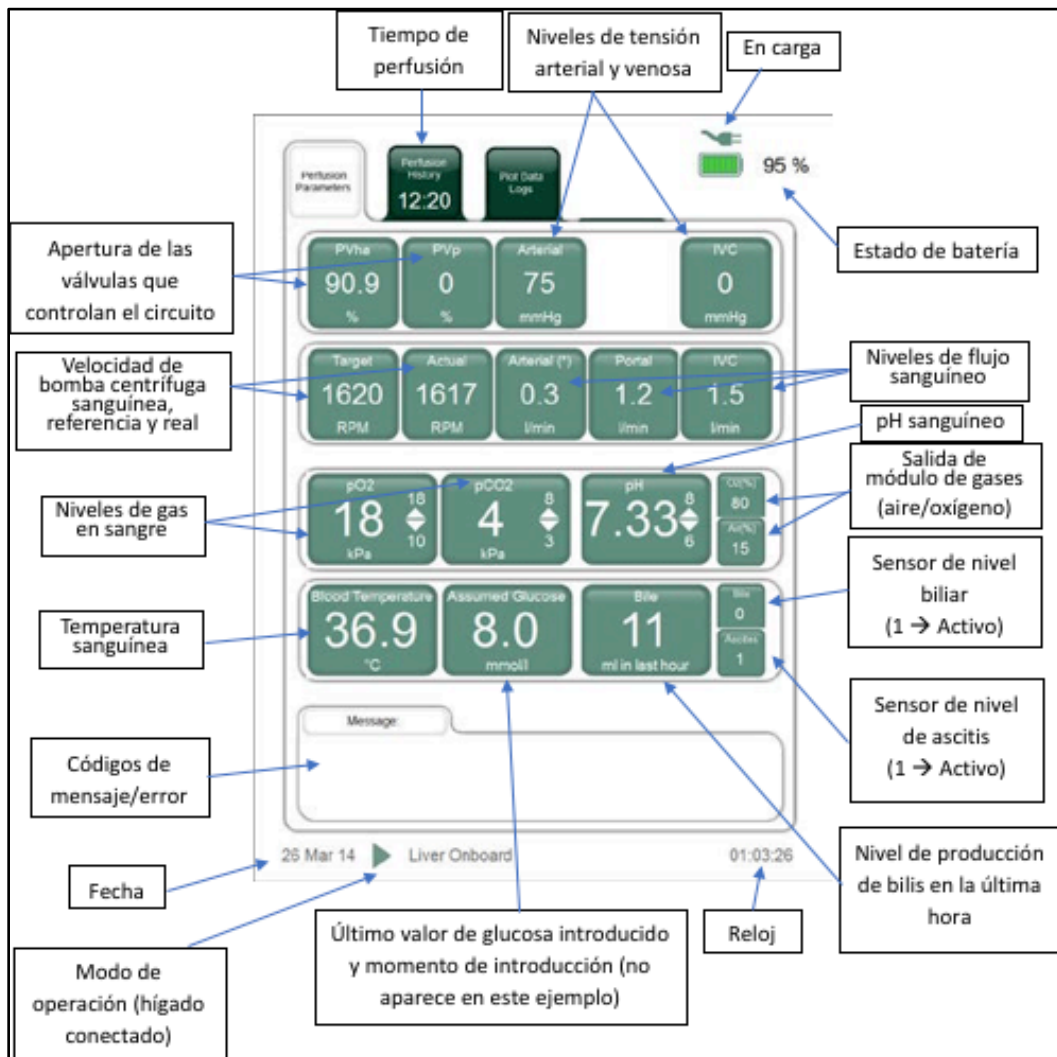


Figura 18: Detalles pantalla de visualización de parámetros

6.5.3.FUNGIBLES

Para cada uso del dispositivo, se suministra un set completo de material fungible, como se observa en la Figura 19. Se detallan a continuación todos los elementos incluidos en este set.



Figura 19: Set fungible completo OrganOx metra (OrganOx metra, Instructions for use)

- Set para perfusión: incluye todo lo necesario para cebar el circuito desechable, además de los sets para transfusión de sangre, las 4 jeringas de 30 ml para las bombas de jeringa y todas las soluciones y sustancias necesarias para la perfusión, excepto los nutrientes y la sangre.
- Analizador de gasometría Terumo, para medir la temperatura de la sangre, los niveles de pH, pCO₂ y pO₂. Válido para un solo uso por su rápida caducidad.
- Cánulas hepáticas codificadas por colores: azul para VCI, rojo para arteria hepática, amarillo para la vena porta y una cánula sin color para el conducto biliar. Se incluye también una jeringa estéril de 30 ml para su uso durante la conexión del hígado al sistema con el fin de evitar la entrada de aire en el circuito.
- Circuito pre-ensamblado: contiene un solo cartucho de plástico con el oxigenador, el cabezal de la bomba sanguínea, los sensores de presión, las líneas de sangre y las de infusión. Se suministra pre-esterilizado con óxido de etileno, listo para su uso quirúrgico. El circuito está pre-conectado a una pieza en forma de **Y** del interior del recipiente del hígado para permitir el cebado del conjunto completo antes de conectar el hígado, como se muestra en la Figura 20. La tapa del recipiente se incluye en una bolsa aparte colocada sobre el recipiente, con el fin de evitar que se contamine el interior. El montaje de este circuito en el dispositivo es muy sencillo, pero determinante para el éxito de la perfusión. Se trata de conectar en cada válvula la línea correspondiente, las entradas y salidas de aire del oxigenador, el cabezal de la bomba centrífuga y los sensores de presión y flujo. En la Figura 21 se puede ver el dispositivo durante la calibración (sin el circuito ensamblado) y en la Figura 22 tras ensamblar el circuito y antes de comenzar el cebado.



Figura 20: Conector en forma de Y para cebado completo (OrganOx metra, Instructions for use)

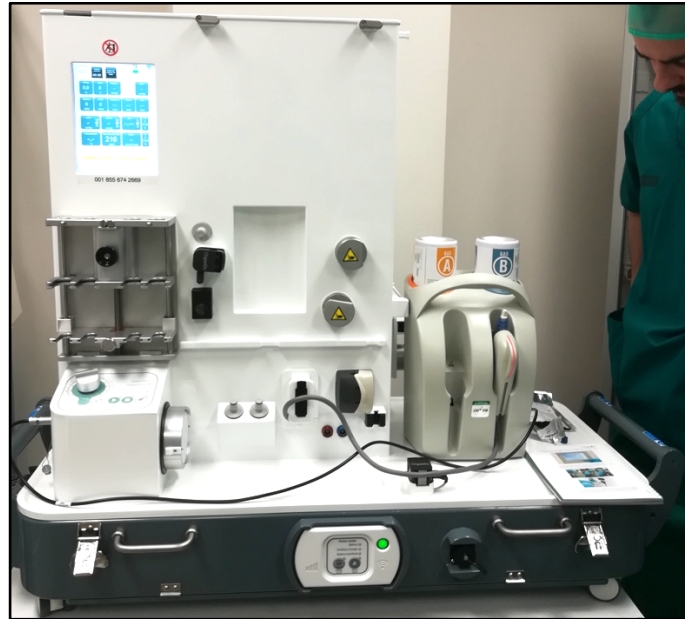


Figura 21: Dispositivo OrganOx metra durante la calibración. Circuito sin ensamblar.



Figura 22: Dispositivo OrganOx metra tras ensamblar el circuito. Preparado para el cebado.

6.5.4.SOLUCIONES DE PERFUSIÓN

Las soluciones para perfusión incluyen soluciones para su infusión en bolo en el reservorio y soluciones para perfusión de mantenimiento continua.

- **Soluciones en bolo para infusión:**

- Gluconato de calcio (10 mL de 10%)
- Heparina (10.000 IU)
- Antibiótico; por ej., Cefuroxime (750 mg)

- **Soluciones para infusión de mantenimiento:**

- Prostaciclina (Flolan®) (epoprostenol) (0,25 mg)
- Insulina (200 unidades)
- Heparina
- Sales biliares
- Nutrientes (Nutriflex): 5% de aminoácidos, además de electrolitos.

6.5.5. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS

BATERÍAS

El dispositivo *metra* cuenta con un módulo de baterías interno que alimenta las funciones de la máquina durante al menos 2 horas cuando no se dispone de conexión a la red eléctrica (por ejemplo, en el traslado entre vehículos o quirófanos). Para obtener una duración máxima de las baterías, la máquina se debe enchufar a una toma de red cuando sea posible para recargar las baterías. OrganOx recomienda que los vehículos utilizados habitualmente para el transporte de la máquina cuenten con un inversor adecuado que permita la conexión a la red eléctrica durante el periodo de transporte entre el donante y los hospitales donde se realizan los trasplantes. La máquina se carga inicialmente a más del 95% en menos de 10 horas, pero requiere 24 horas adicionales para conseguir la carga máxima, en torno al 98%. Por norma general, cada hora de funcionamiento con alimentación de las baterías requiere un tiempo de carga de 3 a 4 horas.

Cuando la capacidad de la batería está por debajo del 30%, la pantalla de interfaz de usuario se apaga automáticamente para conservar energía. El testigo de 'batería baja/fallo' se enciende en los dos paneles. La pantalla de interfaz de usuario se puede encender temporalmente en ese estado de "ahorro de energía" pulsando el botón de activación/desactivación en el panel de conectividad. Esto permite al usuario monitorizar periódicamente los parámetros de perfusión que muestra la pantalla de interfaz de usuario. La conexión Wifi sigue operativa con independencia de la carga cuando se enciende la máquina y se activa la conectividad inalámbrica. Se suministra aire al oxigenador en todo momento hasta que las baterías se descarguen por completo, garantizando así que el órgano esté oxigenado en todo momento mientras funciona la bomba sanguínea. En la Tabla 7 se recogen las especificaciones técnicas del consumo de corriente del dispositivo proporcionadas por el fabricante.

Consumo nominal de corriente	
Alimentación de CA	100-240 VCA, 8 A, 50-60 Hz
Fusibles de entrada CA	(2x) 250 V, F8A H, 5 x 20 mm
Alimentación eléctrica nominal CC: 12 V (auxiliar)	10,3 – 13,3 V CC, 10 A
Entrada CC de 24 V	21 – 27 VCC, 30 A
Grado de protección contra entradas	IP44

Tabla 7: Especificaciones técnicas consumo de corriente del dispositivo OrganOx metra (OrganOx metra, Instructions for use)

SOFTWARE

Una vez se coloca el hígado en el dispositivo, todas las funciones se realizan de forma completamente automática, excepto la medición manual de glucosa. El dispositivo requiere la selección del nivel de glucosa a los 15 minutos de iniciar la perfusión y, posteriormente, cada 4 horas. Se generará un mensaje de alerta cuando se requiera de una nueva medición de glucosa. Si el valor de glucosa es menor de 180 mg/dl o 10 mmol/l, la bomba de nutrición se activará. Las demás tasas de infusión son fijas.

El software permite la autorregulación del sistema a tiempo real, de manera que se ajustan las velocidades de las bombas, la función del oxigenador, del intercambiador de calor y la infusión de nutrientes en función de las necesidades de cada instante. En la interfaz gráfica de usuario (GUI) se muestran varios parámetros de perfusión durante la operación:

- Flujo: Arterial, Portal, VCI. El flujo arterial se calcula como la diferencia entre el flujo VCI y el flujo portal. Unidades: l/m
- Presión: Arterial, Portal, VCI. Unidades: mmHg
- Presiones parciales en sangre: pO₂, pCO₂. Unidades: kPa o mmHg
- pH
- Temperatura de la sangre. Unidades: °C
- Glucosa. Unidades: mmol/l o mg/dL
- Producción de bilis. Unidades: ml/h

El software del dispositivo es un sistema con certificación independiente que cumple las normas IEC 62304:2006 y 21CFR parte 11 (versión IAR SAM7/SAM9 SAFERTOS®).

VISTA PANTALLA REMOTA – CONECTIVIDAD

El dispositivo OrganOx metra puede conectarse a cualquier dispositivo preparado para conexión Wifi mediante un explorador de Internet, por ejemplo, un Smartphone, una tableta o un PC. Para activar la conexión Wifi en un dispositivo externo, pulse el botón verde del panel de conectividad y en la pantalla de interfaz de usuario se mostrará el icono de Wifi en la esquina superior derecha cuando la conexión esté preparada. En la Figura 23 se muestra un ejemplo de GUI con el icono de conexión Wifi. Es posible conectar en cualquier momento hasta cinco dispositivos con el Wifi del equipo. Pulsando sobre el dibujo de conectividad Wifi de la GUI se muestra el nombre del punto de acceso y la contraseña que debe introducirse para su conexión.

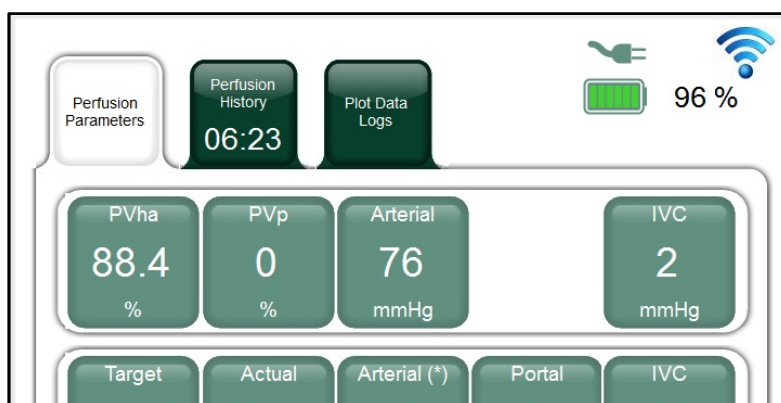


Figura 23: GUI mostrando el icono de conectividad Wifi

La conexión del dispositivo de conexión con la máquina OrganOx metra se realiza utilizando el explorador de Internet en el dispositivo de conexión, accediendo a la dirección web '10.0.0.1'. La Figura 24 muestra la apariencia del navegador de internet tras acceder a la dirección y la Figura 25, la pantalla remota en un Smartphone.

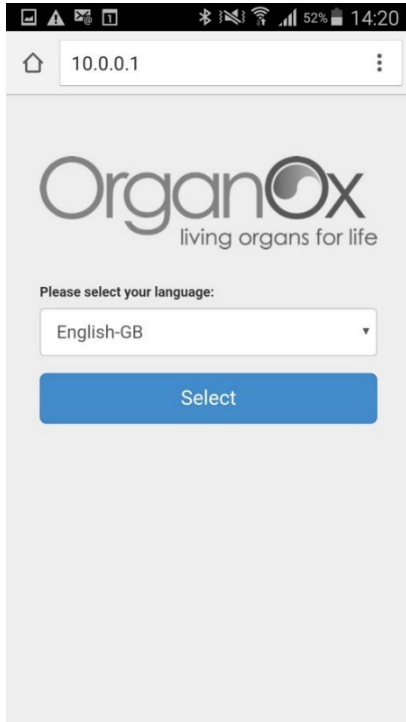


Figura 24: Pantalla Smartphone tras acceder a la dirección web '10.0.0.1'



Figura 25: Smartphone con pantalla remota del dispositivo OrganOx metra

Además de las conexiones por Wifi, es posible establecer una conexión directa por cable con el dispositivo. Para ello, debe conectarse un PC con un cable de interconexión de red al puerto de red situado en la base del equipo y configurar el adaptador de red del PC para disponer de la dirección IP fija 192.168.0.10 y la máscara de subred 255.255.255.0. Finalmente, accediendo con un explorador del PC a la dirección IP: <http://192.168.0.1> la conexión se habrá completado y podrá visualizarse de manera remota la pantalla del dispositivo.

DESCARGA DE DATOS

Los datos históricos de perfusión se pueden descargar del equipo mediante un dispositivo conectado por Ethernet, mediante Wifi o una conexión directa por cable. La pantalla del dispositivo conectado muestra un botón de 'descarga' en la parte superior izquierda de la pantalla principal, marcado en verde en la Figura 26. Tras seleccionar este botón aparece la pantalla que se muestra en la Figura 27, donde los archivos disponibles para descargar aparecen ordenados por fecha, con las perfusiones más recientes en primer lugar. Por ejemplo, en el caso de la Figura 27, 0106 es el número de serie de la máquina y Wed 13 Apr 2016 05:44 la fecha y hora del inicio de la perfusión.

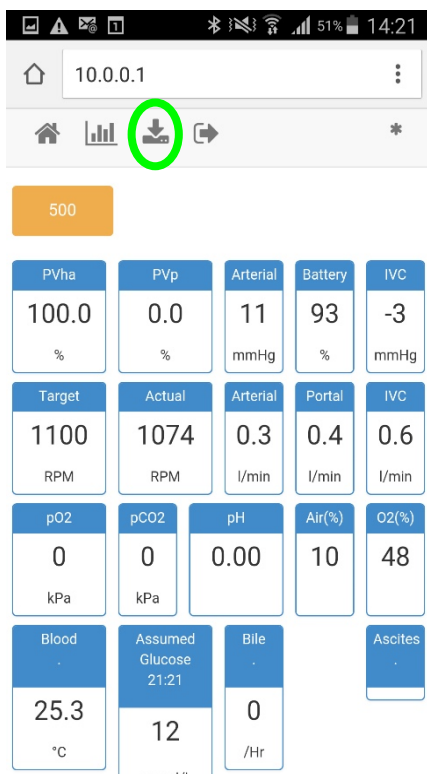


Figura 26: Botón de descarga marcado en verde

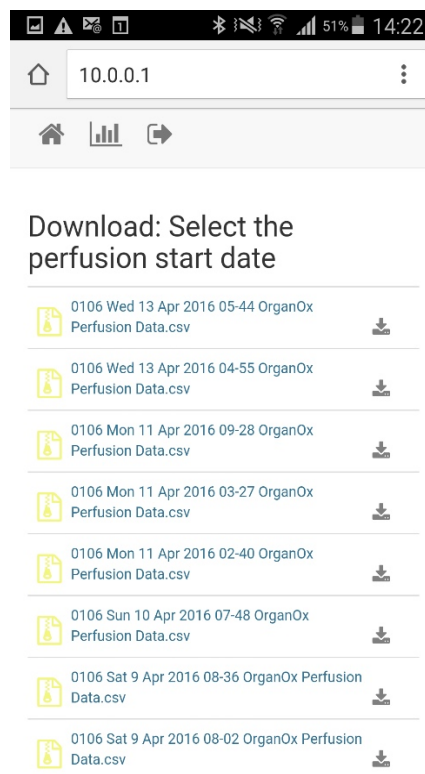


Figura 27: Menú de selección de datos para descarga

Al seleccionar un archivo, este se descarga al dispositivo conectado. El archivo descargado puede abrirse en Microsoft Excel o una aplicación similar. El formato de archivo es de 'variables separadas por coma' (CSV), que contiene los campos que se muestran en la Tabla 8.

Fecha	Hora/fecha de la medición
Id metra	Número de serie del dispositivo
Duración de perfusión	Segundos desde el inicio de la perfusión
Analizador de sangre correcto	Indicador de que el BGA está operativo
pO2	En unidades kPa
pCO2	En unidades kPa
pH	pH
Temperatura	En grados centígrados
Bilis	mL/hora
Glucosa	mmol/l
Flujo arterial	l/min.
Flujo portal	l/min.
Flujo IVC	l/min.
Presión arterial	mmHg
Presión VCI	mmHg
% batería	Porcentaje de carga de batería restante
O2%	Porcentaje de mezcla de O2
% aire	Porcentaje de mezcla de aire
Mensaje	Números de los distintos mensajes

TABLA 8: Formato de datos de perfusión descargados (OrganOx metra, Instructions for use)

6.6. Primer hígado humano conectado a la máquina OrganOx metra en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València.

El 21 de marzo 2018, alrededor de las 21 horas fallece un paciente donante de órganos y se le extirpa el hígado en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València. Debido al deteriorado aspecto macroscópico, a la esteatosis avanzada y a su gran volumen, se descarta el órgano para trasplante. El equipo de trasplante hepático del hospital decide aprovecharlo para hacer su primera prueba real con el equipo de perfusión normotérmica OrganOx metra, aunque sin intención de utilizar el hígado para trasplante, simplemente como una prueba definitiva previa a su primer uso clínico. En la Figura 28 se observa el aspecto del hígado donado, realmente grande y con muy mal color.

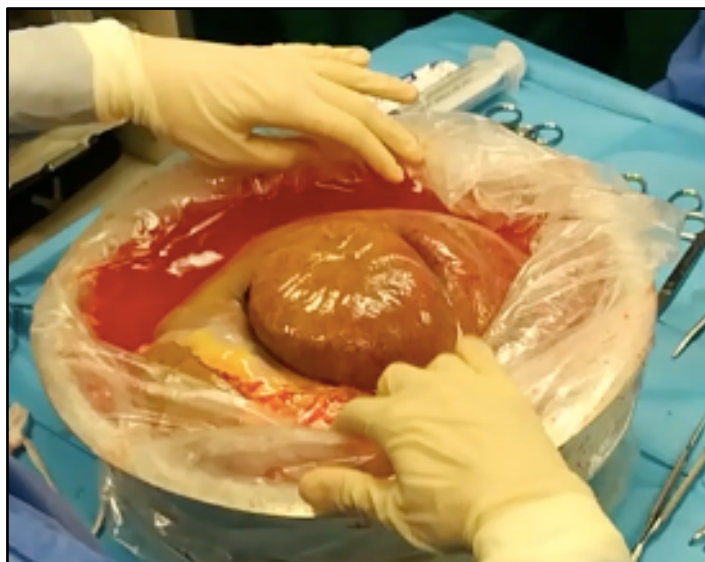


Figura 28: Hígado donado tras ser extirpado.

Por un lado, dos cirujanos empiezan a hacer el denominado trabajo de banco, liberando al hígado de las estructuras anatómicas que lo rodean y realizando la canulación de la vena porta, la VCI, la arteria hepática y el conducto biliar. La fase de canulación puede verse en proceso en la Figura 29 y completada en la Figura 30. Esta fase es crucial para el éxito del proceso, ya que hay que asegurarse de que no haya ningún tipo de fuga para que todo el líquido circule de manera correcta por la totalidad del circuito al conectarlo a la máquina y comenzar la perfusión. La gran experiencia y profesionalidad de los cirujanos a cargo de esta tarea permitió una conexión perfecta del hígado con la máquina de perfusión.

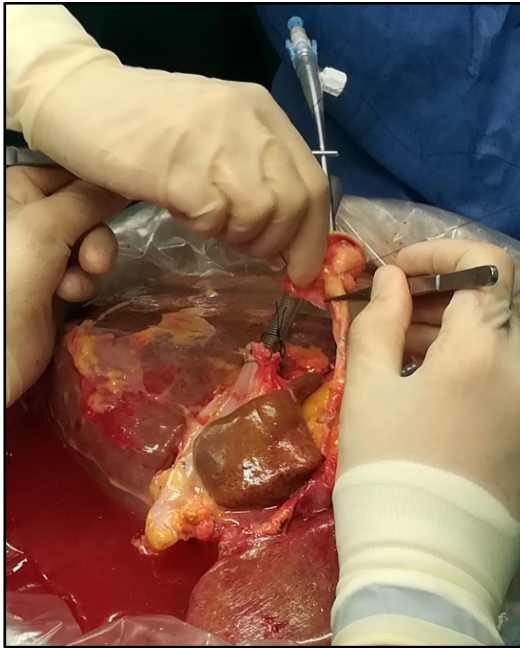


Figura 29: Cirujano realizando la canulación hepática

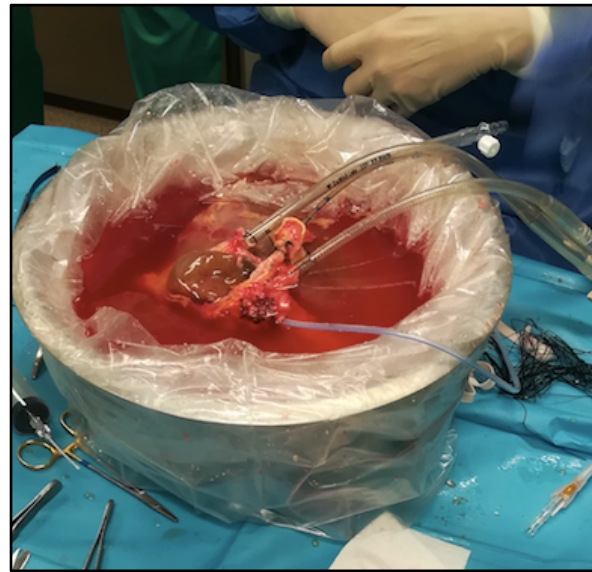


Figura 30: Hígado canulado

Por otro lado, se procede a la preparación del circuito y de las soluciones de perfusión, siguiendo la guía de uso proporcionada por OrganOx.

En primer lugar, se realiza la calibración del analizador de gases Terumo utilizando el monitor situado en la parte trasera del equipo y el calibrador con las bombonas de gas con distintas concentraciones. En la Figura 31 se observa el calibrador conectado al dispositivo y con el sensor Terumo conectado mientras se realiza la calibración, como muestra la pantalla de la Figura 32.



Figura 31: Calibrador Terumo conectado al dispositivo



Figura 32: Monitor calibrador Terumo

La calibración del sensor dura aproximadamente 10 minutos, por lo que mientras ésta se completa se procede a preparar las soluciones para infusión y en bolo. Se siguen al detalle las instrucciones proporcionadas por OrganOx Ltd y se preparan 3 bolos y 4 soluciones para infusión. La persona encargada de realizar las preparaciones es D. Luis Sendra, farmacéutico colaborador del equipo de trasplante hepático de La Fe.

En la Figura 33 se muestra uno de los bolos en preparación. Todas las jeringas preparadas se reservan para su inyección o colocación tras el cebado del circuito.

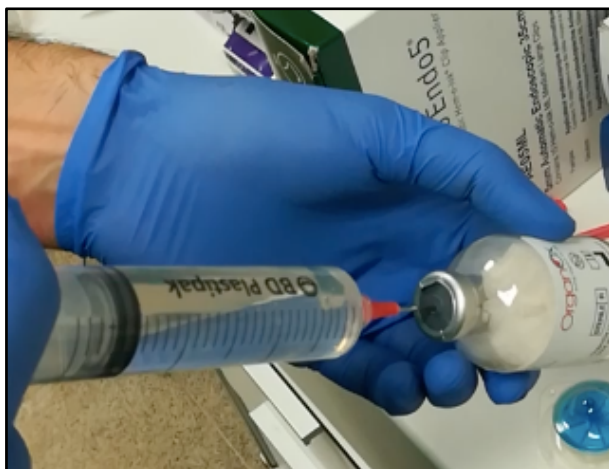


Figura 33: Preparación de bolos y soluciones de infusión

Al terminar la calibración, el cabezal se extrae del soporte del calibrador sin separar el sensor y se coloca adecuadamente en su posición en original en el dispositivo, como se muestra en la Figura 34. Entonces se comprueba que tanto el monitor Terumo como la interfaz de usuario del dispositivo muestran los mismos valores de pO_2 , pCO_2 , pH y temperatura.



Figura 34: Colocación del sensor Terumo con el cabezal tras la calibración

A continuación, se inserta el circuito pre-ensamblado en la máquina y se fijan todas las pestañas, las líneas de sangre se introducen en las válvulas, sensores o bombas correspondientes, el cabezal de la bomba centrífuga y los sensores de presión en los puertos correspondientes, además de las entradas y salidas de agua del oxigenador. Una vez el circuito está bien posicionado, se realiza el cebado por gravedad, primero con coloide y luego con 3 bolsas de sangre, caducada en este caso, hasta que se llena el circuito. De esta manera, se va llenando el reservorio de sangre y al finalizar el cebado tiene que haber al menos $\frac{3}{4}$ partes del reservorio lleno. En caso contrario, se rellena con más coloide. En este caso había suficiente solución y simplemente se procedió a mezclar bien la sangre con el coloide en el reservorio aplicando cierta presión con las manos. En la Figura 35 se puede ver la fase de cebado en proceso, con la segunda bolsa de sangre llenando el circuito.



Figura 35: Fase de cebado. Segunda bolsa de sangre entrando en el circuito

El último paso antes de conectar el hígado al circuito es introducir los bolos en el reservorio directamente y las jeringas de bomba de infusión en su lugar. La Figura 36 muestra las jeringas de infusión tras una hora aproximadamente del inicio de la perfusión, ya que se introducen con 30 ml de solución cada una originalmente y en la imagen el volumen es menor.



Figura 36: Bombas de jeringa de infusión durante el proceso de perfusión

Una vez introducidas todas las soluciones de infusión adecuadamente hay que pulsar el botón "Start perfussion" para poner el dispositivo en modo "preparación". De esta manera, la bomba centrífuga empieza a funcionar, se va oxigenando la sangre y, además, se va calentando.

Una vez la temperatura alcanza los 36.8 °C, se une el hígado al circuito utilizando las cánulas preparadas en el trabajo de banco y las conexiones ya incluidas en el circuito, cuyos extremos se encuentran dentro del contenedor del órgano. Durante el cebado hay una pieza en forma de **Y** que une estos extremos y que permite que el circuito esté totalmente cerrado. Esta pieza se muestra en la Figura 37. Para conectar el hígado, hay que parar la bomba con el botón "Stop perfussion", pinzar los extremos de esta pieza, extraerla y, con precaución de que no entre aire en las vías, conectar las cánulas en su lugar. Las cánulas, igual que las vías procedentes del circuito, están codificadas por colores para asegurar la correcta conexión. Una vez realizada la unión de todas las vías se sueltan las pinzas y se cierra de nuevo el circuito, con el hígado en el lugar que ocupaba antes de pieza en forma de **Y**. Una vez se cierra la tapa del recipiente, el sistema está preparado para iniciar la perfusión, de nuevo con el botón "Start perfussion". En la Figura 38 se observa el dispositivo ya cebado y con el hígado conectado, preparado para iniciar la perfusión.

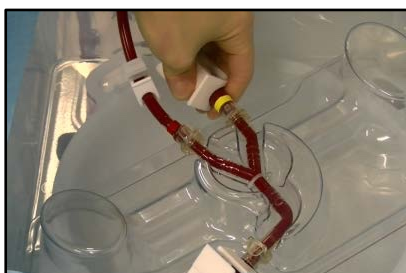


Figura 37: Pieza en forma de **Y** que permite el cebado del sistema



Figura 38: Montaje completo del sistema OrganOx metra preparada para comenzar la perfusión

Así pues, comienzan a funcionar las bombas y todo el sistema se pone en funcionamiento. Tras 15 minutos del inicio de la perfusión, aparece un mensaje en la pantalla solicitando una medición de glucosa, por lo que se utiliza el puerto de extracción de muestras de sangre para realizar este análisis e introducir el valor en el sistema. La Figura 39 muestra el modo de extracción de sangre.



Figura 39: Extracción de muestra de sangre del circuito para análisis

A los pocos minutos del inicio de la perfusión puede observarse una clara mejora en el aspecto macroscópico del hígado, enrojecido y totalmente funcional. La Figura 40 es una imagen tomada alrededor de los 20 minutos posteriores al inicio de la perfusión.

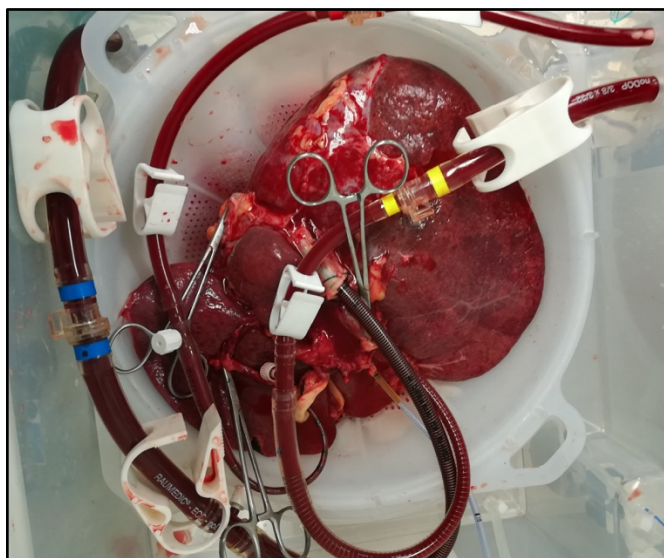


Figura 40: Hígado donado tras pocos minutos de perfusión normotérmica.

El sistema regula en todo momento las dosis de infusión y de nutrientes que va administrando al circuito, así como las velocidades de cada bomba y la apertura de las válvulas, con el fin de simular el funcionamiento de un cuerpo artificial que autorregula sus parámetros.

Uno de los indicadores principales del buen funcionamiento del órgano es la producción de bilis, ya que un hígado sano produce bilis continuamente. En esta simulación se empezó a observar producción de bilis ya durante la primera hora, por lo que esto significa que el hígado está funcionando correctamente. La Figura 41 muestra la cánula biliar tras 2 horas de perfusión normotérmica y la Figura 42, tras 6 horas. Además, se llegó a registrar una producción de bilis de 3 ml durante la última hora que el hígado estuvo conectado, lo cual es un muy buen indicador.

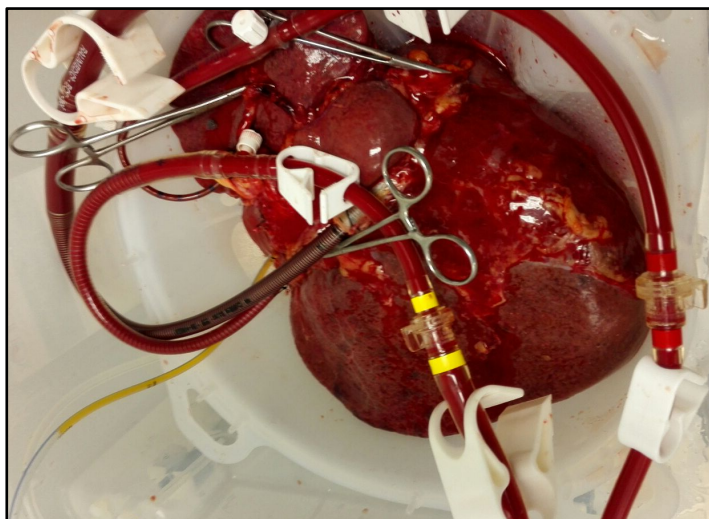


Figura 41: Hígado donado tras 2 horas de perfusión. Se observa la bilis producida (color amarillo)



Figura 42: Detalle producción de bilis a las 6 horas de perfusión

El hígado estuvo conectado más de 6 horas y se desconectó con unos parámetros muy estables, con un buen aspecto macroscópico y con buen nivel de producción de bilis. Además, se fueron extrayendo muestras de sangre para su posterior análisis detallado. Finalmente, se decidió parar la perfusión minutos después de las 6 horas de perfusión, ya que el hígado no iba a ser utilizado para trasplante y todo había funcionado correctamente. Durante todo el proceso, el dispositivo almacena los datos de los parámetros, por lo que se puede realizar un seguimiento y estudiarlo después. En la Figura 43 se recogen las pantallas durante varios momentos de la perfusión y en la Figura 44 se muestra la evolución de los parámetros principales durante todo el proceso que ofrece el propio sistema.

Las tres primeras imágenes (en la fila superior) corresponden al proceso de preparación y las tres últimas (en la fila inferior), al proceso de perfusión. La última imagen de la fila superior corresponde más concretamente al instante en el que se inicia la perfusión, por lo que se observan ya datos de velocidad de la bomba y de flujos. Las imágenes de la fila inferior tienen una temperatura muy superior a las de la fila de arriba y estabilizada alrededor de los 36,7 °C.

Cabe destacar también que aproximadamente a las 3 horas de perfusión se añadió bicarbonato de sodio para estabilizar el pH, de manera que en las horas posteriores se consiguió un pH estabilizado alrededor de 7.2, mucho más adecuado para las condiciones fisiológicas del órgano. Este detalle se observa muy claramente en el gráfico de la Figura 44.

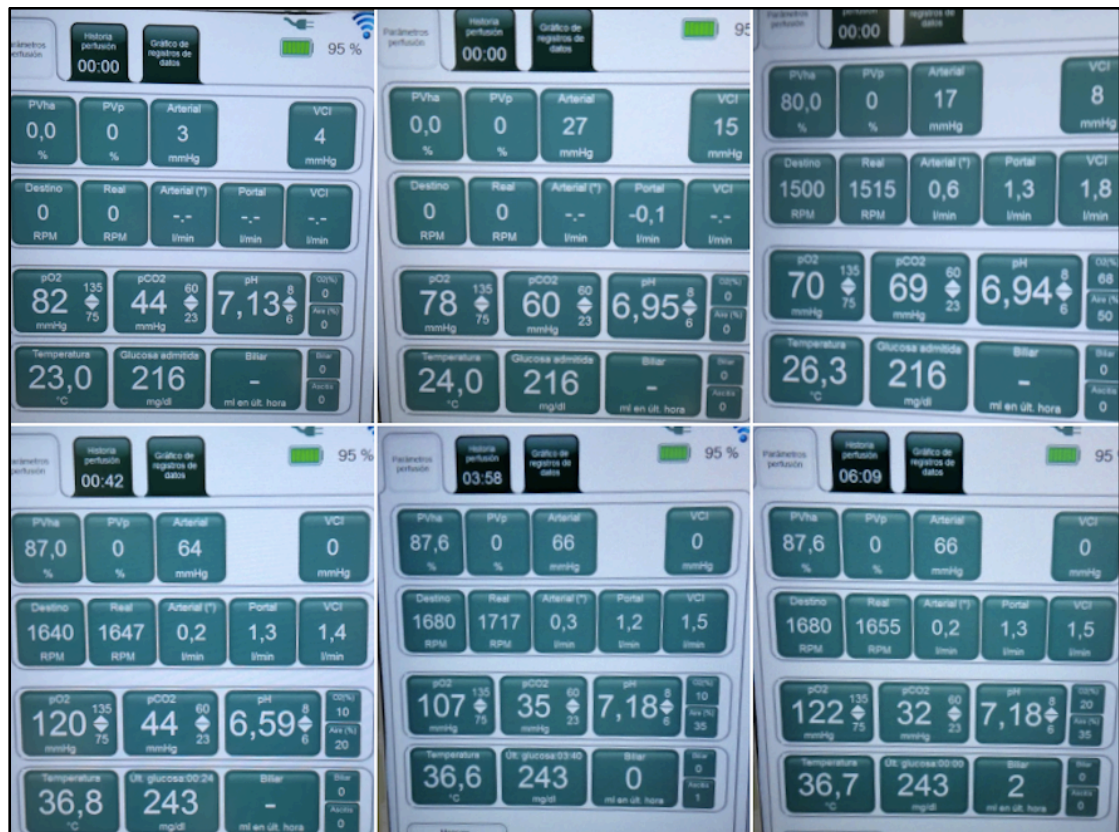


Figura 43: Pantallas de visualización de parámetros durante la perfusión hepática. Ordenadas cronológicamente de izquierda a derecha y de arriba abajo.

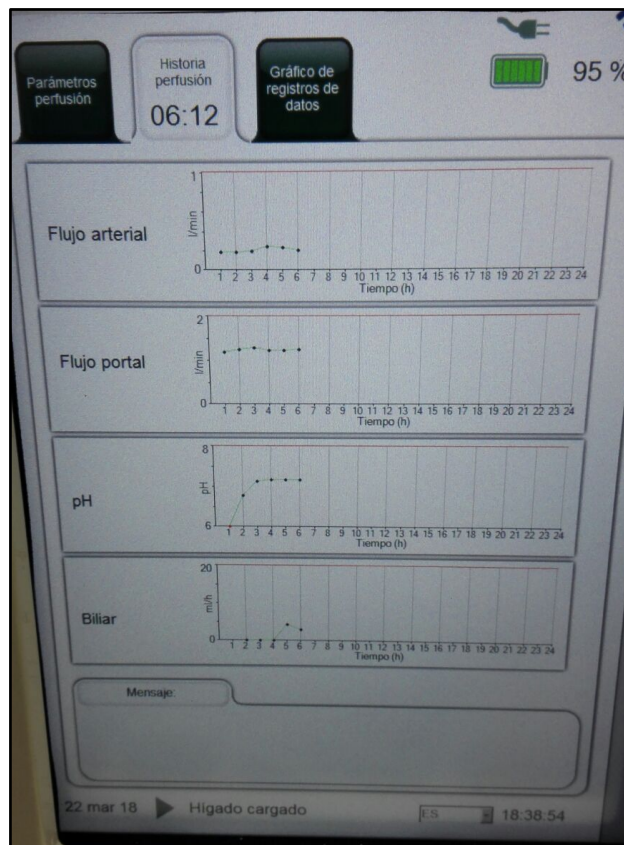


Figura 44: Evolución de parámetros durante la perfusión hepática en el dispositivo OrganOx metra.

De la Figura 44 cabe remarcar que se observan flujos muy estables, el pH estabilizado tras la inyección de bicarbonato sódico y producción de bilis a partir de las 5 horas. Es importante comprender que la producción de bilis comienza mucho antes, pero el funcionamiento del sensor que la mide no es para nada preciso, ya que debe llenarse toda la línea biliar para que se abra la válvula y se comience a medir el volumen producido cada hora. Así, se empieza a registrar la producción de bilis mucho tiempo después de que ésta comience. Este es un aspecto por mejorar del dispositivo y los ingenieros de OrganOx Ltd ya están trabajando en ello.

6.7. EVALUACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD

Como ya se ha visto durante el trabajo, el uso de máquinas de perfusión normotérmica conlleva un elevado coste, entre 5.000 € y 35.000 €, según el dispositivo utilizado. En el caso estudiado en profundidad en este proyecto, OrganOx metra, el coste del fungible está alrededor de los 13.000 €, ya que la máquina es propiedad de la empresa OrganOx Ltd en todo momento y se amortiza su coste con la compra del fungible.

Por un lado, la máquina generalmente permite aprovechar un hígado que iba a rechazarse, por lo que en muchos casos supone el éxito del trasplante e incluso la única opción para que éste se realice cuando hay escasez de órganos. Es decir, gracias a la máquina se realizan trasplantes que sin ella no se llevarían a cabo. Esto, en definitiva, supone salvar vidas, reducir las listas de espera y la mortalidad en ellas.

Por otro lado, supone un aumento considerable del presupuesto para el sistema sanitario. En la Comunidad Valenciana, según datos de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, un trasplante hepático cuesta 57.750,26 €. La tarifa incluye el proceso de hospitalización y las consultas post-hospitalarias del primer año. Los datos son del Decreto Legislativo 1/2005, de 25 de febrero, por el que se aprueba el texto de la ley de tasas de la Generalitat Valenciana. Así pues, la utilización de una máquina de perfusión en el proceso de trasplante modificaría este presupuesto, ya que habría que incluir el coste del fungible y, además, puede variar la duración e incluso la organización del proceso. Esto es, como se puede mantener hasta 24 horas el hígado en la máquina, esto permite planificar el trasplante en lugar de realizarlo de urgencia como ocurre cuando se recibe el órgano de un donante. Esto supondría probablemente un cambio importante en el presupuesto, ya que los trasplantes suelen realizarse fuera del horario de trabajo de los especialistas.

Por tanto, tendría que estudiarse bien el impacto económico de la introducción de una máquina de perfusión en el proceso de trasplante hepático, aunque en principio parece que supone un aumento del coste para el sistema.

Por otro lado, se está estudiando si realmente es útil incluir la máquina en el proceso habitual de trasplante o si únicamente ofrece un beneficio claro en casos de órganos críticos. Esto es, cuando se recibe un hígado en buenas condiciones, ¿vale la pena pagar el precio del fungible e introducir el órgano en la máquina? Responder esta pregunta requiere de un estudio económico preciso e individual para cada centro de trasplantes, pero según los especialistas consultados, esto sería coste efectivo únicamente para servicios sanitarios con suficientes fondos como para abordarlo. En cambio, no hay duda de que el beneficio compensa los costes en los casos de órganos críticos, ya que la máquina permite evaluar el estado del hígado e incluso mejorarlo en la mayoría de los casos hasta el punto de poder trasplantarlo al cabo de unas horas.

7. CONCLUSIONES

El trasplante hepático es el segundo tipo de trasplante más demandado en el mundo, pero se siguen rechazando muchos hígados donados por no presentar condiciones óptimas para trasplante, lo que maximiza la problemática de las listas de espera. Con el desarrollo de este trabajo se ha comprobado que las máquinas de perfusión hepática en normotermia permiten mejorar esta situación, puesto que una gran parte de los hígados rechazados para trasplante pueden funcionar perfectamente en el cuerpo de otro paciente. Las máquinas de perfusión permiten evaluar el funcionamiento del hígado, funcionando como un cuerpo artificial que mantiene al hígado en plena actividad. Así, tras unas horas de perfusión, la gran mayoría de los hígados que se han introducido en máquinas de perfusión en múltiples estudios han respondido correctamente y se han podido aprovechar. Esto demuestra que, al menos en casos de órganos críticos, la inclusión de esta tecnología en el proceso de trasplante es realmente efectiva. En el caso de hígados donados en buenas condiciones, aunque las máquinas de perfusión pueden ofrecer grandes beneficios, la evidencia de su coste-efectividad está por demostrar.

Aunque el dispositivo OCS Liver está en proceso de conseguir los permisos y certificados necesarios para su uso clínico, son dos los dispositivos de perfusión normotérmica hepática en el mercado actualmente: OrganOx metra y Liver Assist. Ambos dispositivos están en uso hoy en día en múltiples centros de trasplantes y están proporcionando unos resultados realmente satisfactorios.

El dispositivo OrganOx metra está diseñado para un uso sencillo y automático, de manera que el equipo médico, tras una breve sesión de entrenamiento, es capaz de comprender su funcionamiento y utilizarlo habitualmente. Su preparación es sencilla y requiere únicamente de un cirujano que prepare la canulación de las vías hepáticas y otro miembro del equipo médico que realice el cebado de la máquina y prepare las soluciones de infusión y perfusión. Este dispositivo destaca entre su competencia sobre todo por su alto grado de automatización, que permite su uso por parte del equipo médico de manera independiente, sin ningún especialista clínico presente durante el proceso. Con la máquina de perfusión OrganOx metra únicamente son necesarias mediciones manuales de glucosa cada 4 horas y no se requiere de ningún otro tipo de ajuste manual en todo el proceso. En el resto de los dispositivos de perfusión normotérmica los ajustes manuales son frecuentes durante el tiempo de perfusión, lo cual complica su utilización por parte del personal médico. El tiempo máximo de perfusión del equipo OrganOx metra también es notablemente superior al de la competencia, estando probada ya su viabilidad durante 24 horas frente a las 6-9 horas máximas de los otros dispositivos.

Con todo, los beneficios ofrecidos por los dispositivos de perfusión hepática en el proceso de trasplante son muy relevantes, siendo el principal de ellos la utilización de órganos críticos que se descartarían en caso de no contar con esta tecnología de perfusión. Además, permite un tiempo de conservación del hígado muy superior al que puede proporcionar la crioconservación, técnica tradicional de mantenimiento de los órganos. Por tanto, es muy probable que en un futuro próximo la mayor parte de los centros de trasplante hepático cuenten con un dispositivo de perfusión normotérmica que permita una mayor optimización de los recursos.

8. LÍNEAS FUTURAS

Una vez concluido el estudio y con una perspectiva más amplia de la situación del trasplante hepático y del papel de las máquinas de perfusión en este proceso pueden proponerse una serie de propuestas y sugerencias para mejorar el procedimiento y que podrían conseguir mayores beneficios y enriquecer los resultados obtenidos.

La máquina de perfusión OrganOx metra cuenta con una automatización casi completa, a excepción de las mediciones de glucosa, que deben realizarse manualmente tras la extracción de sangre del sistema. Este es, por tanto, un aspecto a mejorar en el diseño de la máquina con el que se lograría una automatización total del proceso y permitiría una mayor libertad para el equipo médico. Desde el punto de vista técnico, solucionar este problema no supondría un gran reto, puesto que podría incorporarse un sensor de glucosa al circuito, teniendo en cuenta las características de este tipo de sensores.

Por otro lado, la medición de bilis también podría mejorarse, ya que no se obtienen datos a tiempo real ni tampoco información precisa de la bilis producida. Una de las principales dificultades para realizar esta medición es la viscosidad de esta sustancia, que se queda estancada en la vía y no fluye fácilmente. Teniendo en cuenta este aspecto, podría diseñarse un sistema que midiese la cantidad de bilis producida según la velocidad a la que se va llenando la vía. Esto podría hacerse, por ejemplo, colocando el sistema de sensores cercano al inicio del conducto recolector de bilis en lugar de en su situación actual, que se encuentra bastante alejado.

Además de todos los beneficios estudiados, las máquinas de perfusión normotérmica cuentan con un enorme potencial que podría aprovecharse para otras aplicaciones médicas realmente interesantes. Por ejemplo, podría aprovecharse el proceso de perfusión para tratar hígados enfermos administrando tratamientos en el reservorio o incluso en algunos casos directamente se podría actuar sobre el órgano y evaluar el éxito de la intervención con la máquina de perfusión en funcionamiento. Podría utilizarse también esta tecnología para incluir el trasplante celular hepático en casos de hígados enfermos que necesiten una regeneración celular.

Por último, cabe destacar la importancia de continuar realizando estudios clínicos controlados que permitan evaluar los beneficios e inconvenientes de la inclusión de la tecnología de perfusión hepática en normotermia en el proceso de trasplante hepático, además de profundizar en los detalles y estandarizar los criterios de inclusión y las características de la intervención para lograr optimizar los hígados donados y conseguir que el trasplante deje de ser un impedimento para los enfermos hepáticos.

9. REFERENCIAS

Barbas, A. S., & Knechtle, S. J. (2016). Expanding the Donor Pool With Normothermic Ex Vivo Liver Perfusion: The Future Is Now. *American Journal of Transplantation*. <https://doi.org/10.1111/ajt.13959>

Canadian Cancer Society (2018). Anatomy and physiology of the liver. Fecha de acceso: 15 de abril, 2018, <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/liver/liver-cancer/the-liver/>

Ceresa, C. D. L., Nasralla, D., Coussios, C. C., & Friend, P. J. (2018). The case for normothermic machine perfusion in liver transplantation. *Liver Transplantation*, vol. 24, núm. 2, pp. 269-275. <https://doi.org/10.1002/lt.25000>

Coll del Rey, E. (editor). Colaboradores Montserrat Blanco Iglesias, A., Teresa Casanova Forner, M., Carretero López, C., González Vigil, E., Martín Cebrián, C., Reyes Ruiz Ferrer, C., ... Villar del Moral, J. (n.d.). Protocolo intraoperatorio de enfermería del trasplante hepático.

European Association for the Study of the Liver (EASL) (2016). Trasplante hepático. *Guías de Práctica Clínica EASL, Journal of Hepatology 2016*, vol. 64, pp. 433-485.

European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) (2015). International figures on donation and transplantation. *Newsletter Transplant*, vol. 21, 2016.

Fondevila C, Hessheimer AJ, Maathuis MH, Muñoz J, Taurá P, Calatayud D, et al. (2012) Hypothermic oxygenated machine perfusion in porcine donation after circulatory determination of death liver transplant. *Transplantation* pp. 22-29.

Hospital Clínic de Barcelona (2016). Guía del paciente en el proceso de trasplante hepático.

Netter, Frank H. (2007). Atlas de Anatomía Humana, Elsevier Doyma, S.L.

Organ Assist. www.organ-assist.nl/products/liver-assist Fecha de acceso: 9 de mayo de 2016.

Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Blasi Ibáñez, A., Gómez Gutiérrez, M., ... Acedos, M. (2015). Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. protocolo nacional de donación y trasplante hepático en donación en asistolia controlada grupo de trabajo.

Organización Nacional de Trasplantes (ONT) - RegistroHepatico. Fecha de acceso: 13 de abril, 2018, <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx>

OrganOx Limited (2017). Instructions for use – OrganOx metra.

OrganOx Limited. <http://www.organox.com> Fecha de acceso: 9 de mayo de 2016.

Ravikumar, R., Jassem, W., Mergental, H., Heaton, N., Mirza, D., Perera, M. T. P. R., ... Friend, P. J. (2016). Liver Transplantation After Ex Vivo Normothermic Machine Preservation: A Phase 1 (First-in-Man) Clinical Trial. *American Journal of Transplantation*, vol. 16, núm. 6, pp. 1779-1787. <https://doi.org/10.1111/ajt.13708>

Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam W.M. Michel (2015). Anatomía Para Estudiantes GRAY, Elsevier Churchill Livingstone.

Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) (2011). Hepatitis C, trasplante hepático de donante vivo, calidad de los injertos hepáticos y calidad de los programas de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol. III Reunión de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático*.

Schon MR, Kollmar O, Wolf S, Schrem H, Matthes M, Akkoc N, et al. (2001) Liver transplantation after organ preservation with normothermic extracorporeal perfusion. *Ann Surg* pp. 114-123.

Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) (2016). Memoria de actividad. *Registro Español de Trasplante Hepático (RETH)*

Transmedics. www.transmedics.com/wt/page/ocsliverintro_med.html Fecha de acceso: 9 de mayo de 2016.

Tsuchihashi S, Fondevila C, Shaw GD, Lorenz M, Marquette K, Benard S, et al. (2006). Molecular characterization of rat leukocyte P-selectin glycoprotein ligand-1 and effect of its blockade: protection from ischemia-reperfusion injury in liver transplantation.

Watson, C. J. E., Kosmoliaptsis, V., Randle, L. V., Russell, N. K., Griffiths, W. J. H., Davies, S., Butler, A. J. (2016). Preimplant normothermic liver perfusion of a suboptimal liver donated after circulatory death. *American Journal of Transplantation*, vol. 16, núm. 1, pp 353-357. <https://doi.org/10.1111/ajt.13448>



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

DOCUMENTO PRESUPUESTO

Estudio y evaluación del sistema OrganOx metra para la preservación hepática extracorpórea y su utilidad en trasplante hepático

GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

AUTORA: Laura Cabot Almela

TUTOR: David Moratal Pérez

CURSO: 2017/2018

Tabla de contenido – PRESUPUESTO

1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. CUADRO DE PRECIOS MANO DE OBRA.....	2
3. CUADRO DE PRECIOS MAQUINARIA.....	2
4. CUADRO DE PRECIOS MATERIALES.....	3
5. DESPLAZAMIENTO, ALOJAMIENTO Y DIETAS.....	3
6. CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS	4
7. CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS.....	5
8. PRESUPUESTOS PARCIALES	8
9. PRESUPUESTO TOTAL DE EJECUCIÓN MATERIAL	9
10. PRESUPUESTO TOTAL DE EJECUCIÓN POR CONTRATA.....	9

1.INTRODUCCIÓN

Se detalla en el documento presupuesto la inversión necesaria para llevar a cabo el proyecto. Cabe destacar que los precios de mano de obra son aproximados según las referencias de los profesionales consultados. Se incluyen los gastos de desplazamiento del personal de OrganOx para la sesión de entrenamiento en La Fe, ya que se trasladaron desde Inglaterra para ello.

Además, cabe destacar que la empresa OrganOx Ltd no vende la máquina de perfusión OrganOx metra, sino que la cede a los distribuidores o a los hospitales y amortiza su coste con el fungible necesario para cada uso. En este presupuesto se incluye tanto el coste de fabricación de la máquina (a partir de los datos proporcionados por la empresa fabricante) como el coste de su uso por parte del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, con el objetivo de dar la información más completa posible.

2.CUADRO DE PRECIOS MANO DE OBRA

Nº	Código	Denominación Mano de Obra	Precio	Horas (h)	Total (€)
1	MO.EST	Estudiante Ingeniería Biomédica	13 €/h	306,5 h	3.984,5 €
2	MO.TUT	Profesor tutor del proyecto	26 €/h	9,5 h	247 €
3	MO.ESP*	Especialistas Clínicos OrganOx	58 €/h	24,5 h	1.421 €
4	MO.MED**	Equipo médico trasplante La Fe	140 €/h	19,5 h	2.730 €
5	MO.ING	Ingenieros OrganOx	38 €/h	706 h	26.828 €
Total mano de obra:					35.210,5 €

*Se considera como MO.ESP el equipo de 2 especialistas clínicos de la empresa OrganOx Ltd.

**Se considera como MO.MED un equipo de 4 especialistas en trasplante hepático del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València.

3.CUADRO DE PRECIOS MAQUINARIA

Nº	Código	Denominación Maquinaria	Precio	Usos	Total (€)
1	MQ.MP	Máquina de perfusión hepática en normotermia OrganOx metra	15.000 €/uso*	1	15.000 €
Total maquinaria:					15.000 €

*Precio por uso de la máquina, se amortiza en cada uso con la compra del fungible necesario.

4. CUADRO DE PRECIOS MATERIALES

Nº	Código	Denominación Material	Precio	Unidades (u)	Total (€)
1	MA.01	Impresión del TFG	0,16 €/u	72	11,52 €
2	MA.02	Encuadernación	3,60 €/u	1	3,60 €
3	MA.03	Sensor de flujo Sonotec	1.710 €/u	2	3.420 €
4	MA.04	Bomba centrífuga Medtronic AP40	140 €/u	1	140 €
5	MA.05	Oxigenador Ecmo Limanova	285 €/u	1	285 €
6	MA.06	Set tubos Raumedic	1.140 €/u	1	1.140 €
7	MA.07	Terumo CDI BGA	45.600 €/u	1	45.600 €
8	MA.08	Calibrador Terumo	9.120 €/u	1	9.120 €
9	MA.09	Set tubos concentrador oxígeno Inogen	3.420 €/u	1	3.420 €
10	MA.10	Set componentes hardware básicos	10.030 €/u	1	10.030 €
Total materiales:					73.170,12 €

5. DESPLAZAMIENTO, ALOJAMIENTO Y DIETAS

Nº	Código	Denominación servicio	Precio	Personas	Total (€)
1	DAD.01	Traslado en avión ida y vuelta Oxford-Valencia	70 €/per	2	140 €
2	DAD.02	Alojamiento en habitación individual para 2 noches en hotel en Valencia	114 €/per	2	228 €
3	DAD.03	Dietas para 2 días completos	80 €/per	2	160 €
Total desplazamiento, alojamiento y dietas:					528 €

6. CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS

Nº	Descripción	Importe (€)	
1	PLANIFICACIÓN DEL PROYECTO		
1.1.	h Reunión para proponer el proyecto y estudiar su viabilidad	39 €	Treinta y nueve euros
1.2.	h Redacción de la propuesta del TFG	13 €	Trece euros
1.3.	u Búsqueda bibliográfica y conocimiento del estado del arte	494 €	Cuatrocientos noventa y cuatro euros
2	FORMACIÓN EN EL EQUIPO DE PERFUSIÓN HEPÁTICA ORGANOX METRA		
2.1.	u Visualización vídeos de formación	325 €	Trescientos veinticinco euros
2.2.	u Sesión de entrenamiento en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València. Sesión teórica y sesión práctica con hígado de cerdo para experimentación	1.900,5 €	Mil novecientos euros con cincuenta céntimos
2.3.	u Sesión de formación individual con los especialistas clínicos de OrganOx en las oficinas de Dismeval S.L.	355 €	Trescientos cincuenta y cinco euros
3	ENTRENAMIENTO EN LA FE CON HÍGADO HUMANO		
3.1.	u Extracción del hígado donante	770 €	Setecientos setenta euros
3.2.	u Proceso completo de utilización de máquina de perfusión OrganOx metra	16.147,5 €	Dieciséis mil ciento cuarenta y siete euros con cincuenta céntimos
4	REUNIONES PERIÓDICAS CON ESPECIALISTAS CLÍNICOS DE ORGANOX		
4.1.	u Reuniones telefónicas y videollamadas	71 €	Setenta y un euros
4.2.	u Correos electrónicos	64,5 €	Sesenta y cuatro euros con cincuenta céntimos
5	REDACCIÓN Y DEFENSA DEL TFG		
5.1.	h Redacción de los documentos del proyecto	13 €	Trece euros
5.2.	h Revisión de los documentos y corrección de errores	39 €	Treinta y nueve euros
5.3.	u Impresión y encuadernación de los documentos	15,12 €	Quince euros con doce céntimos
5.4.	u Preparación de la defensa del proyecto	325 €	Trescientos veinticinco euros
6	FABRICACIÓN MÁQUINA ORGANOX METRA		
6.1.	u Fabricación y montaje	95.271 €	Noventa y cinco mil doscientos setenta y un euros
6.2.	u Programación del software	4.712 €	Cuatro mil setecientos doce euros

7. CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS

Descripción		Total		
1. PLANIFICACIÓN DEL PROYECTO				
1.1. h Reunión para proponer el proyecto y estudiar su viabilidad				
MO.EST	Estudiante Ingeniería Biomédica	1 h	13 €/h	13 €
MO.TUT	Profesor tutor del proyecto	1 h	26 €/h	26 €
Precio total por h				39 €
1.2. h Redacción de la propuesta del TFG en castellano y en inglés				
MO.EST	Estudiante Ingeniería Biomédica	1 h	13 €/h	13 €
Precio total por h				13 €
1.3. u Búsqueda bibliográfica y conocimiento del estado del arte				
MO.EST	Estudiante Ingeniería Biomédica	38 h	13 €/h	494 €
Precio total por u				494 €
2. FORMACIÓN EN EL EQUIPO DE PERFUSIÓN HEPÁTICA ORGANOX METRA				
2.1. u Visualización vídeos de formación				
MO.EST	Estudiante Ingeniería Biomédica	25 h	13 €/h	325 €
Precio total por u				325 €
2.2. u Sesión de entrenamiento en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València. Sesión teórica y sesión práctica con hígado de cerdo para experimentación				
MO.EST	Estudiante Ingeniería Biomédica	6,5 h	13 €/h	84,5 €
MO.MED	Equipo médico trasplante La Fe	6,5 h	140 €/h	910 €
MO.ESP	Especialistas Clínicos OrganOx	6,5 h	58 €/h	377 €
DAD.01	Traslado en avión ida y vuelta Oxford-Valencia	2 per	70,5 €/per	141 €
DAD.02	Alojamiento en habitación individual para 2 noches en hotel en Valencia	2 per	114 €/per	228 €
DAD.03	Dietas para 2 días completos	2 per	80 €/per	160 €
Precio total por u				1.900,5 €
2.3. u Sesión de formación individual con los especialistas clínicos de OrganOx en las oficinas de Dimeval S.L.				
MO.EST	Estudiante Ingeniería Biomédica	5 h	13 €/h	65 €
MO.ESP	Especialistas Clínicos OrganOx	5 h	58 €/h	290 €
Precio total por u				355 €

3. ENTRENAMIENTO EN LA FE CON HÍGADO HUMANO**3.1. u Extracción del hígado donante**

MO.MED	Equipo médico trasplante La Fe	5,5 h	140 €/h	770 €
Precio total por u				770 €

3.2. u Proceso completo de utilización de máquina de perfusión OrganOx metra

MO.MED	Equipo médico trasplante La Fe	7,5 h	140 €/h	1.050 €
MO.EST	Estudiante Ingeniería Biomédica	7,5 h	13 €/h	97,5 €
MQ.MP	Máquina de perfusión hepática en normotermia OrganOx metra	1 uso	15.000 €/uso	15.000 €
Precio total por u				16.147,5 €

4. REUNIONES PERIÓDICAS CON ESPECIALISTAS CLÍNICOS DE ORGANOX**4.1. u Llamadas telefónicas y videollamadas**

MO.EST	Estudiante Ingeniería Biomédica	1 h	13 €/h	13 €
MO.ESP	Especialistas Clínicos OrganOx	1 h	58 €/h	58 €
Precio total por u				71 €

4.2. u Correos electrónicos

MO.EST	Estudiante Ingeniería Biomédica	0,5 h	13 €/h	6,5 €
MO.ESP	Especialistas Clínicos OrganOx	1 h	58 €/h	58 €
Precio total por u				64,5 €

5. REDACCIÓN Y DEFENSA DEL TFG**5.1. h Redacción de los documentos del proyecto**

MO.EST	Estudiante Ingeniería Biomédica	1 h	13 €/h	13 €
Precio total por h				13 €

5.2. h Revisión de los documentos y corrección de errores

MO.EST	Estudiante Ingeniería Biomédica	1 h	13 €/h	13 €
MO.TUT	Profesor tutor del proyecto	1 h	26 €/h	26 €
Precio total por h				39 €

5.3. u Impresión y encuadernación de los documentos

MA.01	Impresión del TFG	72 u	0,152 €/u	11,52 €
MA.02	Encuadernación	1 u	3,60 €/u	3,60 €
Precio total por u				15,12 €

5.4. u Preparación de la defensa del proyecto

MO.EST	Estudiante Ingeniería Biomédica	20 h	13 €/h	260 €
MO.TUT	Profesor tutor del proyecto	2,5 h	26 €/h	65 €
Precio total por u				325 €

6. FABRICACIÓN MÁQUINA ORGANOX METRA

6.1. u Fabricación y montaje				
MO.ING	Ingenieros OrganOx	582 h	38 €/h	22.116 €
MA.03	Sensor de flujo Sonotec	2 u	1.710 €/u	3.420 €
MA.04	Bomba centrífuga Medtronic AP40	1 u	140 €/u	140 €
MA.05	Oxigenador Ecmo Limanova	1 u	285 €/u	285 €
MA.06	Set tubos Raumedic	1 u	1.140 €/u	1.140 €
MA.07	Terumo CDI BGA	1 u	45.600 €/u	45.600 €
MA.08	Calibrador Terumo	1 u	9.120 €/u	9.120 €
MA.09	Set tubos concentrador oxígeno Inogen	1 u	3.420 €/u	3.420 €
MA.10	Set componentes hardware básicos	1 u	10.030 €/u	10.030 €
Precio total por u				95.271 €
6.2. u Programación del software				
MO.ING	Ingenieros OrganOx	124 h	38 €/h	4.712 €
Precio total por u				4.712 €

8. PRESUPUESTOS PARCIALES

1. PLANIFICACIÓN DEL PROYECTO

Nº	Denominación	Cantidad	Precio	Total
1.1.	h Reunión para proponer el proyecto y estudiar su viabilidad	1 h	39 €/h	39 €
1.2.	h Redacción de la propuesta del TFG en castellano y en inglés	4 h	13 €/h	52 €
1.3.	u Búsqueda bibliográfica y conocimiento del estado del arte	1 u	494 €/u	494 €
Total presupuesto parcial nº 1:				585 €

2. FORMACIÓN EN EL EQUIPO DE PERFUSIÓN HEPÁTICA ORGANOX METRA

Nº	Denominación	Cantidad	Precio	Total
2.1.	u Visualización vídeos de formación	1 u	325 €/u	325 €
2.2.	u Sesión de entrenamiento en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València. Sesión teórica y sesión práctica con hígado de cerdo para experimentación	1 u	1.900,5 €/u	1.900,5 €
2.3.	u Sesión de formación individual con los especialistas clínicos de OrganOx en las oficinas de Dismeval S.L.	1 u	355 €/u	355 €
Total presupuesto parcial nº 2:				2.580,5 €

3. ENTRENAMIENTO EN LA FE CON HÍGADO HUMANO

Nº	Denominación	Cantidad	Precio	Total
3.1.	u Extracción del hígado donante	1 u	770 €/u	770 €
3.2.	u Proceso completo de utilización de máquina de perfusión OrganOx metra	1 u	16.147,5 €/u	16.147,5 €
Total presupuesto parcial nº 3:				16.917,5 €

4. REUNIONES PERIÓDICAS CON ESPECIALISTAS CLÍNICOS DE ORGANOX

Nº	Denominación	Cantidad	Precio	Total
4.1.	u Reuniones telefónicas y videollamadas	4 u	71 €/u	284 €
4.2.	u Correos electrónicos	9 u	64,5 €/u	580,5 €
Total presupuesto parcial nº 4:				864,5 €

5. REDACCIÓN Y DEFENSA DEL TFG

Nº	Denominación	Cantidad	Precio	Total
5.1.	h Redacción de los documentos del proyecto	175 h	13 €/h	2.275 €
5.2.	h Revisión de los documentos y corrección de errores	16 h	39 €/h	624 €
5.3.	u Impresión y encuadernación	1 u	15,12 €/u	15,12 €
5.4.	u Preparación de la defensa del proyecto	1 u	325 €/u	325 €
Total presupuesto parcial nº 5:				3.239,12 €

6. FABRICACIÓN MÁQUINA ORGANOX METRA

Nº	Denominación	Cantidad	Precio	Total
6.1.	u Fabricación y montaje	1 u	95.271 €/u	95.271 €
6.2.	u Programación del software	1 u	4.712 €/u	4.712 €
Total presupuesto parcial nº 6:				99.983 €

9. PRESUPUESTO TOTAL DE EJECUCIÓN MATERIAL

Capítulo	Importe
Capítulo 1: Planificación del proyecto	585 €
Capítulo 2: Formación en el equipo de perfusión hepática OrganOx metra	2.580,5 €
Capítulo 3: Entrenamiento en La Fe con hígado humano	16.917,5 €
Capítulo 4: Reuniones periódicas con especialistas clínicos de OrganOx	864,5 €
Capítulo 5: Redacción y defensa del TFG	3.239,12 €
Capítulo 6: Fabricación máquina OrganOx metra	99.983 €
Presupuesto de ejecución material: 124.169,62 €	

10. PRESUPUESTO TOTAL DE EJECUCIÓN POR CONTRATA

Concepto	Importe
Presupuesto de ejecución material	124.169,62€
Gastos generales (14%)	17.383,75€
Suma	141.553,37€
IVA (21%)	29.726,21€
Presupuesto de ejecución por contrata: 171.279,58€	

El presupuesto de ejecución por contrata asciende a la cantidad de **ciento setenta y un mil doscientos setenta y nueve euros con cincuenta y ocho céntimos.**



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

DOCUMENTO ANEJOS

Estudio y evaluación del sistema OrganOx metra para la preservación hepática extracorpórea y su utilidad en trasplante hepático

GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

AUTORA: Laura Cabot Almela

TUTOR: David Moratal Pérez

CURSO: 2017/2018

Tabla de contenido – ANEJOS

CERTIFICADO OFICIAL DE LA SESIÓN DE ENTRENAMIENTO PRESENCIAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE DE VALÈNCIA EN EL DISPOSITIVO ORGANOX METRA.....	2
---	----------



Site Training Record OrganOx metra®

Instructions: The clinical representative must ensure that training is completed

GENERAL INFORMATION			
Site Name	SPAIN		
Trainee Name	LAURA CABOT		
Trainer Name	NA		
Trainer Role	<input type="checkbox"/> Surgeon <input type="checkbox"/> Perfusionist (Device Operator) <input checked="" type="checkbox"/> Other, specify: <u>student</u>		

TRAINING TOPICS AND TRAINER SIGNATURES						
Training Topic	Date of Training	Document Version (if applicable)	Site Version (if applicable)	Trainer Name		Venue of Training 1: In Person 2: Telephone or WebEx 3: Other, specify:
				Trainer Signature	Traineer Signature	
metra® Device Instructional videos	6.2.18			Cecilia Morais		1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input checked="" type="checkbox"/> <u>online</u>
				Laura Cabot		
metra® Device Enhanced Training	6.2.18	<N/A>		Cecilia Morais		1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
				Laura Cabot		
Hands on Device Training	6.2.18			Cecilia Morais		1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
				Laura Cabot		
Cannulation Training	6.2.18	<N/A>	INTERACTIVE	Cecilia Morais		1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
				Laura Cabot		
Instructions for Use	6.2.18	L300-0340-		Cecilia Morais		1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
				Laura Cabot		

