

**Factores asociados a injuria renal aguda en pacientes con trasplante
hepático en un hospital de cuarto nivel**

Presentado por:

Juan Camilo Castellanos de la Hoz

Julián Naranjo Millán

Edgar Barrera Garavito

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
BOGOTÁ, DC
2018

FACTORES ASOCIADOS A INJURIA RENAL AGUDA EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO EN UN HOSPITAL DE CUARTO NIVEL.....	1
Resumen	4
Introducción	5
Marco teórico	6
Epidemiología.....	6
Indicaciones de trasplante hepático.....	7
Pronóstico Inmediato.....	7
Lesión renal aguda y trasplante hepático	8
Asociación de MELD y CPT con LRA.	10
Objetivos.....	12
Objetivo primario.....	12
Objetivos secundarios	12
Justificación	13
Metodología.....	14
Tipo de estudio	14
Población.....	14
Criterios de inclusión.....	14
Criterios de exclusión.	14
Tamaño de muestra	14

Estrategia de recolección de datos.....	14
Variables	15
Análisis estadístico.....	16
Aspectos éticos	18
Resultados esperados	19
Cronograma.....	20
Presupuesto.....	21
Resultados.....	22
Discusión	23
Limitaciones	25
Anexos	30

Resumen

Objetivo: Determinar factores clínicos asociados al desarrollo de lesión renal aguda (LRA) en el periodo posoperatorio de trasplante hepático en pacientes operados en la FCI-IC.

Diseño: El presente será un estudio prospectivo, observacional, analítico de cohorte; incluyendo pacientes mayores de 18 años, receptores de trasplante hepático realizado en la Fundación Cardioinfantil (FCI).

Se analizarán dentro de la cohorte disponible de pacientes trasplantados en la FCI entre los años 2005 a 2014, se establecerá mediante análisis multivariados que variables se encuentran asociadas al desarrollo de LRA.

Resultados: 198 pacientes cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, descartándose 94 pacientes por no contar con datos intraoperatorios en la historia clínica. Se encontraron 54 (52%) casos de LRA, con una mediana de supervivencia libre de LRA de 83 días. El modelo de regresión incluyó la presencia de ascitis severa, MELD > 20 y uso de más de 4 unidades de Crioprecipitado durante la cirugía. La presencia de ascitis severa confiere un HR 0.36 (IC 95% 0.14-0.92) independiente del MELD y el uso de crioprecipitado durante la cirugía de trasplante.

Discusión: La LRA es una complicación frecuente en el postrasplante hepático. Se ha considerado a la LRA multifactorial, donde influyen factores del recipiente, perioperatorios y posoperatorios. En nuestro estudio se ha encontrado después de ajustar por las probables variables de confusión, como la principal variable asociada la ascitis severa, esto probablemente asociado a fenómenos de preconditionamiento isquémico. Consideramos un hallazgo que se debe tener en consideración en los estudios que se realicen a posteriori.

Introducción

La lesión renal aguda (LRA) y la enfermedad renal crónica (ERC) son complicaciones comunes del trasplante hepático, los reportes de incidencia son variables, descrita entre el 1-55.5%(1), ocurre con mucho más frecuencia que la LRA postoperatoria en el resto de la población quirúrgica. De estos pacientes que desarrollan LRA cerca de un 20% tiene secuelas permanentes asociadas a daño renal(1, 2). Al igual que en el caso de pacientes críticos, en general la LRA se encuentra asociada a peores desenlaces en el periodo post trasplante, como el incremento de la mortalidad intra-hospitalaria; en 1998 reportaron un aumento significativo en mortalidad (1), ésta se encuentra mucho más aumentada en pacientes que requieren Terapia de remplazo renal (TRR). A largo plazo la ERC se asocia con aumento de mortalidad en 4 veces(3).

Durante la historia natural de la cirrosis, los pacientes pueden cursar con episodios frecuentes de LRA, en su mayoría de etiología pre-renal e intrínseca(4) siendo las causas más frecuentes: síndrome hepato-renal, sepsis e isquemia(1, 4). El estado de LRA, aumenta la morbilidad, sin embargo, no hay una asociación clara con mortalidad en pacientes con cirrosis avanzada(4), por otro lado, en la población general de pacientes críticos con LRA existe un aumento significativo de mortalidad independiente del uso de terapia de remplazo renal(TRR).

En el periodo postrasplante, la etiología de la LRA es multifactorial y se asocia a factores pre-operatorios como: sexo femenino, peso mayor a 100kg, alta puntuación de Child-Pugh-Turcotte (CPT) y antecedente de Diabetes Mellitus, niveles preoperatorios de hemoglobina inferiores a 9 g/dL, uso de diuréticos, enfermedad cerebrovascular(5-7). Existen también factores intra-operatorios como: necesidad de soporte vasopresor, síndrome severo post-reperfusión, transfusión de GRE o plasma fresco congelado, la pérdida considerable de sangre, o la necesidad de realizar “cross-clamping” de la vena cava inferior o de la aorta(5, 8).

Marco teórico

Epidemiología

La alta prevalencia de enfermedades congénitas y crónicas, que llevan a fallos orgánicos, promovió que la ciencia y la medicina se enfocara en una solución para cambiar y reemplazar estos órganos dañados. Para nuestro caso el trasplante hepático es una opción terapéutica para pacientes con falla hepática aguda, hepatopatía crónica terminal y neoplasias hepáticas primarias.

El primer trasplante hepático humano fue realizado por Thomas Starzl, en Denver, Colorado, USA en 1963, y debieron transcurrir más de 4 años hasta que se lograra que un paciente tuviera una sobrevida post-trasplante mayor a 1 año(1). En Colombia el trasplante hepático se realizó por primera vez en 1979, 13 años después de que se realizara el primer trasplante renal(9).

La alta demanda de órganos y la poca oferta de donantes hace que haya largas listas de espera que no se pueden cubrir ni en un 50%. Para el primer semestre de 2014 en Colombia se encontraban 1839 pacientes en lista de espera, de estos 1684 corresponden a Riñón, 91 a Hígado, 37 a Corazón, 11 a Pulmón y 11 riñón/páncreas. Sin embargo, en total solo se realizaron 516 trasplantes, siendo Bogotá y Medellín las ciudades con mayor número de procedimientos realizados.

Según el Global Observatory on Donation and transplantation, en Colombia para 2014 hubo una tasa de 7,1 donantes por millón de personas, estando por debajo de Brasil, Argentina y Chile, y muy por debajo de USA y Europa donde los donantes alcanzan a ser más de 25 por millón de habitantes. Lo que se refleja en la baja tasa de trasplantes realizados por millón de personas.

La tasa anual total global de trasplante en 2014 fue de 21,7 por millón de personas. De estos se estima que en 2013 el 18,3% de trasplantes a nivel mundial fueron hepáticos, ocupando el segundo puesto por detrás del trasplante renal que abarca el 41,9% de los trasplantes. Por el contrario, en Latinoamérica los datos muestran que el trasplante hepático solo alcanza el 8,7% de total.

La modificación de las características demográficas de los donadores y de los receptores de trasplante hepático se ha descrito en varias cohortes. Por ejemplo, el Registro español

de trasplante hepático analizó los datos desde 1984 hasta 2012, donde se evidenció el aumento de la edad promedio de los donadores de 25 años en el periodo de 1984-1994, a 59 años entre 2010-2012. Al igual los receptores de trasplantes también han mostrado un aumento de la edad promedio de 47 años entre 1984-1994 a 55 años entre 2010-2012. También la principal causa de muerte de los donadores varió de trauma craneoencefálico a accidente cerebrovascular (69,1%)(2).

Los cambios descritos en las características de la población están estrechamente relacionados con la relación indirectamente proporcional de la sobrevida y la edad de los donadores y receptores de trasplante hepático.

Indicaciones de trasplante hepático

Dentro de las principales indicaciones para trasplante hepático se encuentran: Cirrosis sin hepatocarcinoma (63,1%), seguido por hepatocarcinoma en cirrosis (19,6%), enfermedad colestásica crónica (7,01%), falla hepática aguda fulminante (3,91%), desordenes metabólicos (3,11%) y enfermedades misceláneas (3,14%)(2).

Los criterios de elección que definen a un paciente como candidato a recibir el trasplante, el principal criterio actual es que los pacientes seleccionados tengan una sobrevida a 5 años mayor del 50%(1). Además, no hay límite de edad, no hay exclusión de pacientes VIH positivos, se relativiza el tiempo de abstinencia alcohólica, y son revisables factores como la obesidad, la trombosis hepática y la puntuación MELD. Las únicas contraindicaciones son el estado de sepsis y la enfermedad cardiovascular grave(3).

Pronóstico Inmediato

Diferentes factores pre-operatorios, intra-operatorios y post-operatorios son determinantes en el desenlace y el éxito del trasplante hepático. Para discusión en este estudio se describe la incidencia de falla renal aguda post-trasplante y los posibles desenlaces asociados a esta.

Los pacientes con enfermedad hepática usualmente muestran cambios más leves y tardíos en los niveles de creatinina sérica a pesar de los cambios en la TFG, lo que dificulta el reconocimiento temprano de la falla renal aguda(4).

Lesión renal aguda y trasplante hepático

La lesión renal aguda (LRA) se define como la pérdida abrupta de la función renal, existen varias definiciones cuantitativas de este estado, según la iniciativa Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), Se considera que un paciente tiene una LRA si cumple cualquiera de los siguientes: aumento en creatinina sérica (CrS) ≥ 0.3 mg/dL en 48h, o aumento de CrS ≥ 1.5 veces el nivel basal durante los últimos 7 días o volumen urinario menor a < 0.5 ml/kg/h por 6h.

Durante la historia natural de la cirrosis, los pacientes pueden cursar con episodios frecuentes de LRA, en su mayoría de etiología pre-renal e intrínseca(5), siendo las causas más frecuentes: síndrome hepato-renal, sepsis e isquemia(5). El estado de lesión renal aguda, aumenta la morbilidad, sin embargo no hay una asociación clara con mortalidad en paciente con cirrosis avanzada(5), sin embargo en pacientes críticos, existe un aumento significativo de mortalidad independiente del uso de terapia de remplazo renal(TRR)(7).

En el periodo posterior al trasplante hepático, la etiología de la falla renal aguda es multifactorial y se asocia a factores pre-operatorios como: sexo femenino, peso mayor a 100kg, alta puntuación de Child-Pugh y antecedente de Diabetes Mellitus, niveles preoperatorios de hemoglobina inferiores a 9 g/dL, uso de diuréticos y enfermedad cerebrovascular (4) (10) (11) (12). También existe asociación con factores Intra-operatorios como: la necesidad de soporte vasopresor, el síndrome severo post-reperfusión, transfusión de glóbulos rojos empaquetados (GRE) o plasma fresco congelado, pérdida considerable de sangre, o necesidad de realizar “cross-clamping” en la vena cava inferior o en la aorta(4, 10, 13).

Diferentes cohortes muestran una incidencia de LRA, posterior a trasplante hepático, que varían entre 7,5% a 56,6% (10-13) y de estos el 8 a 20% requieren manejo con terapia de reemplazo renal(4, 11). Así mismo, La enfermedad renal crónica (ERC) es también una complicaciones común del trasplante hepático, los reportes de incidencia son variables, descrita entre el 1-55.5%(6, 12, 14, 15).

En el periodo posterior a trasplante hepático, la LRA ocurre con mucha más frecuencia que en el periodo postoperatorio del resto de la población quirúrgica(10). De estos

pacientes que desarrollan LRA cerca de un 20% tiene secuelas permanentes asociadas a daño renal (6, 16). Al igual que en el caso de pacientes críticos, en general la LRA se encuentra asociada a peores desenlaces en el periodo posterior al trasplante, como el incremento de la mortalidad intra-hospitalaria; reportándose un aumento significativo en mortalidad(6) y una mayor asociación con pacientes que requieren TRR(15).

Los grupos de pacientes con LRA tienen una mayor tasa de bacteriemia, neumonía y mayor mortalidad en el primer año(12). A largo plazo la presencia de ERC se asocia con aumento de mortalidad en 4 veces(17).

La LRA en el periodo posterior a trasplante hepático se considera un problema de etiología multifactorial, entre las causas más frecuentes se encuentran: toxicidad por anticalcineurínicos, Sepsis, toxicidad por otros medicamentos y disfunción hepática(6, 16). Los factores de riesgo asociados a LRA en el periodo posoperatorio, son la transfusión de componentes sanguíneos, género femenino, diabetes, peso, creatinina sérica (CrS) basal, dosis de inmunomoduladores y puntaje MELD(8, 18, 19).

Los mecanismos para desarrollar LRA, más frecuentemente descritos en el periodo posoperatorio están asociados a procesos pre-renales y necrosis tubular aguda. La LRA pre-renal tiene mecanismos relacionados con el aumento local de mecanismos de lesión tisular; como la activación local de la cascada de coagulación, aumento en la expresión de moléculas de adhesión y otros componentes proinflamatorios(20). Es posible que en el caso de trasplante hepático coexistan factores como los mencionados, con cambios neurohumorales y lesión secundaria a medicamentos nefrotóxicos, específicamente tacrolimus (FK) y ciclosporina (CsA).

Existe una gran cantidad de datos respecto a la nefrotoxicidad aguda secundaria a inhibidores de calcineurina, especialmente CsA y se considera que el FK tiene efectos similares. LA CsA constriñe directamente la microvasculatura renal, mediante la producción local de endotelina, disminución de óxido nítrico(21-23). En la fase aguda el daño renal inducido por inhibidores de calcineurina es potencialmente reversible, después de suspender la terapia(23). Los mecanismos de lesión renal aguda con FK son similares, sin embargo, tiende a asociarse a una menor tasa de LRA y mejor pronóstico en función renal(24).

En cuanto a las causas de enfermedad hepática en estado terminal, la más frecuentemente asociada con LRA es la esteatohepatitis no alcohólica (NASH)(8, 23), probablemente por su asociación con enfermedad renal crónica, independiente de variables como obesidad e hipertensión arterial. En la NASH existe liberación de citoquinas proinflamatorias, procoagulantes y un estado aterogénico(25), factores que comúnmente se asocian con ERC(12), el deterioro crónico de la función renal se asocia con un mayor riesgo de LRA en periodos críticos.

Asociación de MELD y CPT con LRA.

El CPT fue publicado inicialmente en 1964, es una clasificación ordinal que se correlacionan con la supervivencia del paciente a 1 y 2 años; clase A: 100 y 85%; Clase B: 80 y 60%; Y clase C: 45 y 35 %, respectivamente. Para hacer la calificación inicialmente se asigna un puntaje de acuerdo a parámetros clínicos:

Tabla 1.

	Parámetro	Puntos asignados		
		1	2	3
Una puntuación total CPT de 5 a 6 se considera Child-Pugh clase A	Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
	Bilirrubina	<2mg/dL	2 – 3mg/dL	>3mg/dL
	Albumina	>3.5 g/dL	2.8 - 3.5 g/dL	<2.8 g/dL
	Tiempo de protrombina			
	Segundos sobre el control	<4	4-6	>6
	INR	<1.7	1.7 to 2.3	> 2.3
	Encefalopatía	No	Grado 1 – 2	Grado 3 - 4

(enfermedad bien compensada); 7 a 9 es clase B (compromiso funcional significativo); Y 10 a 15 es la clase C (enfermedad descompensada).

El desarrollo de LRA en las primeras 72 horas, posterior a trasplante hepático se asocia CPT elevado(8).

El Modelo para enfermedad hepática en estado terminal (MELD) estratifica la gravedad de la enfermedad hepática terminal, para la planificación de trasplantes. Desarrollado inicialmente en 2001 con el objetivo de estimar la mortalidad en pacientes sometidos a

cortocircuito porto-sistémico tras-yugular (26), posteriormente la Red Unida para la Distribución de Órganos (UNOS) comenzó a utilizar una versión modificada de la puntuación MELD para dar prioridad a los pacientes en su lista de espera de trasplante hepático ortotópico (27).

Se ha evaluado el desempeño del MELD para predecir LRA en el periodo post trasplante y en estudios retrospectivos se ha encontrado una asociación significativa, en estos de ha demostrado la asociación, con OR ajustados > 2, entre LRA y MELD > 20(28, 29). Un Puntaje elevado también se ha asociado de manera independiente, a necesidad de hemodiálisis en el periodo posoperatorio (30).

Para su cálculo se emplea la concentración de creatinina, bilirrubina, Sodio (Na) y la relación internacional normalizada (INR). Se Calcula en dos pasos; inicialmente se calcula el MELD_i con la siguiente fórmula:

$$MELD_i = 0.957 * \ln(creatinina) + 0.378 * \ln(bilirrubina) + 1.12 * \ln(INR) + 0.643$$

Posteriormente se redondea a la siguiente décima y se multiplica por 10 con un puntaje máximo de MELD_i de 40. Si este puntaje inicial es mayor a 11 se realiza un paso adicional:

$$MELD = MELD_i + 1.32 * (137 - Na) - [0.033 * MELD_i * (137 - Na)]$$

Es un puntaje útil, sin embargo, su desempeño tiene que ser evaluado en distintas poblaciones ya que no predice acertadamente la supervivencia en el 15-20% de los pacientes(31).

Objetivos

Objetivo primario

Determinar los factores clínicos que se asocian al desarrollo de LRA en el periodo preoperatorio e intraoperatorio de trasplante hepático, en pacientes operados en la FCI-IC.

Objetivos secundarios

Establecer la incidencia de LRA durante el periodo posoperatorio, con un seguimiento máximo de 90 días.

Establecer la mediana de tiempo para desarrollar LRA, definido por un aumento de creatinina > 0.3 mg/dL.

Determinar si existe alguna relación entre las escalas de riesgo preoperatorias (MELD y CPT) y el desarrollo de LRA.

Justificación

Este trabajo permitirá determinar los factores que se asocian a LRA en el periodo posoperatorio de trasplante hepático, un evento relacionado con pobres desenlaces. Esto permitirá posteriormente diseñar estudios en los que se modifiquen las variables asociadas para determinar si estas modificaciones disminuyen el riesgo de LRA.

El inicio temprano de terapia de remplazo renal está asociada a una menor mortalidad (32, 33). El reconocimiento de variables de riesgo para LRA, se puede emplear en estrategias de vigilancia e inicio temprano de terapia de remplazo renal en pacientes de alto riesgo.

El comportamiento de los desenlaces posoperatorios tiene alta variabilidad, además, no existen estudios de estas variables en población colombiana y se requiere una validación de observaciones previas en este tema.

El trasplante de órganos es una estrategia que modifica la calidad de vida de los pacientes, sin embargo, tiene un elevado costo, se hace necesario utilizar los recursos disponibles para disminuir los costos asociados a las complicaciones quirúrgicas.

Metodología

Tipo de estudio

El presente será un estudio prospectivo, observacional, analítico, de cohorte.

Población

Pacientes receptores de trasplante hepático, mayores de 18 años operados en la fundación FCI hasta mayo 2016.

Criterios de inclusión.

Pacientes con cirrosis hepática.

Receptores de trasplante hepático.

Mayores de 18 años de edad.

Criterios de exclusión.

ERC estadio 5 en el periodo preoperatorio.

Trasplante dual hepático y renal.

Tamaño de muestra

Se planea construir un modelo de regresión de Cox para determinar los factores asociados a LRA en el periodo posoperatorio con un seguimiento de 90 días. Teniendo como referencia la variable categórica MELD >20 con una razón de riesgo de 2.5, una probabilidad general del evento de 50%, una proporción de la variable del 25%, un poder del 80% y alfa de 5%; se requiere un total de 100 pacientes(34).

Estrategia de recolección de datos

Se diseñó un instrumento de recolección de datos en con las definiciones de las variables. Los investigadores revisarán los datos registrados en la historia clínica y registrarán los datos en instrumento, se deberá generar un número consecutivo por cada instrumento terminado.

Cada 100 pacientes recolectados uno de los investigadores hará un proceso de auditoría aleatoria de los instrumentos de recolección.

Variables

Se recogerán de las historias clínicas en los periodos preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio. Los datos preoperatorios e intraoperatorios se utilizarán para construir el modelo de predicción, mientras que los datos postoperatorios se utilizarán para definir el desenlace. Se utilizarán formatos de recolección en físico para sustraer datos de las historias clínicas en los tiempos especificados. La única variable posoperatoria era la concentración sérica de creatinina, con la cual se determinaba el desarrollo de LRA, esta muestra se toma inmediatamente en el primer día posoperatorio, con seguimiento diario durante la estancia en UCI, posteriormente se toman muestras con intervalos variables durante el seguimiento ambulatorio por cirugía de trasplante.

Tabla 2. Variables preoperatorias

Variable	Tipo	Descripción
Edad	Continua	Edad cumplida en años
Sexo	Categórica, nominal	
Peso	Continua	Peso en Kg
Antecedentes Patológicos	Categórica, nominal	Patologías diagnosticadas antes de la cirugía.
Hemoglobina	Continua	Última hemoglobina en mg/dL
CPT	Categórica, ordinal	Clasificación CPT
MELD	Continua	Puntaje MELD
Etiología de la cirrosis	Categórica, nominal	Esteatohepatitis no alcohólica (NASH) Cirrosis alcohólica Hepatitis C, Cirrosis biliar primaria, Otros
Albumina	Continua	Última albúmina en g/dL
Creatinina sérica	Continua	Última creatinina en mg/dL

Tabla3. Variables intraoperatorias

Variable	Tipo	Descripción
Tiempo Quirúrgico	Continua	Tiempo en minutos
Tiempo de isquemia fría	Continua	Tiempo en minutos
Tiempo de isquemia tibia	Continua	Tiempo en minutos
Cristaloides	Continua	Volumen recibido en L
Coloides	Continua	Volumen recibido en L
UGRE	Continua	Número de unidades transfundidas
PFC	Continua	Número de unidades transfundidas
CUP	Continua	Número de unidades transfundidas
Crioprecipitado	Continua	Número de unidades transfundidas
Sodio	Continua	Primera muestra de sodio en mEq/L
Bilirrubinas	Continua	Primera muestra de BT en mg/dL
Hipotensión	Categórica	TAS 30% menor a la TAS preoperatoria
Soporte vasopresor	Categórica	Requerimiento de vasopresores intraoperatorios

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizarán en el programa *R for statistical analysis*.

Se utilizará la prueba de χ^2 para comparar las frecuencias de las variables categóricas.

Se calcularán los valores de p con pruebas t de Student, considerando un alfa menor a 0.05, para variables con distribución no normal se emplearán las pruebas no

paramétricas correspondientes para el tipo de variables. Para la estadística descriptiva se mostrarán medias junto a los valores de la desviación estándar y porcentajes, las variables con distribución no normal se representarán con medianas y rangos. La asociación independiente de diferentes variables sobre la probabilidad de LRA en el periodo de trasplante hepático se realizará mediante un modelo de regresión de Cox con múltiples variables independientes con cálculo de los *Hazard ratios* (HR) e intervalos de confianza del 95%. Se verificará el desempeño de cada modelo con la prueba de verosimilitud, se escogerá el modelo mas parsimonioso con mejor verosimilitud.

Aspectos éticos

Este trabajo corresponde a una investigación sin riesgo según la resolución 8430 de 1993, ya que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos participantes.

Resultados esperados

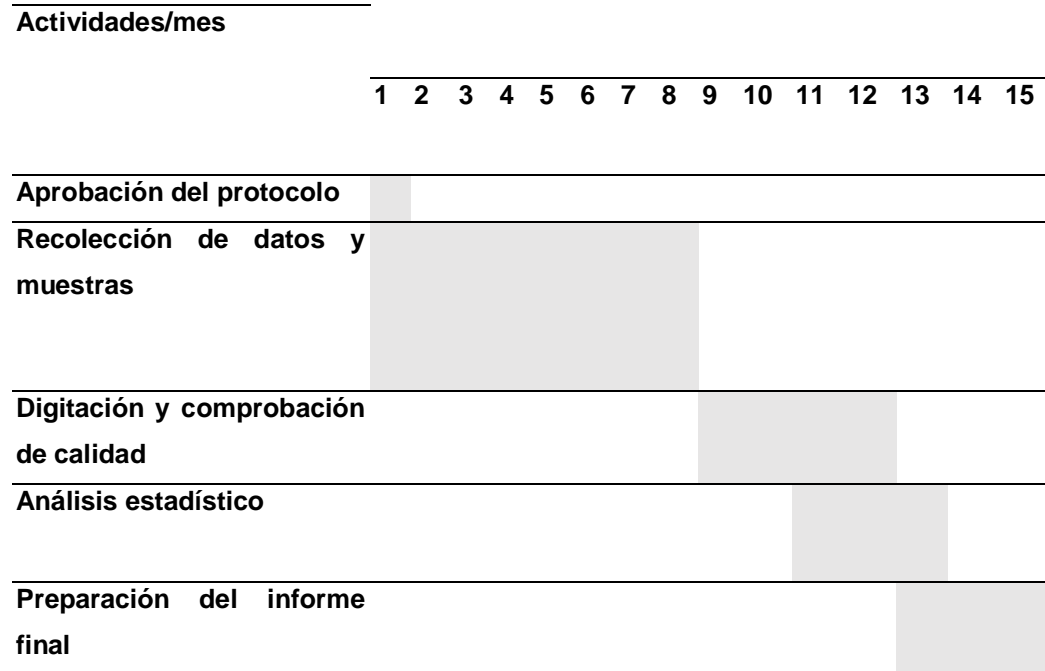
Se espera encontrar variables asociadas al desarrollo de LRA, con un comportamiento similar al reportado en la literatura, con efectos independientes por peso, sexo y tiempos de isquemia intraoperatorio.

Se determinará qué efecto tienen los puntajes que determinan la severidad de la enfermedad y que además de poder pronosticar mortalidad en caso de no tener acceso a trasplante, puedan predecir de manera independiente el desarrollo de LRA.

El comportamiento de las variables incluidas en los modelos estadísticos permitirá formular nuevas hipótesis sobre los riesgos de LRA en la población local de pacientes trasplantados.

Cronograma

Los tiempos ajustados a las actividades principales del proyecto son mostrados a continuación, iniciando en mayo de 2017 y finalizando en junio de 2018:



Presupuesto

Los valores estimados del proyecto son mostrados en la siguiente tabla usando el estilo Colciencias.

Rubros	Fuentes		
	Fundación		
	Cardioinfantil	Fondo personal	Total
Personal	\$ 0	\$ 300.000	\$ 300.000
Servicio técnico	\$ 0	\$ 1.000.000	\$ 1.000.000
Equipos	\$ 0	\$ 0	\$ 0
Salidas de campo	\$ 0	\$ 0	\$ 0
Software	\$ 0	\$ 0	\$ 0
Materiales	\$ 0	\$ 500.000	\$ 500.000
Publicaciones	\$ 0	\$ 1.000.000	\$ 1.000.000
Total	\$ 0	\$ 2.800.000	\$ 2.800.000

Resultados

Se encontraron 198 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, se descartaron 94 pacientes por no contar con datos intraoperatorios en la historia clínica. Durante el periodo de observación se encontraron 54 (52%) casos de LRA. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los análisis de entre la población con LRA y los pacientes libres de eventos. Las características preoperatorias e intraoperatorias, junto con las estadísticas descriptivas para los 104 pacientes, se muestran en la Tabla 1.

La mayoría de los episodios observados se desarrollaron antes de los 30 días, con una mediana de supervivencia libre de LRA fue de 83 días con una supervivencia a 90 días de 38% (IC 95% 23% – 52%) la distribución de la supervivencia se expone en la Tabla 2.

Se elaboraron varios modelos de supervivencia libre de lesión renal aguda involucrando variables preoperatorias e intraoperatorias escogiéndose el modelo más parsimonioso con mejores características de ajuste.

El modelo final incluyó la presencia de ascitis severa, MELD > 20 y uso de más de 4 unidades de Crioprecipitado durante la cirugía. La presencia de ascitis severa confiere un HR 0.36 (IC 95% 0.14-0.92) independiente del MELD y el uso de Crioprecipitado durante la cirugía de trasplante, las características del modelo se encuentran en la tabla 3 y la gráfica 1.

Discusión

La incidencia de la injuria renal pos trasplante hepático no está bien establecida y se ha determinado que ocurre hasta en un rango de 5% a 94% (35); esta disparidad ocurre por distintos factores, en los que se encuentran la dificultad de medir en forma precisa la función renal en pacientes cirróticos, la utilización de distintas escalas de injuria renal y la diferencia entre las características de las cohortes tomadas (36). En el presente estudio se utilizó la comparación creatinina prequirúrgica con los seguimientos postrasplante y se determinó injuria renal aguda según los criterios AKIN modificados del 2007 (37) encontrando 54 casos que representan un 52%, incidencia esperada según la descrito previamente.

Se ha encontrado que pacientes que presentan injuria renal durante el postrasplante presentan hasta 8 veces mayor riesgo de mortalidad, mayor estancia en unidad de cuidados intensivos, requerimiento de terapia de reemplazo renal en hasta un 20% y aumento de los costos hospitalarios (36, 38). En el estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre algunas de estas variables tales como mortalidad o requerimiento de terapia de reemplazo, sin embargo, la muestra calculado no se determinó para estos hallazgos.

Se han evaluado distintas variables en el estudio de probables factores de riesgo y pronósticos de injuria renal aguda en pacientes postrasplante hepático que han sido divididos en factores preoperatorios, perioperatorios y posoperatorios.

En el estudio de Yin Zongyi et al, al estudiar los distintos factores entre los que se encontraban variables prequirúrgicas (creatinina basal, antecedente de diálisis, coinfección con hepatitis B, clasificación de MELD y Child Pugh), intraoperatorias (duración de la cirugía, tiempo de isquemia fría y caliente, hemorragia y necesidad de transfusión de hemoderivados) y posquirúrgicas principalmente tipo de inmunosupresión, encontraron que las variables estadísticamente significativas con injuria renal aguda fueron isquemia fría mayor a 7 horas, isquemia tibia mayor a 10 minutos, pérdida de sangre mayor a 2500 ml, creatinina basal mayor de 4 mg/dl, tratamiento con dopamina mayor de 6 días y uso combinado de metilmicofenolato (38), estos resultados difieren

del estudio de Laskey et al, donde se encontró como única variable asociada con injuria renal el tiempo de isquemia tibia (39) . Nuestro estudio al evaluar las variables descritas no encontró diferencias estadísticamente significativamente entre los pacientes que presentaron y no injuria renal aguda. Sin embargo, al evaluar la variable ascitis severa, la cual no fue evaluada en los distintos estudios realizados hasta la fecha (39-41), se encontró una relación estadísticamente significativa con una HR de 0.36 (IC 95% 0,14 – 0,92 p 0,035); fenómeno que puede ser explicado probablemente por preconditionamiento isquémico.

La ascitis severa en el periodo pre trasplante puede alterar la vasoconstricción renal y modificar la excreción de agua libre, lo que puede conducir a un síndrome hepatorenal e hiponatremia dilucional (42). Sin embargo, no se ha estudiado la relación entre ascitis severa en el periodo pre trasplante y LRA posterior a trasplante hepático, siendo este el primer estudio que reporta una asociación protectora independiente de otros factores que pueden aumentar el riesgo de LRA. Aunque no se comprende del todo su fisiopatología, en el síndrome hepatorenal hay una activación sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, causando vasoconstricción renal y una alteración en la curva de autorregulación renal(43).

Existen datos que sugieren la existencia de mecanismos renales activados por alteraciones tóxicas o isquémicas que pueden proteger al riñón durante una exposición subsecuente a isquemia(44), estos mecanismos se denominan preconditionamiento isquémico y entre estos se encuentra la inducción de local de sintasa de oxido nítrico. En modelos animales esta protección se refleja en un mejora posisquémica de la función renal, disminución en la infiltración leucocitaria, reducción en la disrupción posisquémica del citoesqueleto de actina y la reducción de la expresión posisquémica de la molécula 1 de lesión renal (Kim-1)(45). En humanos existen estudios de preconditionamiento isquémico remoto (PIR) en los cuales se somete a un segmento del cuerpo, generalmente una extremidad, a un daño isquémico temporal con el fin de disminuir, en el riñón, el daño isquémico y de reperfusión durante cirugía cardiovascular, sin embargo los resultados no han sido contundentes(46). Los resultados de este estudio pueden estar asociados al preconditionamiento isquémico renal y se deben generar hipótesis alrededor de estos hallazgos para el desarrollo de estudios clínicos.

Limitaciones

En las limitaciones del estudio se enumeran las siguientes:

1. Se revisaron 292 historias clínicas de pacientes trasplantados en la institución, de los cuales 94 pacientes fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión, principalmente por historia clínica con ausencia de datos intraoperatorios y creatinina previas; esta exclusión nos puede haber conllevado a sesgo de selección no balanceada, lo que se deberá evitar en próximos estudios con datos recolectados de manera prospectiva.
2. Se calculó una muestra de 100 pacientes para un poder del 80% con un alfa del 5%. Aunque se recolectó la muestra requerida, llama la atención la no relación estadísticamente significativa de variables previamente estudiados, principalmente tiempo de isquemia tibia con la injuria renal en la cohorte estudiado, por lo que se sugiere para próximos estudios la recolección de una muestra más grande para aumentar el poder estadístico.
3. El carácter retrospectivo de la recolección de datos se suplió con la recolección y revisión exhaustiva de historias clínicas.

Bibliografía

1. Adair RA, Toogood GJ. Liver transplantation. *Surgery (Oxford)*. 2011;29(7):325-9.
2. Cuervas-Mons V, de la Rosa G, Pardo F, San Juan F, Valdivieso A, en representación del Registro Español de Trasplante H. [Activity and results of liver transplantation in Spain during 1984-2012. Analysis of the Spanish Liver Transplant Registry]. *Medicina clinica*. 2015;144(8):337-47.
3. Pardo F, Pons JA, Briceno J, en nombre de la Sociedad Española de Trasplante H. [V Consensus Meeting of the Spanish Society for Liver Transplant on high-risk recipients, immunosuppression scenarios and management of hepatocarcinoma on the transplant waiting list]. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(10):600-18.
4. Parajuli S, Foley D, Djamali A, Mandelbrot D. Renal Function and Transplantation in Liver Disease. *Transplantation*. 2015;99(9):1756-64.

5. Ring-Larsen H, Palazzo U. Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: a comparison between incidence, types, and prognosis. *Gut*. 1981;22(7):585-91.
6. Fraley DS, Burr R, Bernardini J, Angus D, Kramer DJ, Johnson JP. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. *Kidney Int*. 1998;54(2):518-24.
7. Horkan CM, Purtle SW, Mendu ML, Moromizato T, Gibbons FK, Christopher KB. The association of acute kidney injury in the critically ill and postdischarge outcomes: a cohort study*. *Crit Care Med*. 2015;43(2):354-64.
8. Hilmi IA, Damian D, Al-Khafaji A, Planinsic R, Boucek C, Sakai T, et al. Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes. *Br J Anaesth*. 2015;114(6):919-26.
9. López-Casas JG. La donación y el trasplante de componentes anatómicos en Colombia: siete décadas de logros. *Biomédica*. 2017;37(2):1-2.
10. Hilmi IA, Damian D, Al-Khafaji A, Sakai T, Donaldson J, Winger DG, et al. Acute kidney injury after orthotopic liver transplantation using living donor versus deceased donor grafts: A propensity score-matched analysis. *Liver Transpl*. 2015;21(9):1179-85.
11. Klaus F, Keitel da Silva C, Meinerz G, Carvalho LM, Goldani JC, Cantisani G, et al. Acute kidney injury after liver transplantation: incidence and mortality. *Transplant Proc*. 2014;46(6):1819-21.
12. Chen HP, Tsai YF, Lin JR, Liu FC, Yu HP. Incidence and Outcomes of Acute Renal Failure Following Liver Transplantation: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(52):e2320.
13. Aksu Erdost H, Ozkardesler S, Ocmen E, Avkan-Oguz V, Akan M, Iyilikci L, et al. Acute Renal Injury Evaluation After Liver Transplantation: With RIFLE Criteria. *Transplant Proc*. 2015;47(5):1482-7.
14. Tinti F, Lai S, Umbro I, Mordenti M, Barile M, Ginanni Corradini S, et al. Chronic kidney disease-epidemiology formula and model for end-stage liver disease score in the assessment of renal function in candidates for liver transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(4):1229-32.

15. Gainza FJ, Valdivieso A, Quintanilla N, Errazti G, Gastaca M, Campo M, et al. Evaluation of acute renal failure in the liver transplantation perioperative period: incidence and impact. *Transplant Proc.* 2002;34(1):250-1.
16. Singh N, Gayowski T, Wagener MM. Posttransplantation dialysis-associated infections: morbidity and impact on outcome in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2001;7(2):100-5.
17. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *The New England journal of medicine.* 2003;349(10):931-40.
18. Karapanagiotou A, Kydona C, Dimitriadis C, Sgourou K, Giasnetsova T, Fouzas I, et al. Acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(9):2727-9.
19. Smoter P, Nyckowski P, Grat M, Patkowski W, Zieniewicz K, Wronka K, et al. Risk factors of acute renal failure after orthotopic liver transplantation: single-center experience. *Transplant Proc.* 2014;46(8):2786-9.
20. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet.* 2012;380(9843):756-66.
21. Lanese DM, Conger JD. Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. *J Clin Invest.* 1993;91(5):2144-9.
22. De Nicola L, Thomson SC, Wead LM, Brown MR, Gabbai FB. Arginine feeding modifies cyclosporine nephrotoxicity in rats. *J Clin Invest.* 1993;92(4):1859-65.
23. Lamas S. Cellular mechanisms of vascular injury mediated by calcineurin inhibitors. *Kidney Int.* 2005;68(2):898-907.
24. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *The New England journal of medicine.* 2007;357(25):2562-75.
25. Targher G, Chonchol M, Zoppini G, Abaterusso C, Bonora E. Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: is there a link? *J Hepatol.* 2011;54(5):1020-9.

26. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.
27. Kremers WK, van IM, Kim WR, Freeman RB, Harper AM, Kamath PS, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology*. 2004;39(3):764-9.
28. Nadeem A, Salahuddin N, El Hazmi A, Joseph M, Bohlega B, Sallam H, et al. Chloride-liberal fluids are associated with acute kidney injury after liver transplantation. *Crit Care*. 2014;18(6):625.
29. Park MH, Shim HS, Kim WH, Kim HJ, Kim DJ, Lee SH, et al. Clinical Risk Scoring Models for Prediction of Acute Kidney Injury after Living Donor Liver Transplantation: A Retrospective Observational Study. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136230.
30. Barreto AG, Daher EF, Silva Junior GB, Garcia JH, Magalhaes CB, Lima JM, et al. Risk factors for acute kidney injury and 30-day mortality after liver transplantation. *Ann Hepatol*. 2015;14(5):688-94.
31. Freeman RB, Jr., Gish RG, Harper A, Davis GL, Vierling J, Lieblein L, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transpl*. 2006;12(12 Suppl 3):S128-36.
32. Shiao CC, Ko WJ, Wu VC, Huang TM, Lai CF, Lin YF, et al. U-curve association between timing of renal replacement therapy initiation and in-hospital mortality in postoperative acute kidney injury. *PLoS One*. 2012;7(8):e42952.
33. Park JY, An JN, Jhee JH, Kim DK, Oh HJ, Kim S, et al. Early initiation of continuous renal replacement therapy improves survival of elderly patients with acute kidney injury: a multicenter prospective cohort study. *Crit Care*. 2016;20(1):260.
34. Chow S-C, Shao J, Wang H, Lokhnygina Y. *Sample size calculations in clinical research*. Third edition. ed. Boca Raton: Taylor & Francis; 2017. pages cm. p.
35. Limsrichamrern S, Mahawithitwong P, Sirivatanauksorn Y, Mitmanochai P. Use of MELD score in country with low organ donation. *J Med Assoc Thai*. 2013;96(8):924-8.

36. Weber ML, Ibrahim HN, Lake JR. Renal dysfunction in liver transplant recipients: evaluation of the critical issues. *Liver Transpl.* 2012;18(11):1290-301.
37. Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(4):201-8.
38. Zongyi Y, Baifeng L, Funian Z, Hao L, Xin W. Risk factors of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation in China. *Sci Rep.* 2017;7:41555.
39. Laskey HL, Schomaker N, Hung KW, Asrani SK, Jennings L, Nydam TL, et al. Predicting renal recovery after liver transplant with severe pretransplant subacute kidney injury: The impact of warm ischemia time. *Liver Transpl.* 2016;22(8):1085-91.
40. Zongyi Y, Baifeng L, Funian Z, Hao L, Xin W. WITHDRAWN: Risk factors of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation in China. *EBioMedicine.* 2016.
41. Horvatits T, Pischke S, Proske VM, Fischer L, Scheidat S, Thaiss F, et al. Outcome and natural course of renal dysfunction in liver transplant recipients with severely impaired kidney function prior to transplantation. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(1):104-11.
42. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *The New England journal of medicine.* 2004;350(16):1646-54.
43. Ng CK, Chan MH, Tai MH, Lam CW. Hepatorenal syndrome. *Clin Biochem Rev.* 2007;28(1):11-7.
44. Bonventre JV. Kidney ischemic preconditioning. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11(1):43-8.
45. Park KM, Byun JY, Kramers C, Kim JI, Huang PL, Bonventre JV. Inducible nitric-oxide synthase is an important contributor to prolonged protective effects of ischemic preconditioning in the mouse kidney. *J Biol Chem.* 2003;278(29):27256-66.
46. Menting TP, Ergun M, Bruintjes MH, Wever KE, Lomme RM, van Goor H, et al. Repeated remote ischemic preconditioning and isoflurane anesthesia in an experimental model of renal ischemia-reperfusion injury. *BMC Anesthesiol.* 2017;17(1):14.

Anexos

Formato de recolección de información

Formato número: _____

Nombre de la persona que llenó el formato: _____

Datos de identificación			
Apellido:	Primer nombre:	Segundo nombre:	Historia clínica:
Identificación	Tipo de identificación <input type="checkbox"/> CC <input type="checkbox"/> CE <input type="checkbox"/> PA		
Variables preoperatorias			
Fecha de nacimiento (dd/mm/aa):	Raza <input type="checkbox"/> Blanca <input type="checkbox"/> Mestiza <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> NA		
Sexo <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino	Antecedentes patológicos. <small>(antecedentes registrados en la pestaña de HC)</small>	Hemoglobina (mg/dL)	Child-Pugh-Turcotte <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C Puntaje:
MELD	Etiología: <input type="checkbox"/> Esteatohepatitis alcohólica <input type="checkbox"/> Cirrosis biliar primaria <input type="checkbox"/> Cirrosis alcohólica <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/> Hepatitis C		
Albumina (ultima albúmina en mg/dL)	Creatinina (ultimo registro de creatinina en mg/dL)		

Variables intraoperatorias		
Fecha de cirugía (dd/mm/aa)		
Tiempo quirúrgico (minutos)		
Tiempo de isquemia fría (minutos)		
Tiempo de isquemia tibia (minutos)		
Bypass venovenoso: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		Hipotensión (TAS menor a 30% de TAS preoperatoria): <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Cristaloides (volumen recibido en L)		
Coloides (volumen recibido en L)		
UGRE (Número de unidades transfundidas)		
PFC (Número de unidades transfundidas)		
Sodio (primer registro de sodio sérico en mEq/L)		
Bilirrubinas (primer registro de bilirrubinas totales en mg/L)		
Soporte vasopresor (requerimiento de soporte vasopresor intraoperatorio) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
Variables de seguimiento por historia clínica		
Fallece		
<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	Fecha de fallecimiento (dd/mm/aa)
Fecha de egreso hospitalario (dd/mm/aa)		
LRA según KDIGO:	Aumento de creatinina 1.5 veces o >0.3mg/dL <input type="checkbox"/> Si	Gasto urinario < 0.5mL/kg/h * 6 – 12h <input type="checkbox"/> Si
Notas		

Notas aclaratorias sobre los datos registrados y auditoria de datos.

Tabla 1			
	No LRA (n = 50)	LRA (n = 54)	p
VARIABLES			
Edad (DE)	50.54 (12.85)	53.94 (10.21)	0.14
Mujeres	31 (62%)	29 (53.7%)	0.95
IMC (DE)	25.1 (4.5)	26.57 (4.84)	0.11
Antecedentes patológicos n (%)			
HTA	4 (8)	9(16)	0.78
DM	12 (12)	10(18.5)	0.98
EPOC	0	1 (1.9)	0.9
ERC	0	2 (0.4)	0.5
Hemoglobina g/dL (DE)	11.71 (2.74)	12 (1.82)	0.52
CPT			0.9
A	7 (14)	7 (13)	
B	33 (66)	37 (68.5)	
C	10 (20)	10 (18.5)	
MELD			0.91
Menor o igual a 9	10 (20)	15 (27.8)	
10 a 19	29 (58)	25 (46.3)	
20 a 29	8 (16)	11 (20.4)	

30 a 39	1 (2)	3 (5.6)	
Mayor o igual a 40	2 (4)	0	
Etiología de la cirrosis			0.2
Autoinmune	12 (30)	12 (22.2)	
Alcohólica	8 (16)	13 (24.1)	
Crptogénica	7 (14)	9 (16)	
Virus B	1 (2)	1 (2)	
Virus C	10 (20)	8 (14.8)	
Enfermedad de depósito	2 (4)	0	
Esteatohepatitis no alcohólica	1 (2)	1 (1.9)	
Otra causa	1 (2)	8 (14.8)	
Trasplante agudo	44 (0.88)	50 (0.92)	0.52
Ascitis severa n (%)	13 (26)	5 (9)	0.28
Albumina (DE)	2.37 (0.72)	2.28 (0.65)	0.47
Creatinina (DE)	0.99 (0.58)	0.85 (0.32)	0.14
Tiempo quirúrgico (DE)	410.22 (113.8)	422.4 (72.2)	0.52
Tiempo de isquemia fría (DE)	404.24 (106.97)	442.24 (104.5)	0.07
Tiempo de isquemia tibia min (DE)	70.26 (51.11)	61.65 (13.88)	0.25
Cristaloides mL (DE)	3566 (1653.52)	3513.89 (1268.65)	0.8581
UGRE (RIQ)	2 (8)	2 (9)	0.45
UPFC (RIQ)	2 (14)	2 (16)	0.98
UC	4 (14)	4 (15)	0.09
Sodio	137.64 (3.72)	136.85 (4.91)	0.36
Bilirrubinas	2.3 (21.2)	3.8 (35.3)	0.32
Hipotensión	25 (50)	30 (55.6)	0.62
Soporte vasopresor	28 (56)	28 (51.9)	0.99
CPT: Child-Pugh-Turcotte; DM: Diabetes mellitus tipo 2; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: Enfermedad renal crónica; HTA: Hipertensión arterial; IMC: Índice de masa corporal; LRA: Lesión renal aguda; RIQ: Rango intercuartil; UC: Unidades de Crioprecipitado; UGRE: Unidades de glóbulos rojos empaquetados; UPFC: Unidades de plasma fresco congelado			

Tabla 2	
Tiempo en días	Sobrevida libre de LRA (IC 95%)
30	0.71 (0.62 – 0.80)
60	0.65 (0.56 - 0.75)
90	0.38 (0.23 – 0.52)

Figura 1

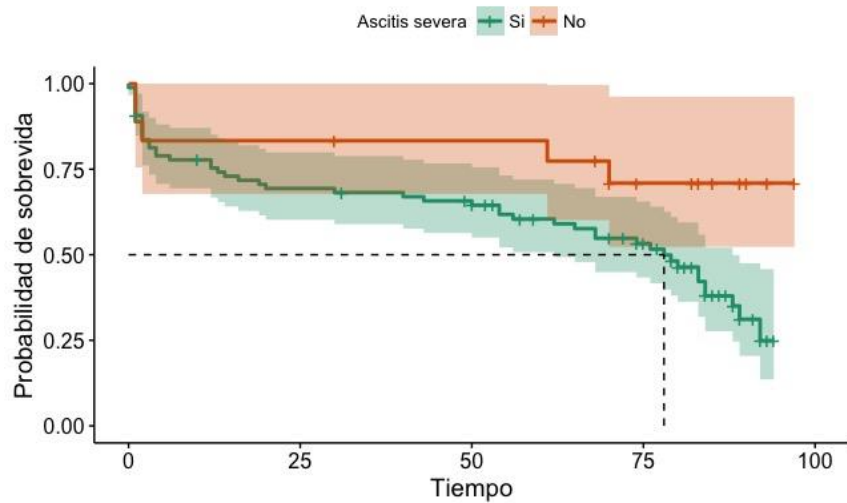


Tabla 3		
Variable	HR (IC 95%)	p
Ascitis severa	0.36 (0.14 – 0.92)	0.035
Uso de mas de 4U de Crioprecipitado	1.79 (0.9 – 3.57)	0.093
MELD mayor a 20	1.15 (0.6 – 2.16)	0.66
Test de verosimilitud p = 0.032		