



Aclaramiento de lactato en niños en postoperatorio de trasplante hepático y su asociación con desenlaces inadecuados: experiencia de un centro de referencia de 10 años

Autores:

María Angélica Wilches-Cuadros, MD.

Ricardo Andrés Hernández-Sarmiento, MD.

Trabajo presentado como requisito para optar por el título de Pediatra

Bogotá DC - Colombia

2021

Aclaramiento de lactato en niños en postoperatorio de trasplante hepático y su asociación  
con desenlaces inadecuados: experiencia de un centro de referencia de 10 años

Autores

María Angélica Wilches-Cuadros, MD.

Ricardo Andrés Hernández-Sarmiento, MD.

Tutores

Jaime Fernández-Sarmiento, MD PhD (c)

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Pediatría

Universidad del Rosario

Bogotá DC - Colombia

2021

## **Identificación del proyecto**

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Pediatría

Título de la investigación: Aclaramiento de lactato en niños en postoperatorio de trasplante hepático y su asociación con desenlaces inadecuados: experiencia de un centro de referencia de 10 años

Instituciones participantes: Fundación Cardioinfantil.

Tipo de investigación: Cohorte retrospectiva.

Investigadores principales:

María Angélica Wilches-Cuadros, MD

Ricardo Andrés Hernández-Sarmiento, MD.

Investigadores asociados:

Karen Julieth Moreno Medina, MD.

Lorena Acevedo, MD.

Jairo Eduardo Rivera Baquero, MD.

Claudia Marcela Salinas Jaimes, MD

Nicolás Molano-González

Asesor clínico o temático:

Jaime Fernández-Sarmiento, MD.

Pediatra Intensivista

Jefe Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico

Fundación Cardioinfantil

Asesor metodológico:

Jaime Fernández-Sarmiento, MD.

Pediatra Intensivista

Jefe Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico

Fundación Cardioinfantil

## Tabla de contenido

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	9
1.1 Planteamiento del problema	9
1.2 Justificación	10
1.3 Pregunta de investigación	11
2. MARCO TEÓRICO	12
2.1 Técnica del trasplante y fases quirúrgicas	14
2.1.1 Evaluación del donante	14
2.1.2 Intervención del receptor	15
2.1.3 Fases quirúrgicas	16
2.2 Complicaciones del trasplante	17
2.3 Trasplante hepático en niños	18
2.4 Lactato como indicador de perfusión tisular	21
2.5 Cinética del lactato	22
2.6 Utilidad del lactato en trasplante hepático	24
3. HIPÓTESIS	25
3.1 Hipótesis de trabajo	25
3.2 Hipótesis estadística	25
3.2.1 Nula	25
3.2.2 Alternativa	25
4. OBJETIVOS	26
4.1 Objetivo primario	26
4.2 Objetivos secundarios	26
5. METODOLOGÍA	26
5.1 Enfoque metodológico de la investigación	26
5.2 Tipo de estudio	27
5.3 Población de referencia	27
5.3.1 Población General	27
5.3.2 Población de estudio	27
5.4 Criterios de inclusión	27
5.5 Criterios de exclusión	28
5.6 Tamaño de la muestra	28

5.7 Descripción de variables	29
5.7.1 Variable principal	29
5.7.2 Variables secundarias	30
5.8 Clasificación de variables	34
5.9 Técnicas de recolección de información	35
5.10 Prueba piloto	36
5.11 Control de errores y sesgos	36
5.12 Plan de divulgación de los resultados	38
5.13 Plan de Análisis	39
6. ASPECTOS ÉTICOS	41
7. ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO	43
7.1 Cronograma	43
7.2 Presupuesto	44
8. RESULTADOS	46
9. DISCUSIÓN	55
10. CONCLUSIONES	58
11. BIBLIOGRAFÍA	58

## Resumen

**Introducción:** El trasplante hepático es el tratamiento definitivo de la falla hepática aguda o crónica. El lactato sérico y su aclaramiento es un biomarcador de perfusión tisular útil en pacientes con sepsis. Buscamos establecer la asociación entre el aclaramiento de lactato y la presencia de complicaciones en el postoperatorio inmediato de trasplante hepático en niños.

**Métodos:** Estudio observacional analítico de cohortes retrospectivo en niños en postrasplante hepático inmediato entre noviembre 2009 y diciembre 2019 en un centro de referencia. Se midió el lactato en la primera hora de ingreso (T0), a las 6h (T1), a las 24h (T2), a las 48h (T3). El desenlace primario fue la presencia de complicaciones quirúrgicas, trombosis o disfunción del injerto. Los desenlaces secundarios fueron tiempo de estancia en UCIP, soporte vasopresor y mortalidad.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 145 pacientes, de los cuales el 73,8% eran trasplantes de donante vivo. La mediana de edad fue 14 meses (RIQ 8-60) siendo el 59,3% de género femenino. La atresia de vía biliar fue el diagnóstico principal más frecuente en donantes vivo en 56,5% ( $p < 0.001$ ). No hubo diferencias significativas de días de estancia en la UCIP ( $p = 0.55$ ) y días de ventilación mecánica ( $p = 0.817$ ) entre donante vivo y donante cadavérico. El aclaramiento a las primeras 6 horas fue del 35,6% en todos los pacientes, de 47,7% a las 24 horas y de 53,1% a las 48 horas. El valor de descenso del lactato sérico mostró una correlación significativa con presencia de onda *tardus et parvus*, disfunción primaria ( $p < 0.001$ ), trombosis arterial ( $p < 0.001$ ) y neurológicas ( $p = 0.04$ ). La mediana de líquidos administrados en cirugía fue de 43.4 mL/kg (RIQ 24.6–70.1). El nivel de lactato sérico en los cuatro momentos de medición tuvo una correlación inversa de leve a moderada con la cantidad de líquidos administrados en cirugía en la primera hora de ingreso ( $\rho = 0.36; p < 0.001$ ). Se observó correlación moderada entre el nivel de lactato y el score vasopresor-inotrópico en todos los tiempos de evaluación ( $r = 0.48; p < 0.01$ ). La falta aclaramiento se asoció a mayor mortalidad ( $p < 0.01$ ). Una duración total de tiempo quirúrgico mayor de 350 minutos, tener un score vasopresor-inotrópico mayor a 7 se relacionó con niveles elevados de lactato y peores desenlaces ( $p < 0.001$ ).

**Conclusión:** En niños en postoperatorio de trasplante hepático una baja tasa de aclaramiento de lactato se asocia a complicaciones quirúrgicas, disfunción del injerto y mortalidad. Un tiempo quirúrgico prolongado y un score vasoactivo alto se asociaron a baja tasa de aclaramiento y peores desenlaces clínicos.

## 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

### 1.1 Planteamiento del problema

La enfermedad hepática aguda o crónica continúa siendo un problema grave en la edad pediátrica que con mucha frecuencia tiene desenlace fatal. La mortalidad esperada en niños con este tipo de enfermedades sin intervención es cercana al 90% (1,2). La atresia de vías biliares sigue siendo la principal etiología de la falla hepática crónica que lamentablemente evoluciona hacia la cirrosis hepática de manera rápida en los primeros meses de vida (3). Las alternativas terapéuticas quirúrgicas descritas en la actualidad tienen una alta tasa de fracaso. El trasplante de hígado de donante vivo o cadavérico se vuelve la única alternativa disponible para cambiar la historia natural de esta terrible enfermedad (1). Es por esto por lo que los pacientes con atresia de vías biliares son llevados usualmente a trasplante hepático en el primer año de vida.

En el transoperatorio de trasplante hepático es de vital importancia determinar el estado hemodinámico y de perfusión tisular del paciente. Esta información permite tomar medidas inmediatas ante circunstancias de hipoperfusión, con lo cual garantizar la viabilidad y resultados del injerto. El lactato tanto arterial como venoso, tradicionalmente es un biomarcador que se utiliza en pacientes críticos para establecer si existe una buena presión de perfusión tisular y nos orienta frente al comportamiento de la macro y microcirculación, así como se ha relacionado con tasas de mortalidad (4). Lamentablemente, el lactato que se produce normalmente de la transformación del piruvato a lactato, luego de la glicólisis por metabolismo anaerobio en la fermentación, es degradado a nivel hepático y muscular (4). Múltiples factores de la enfermedad hepática previa y de la fase anhepática del trasplante, pueden elevar de manera anormal este biomarcador. De tal forma que la interpretación de su resultado en el postoperatorio inmediato del trasplante, deba hacerse con precaución y tomando en cuenta múltiples factores que pueden influir en un valor anormal (5).

Por esta razón evaluar su cinética de depuración (porcentaje de descenso en el tiempo) puede ser más adecuada que tan solo una cifra aislada. Máxime si consideramos que el paciente estuvo durante varios minutos sin función hepática (fase anhepática), lo cual favorece su acumulación, y adicionalmente mientras el injerto inicia su función, puede retrasarse su

eliminación y tener valores no confiables. En este sentido, determinar el porcentaje de descenso en el tiempo, puede ser un buen indicador de la evolución del injerto, en términos de perfusión del mismo y de un curso adecuado en el postoperatorio. Desafortunadamente en el momento no se cuenta con estudios en pacientes pediátricos trasplantados hepáticos que permitan entender su real utilidad y aplicación clínica como biomarcador de perfusión tisular terminal, compromiso vascular del injerto y su relación con desenlaces clínicos.

## 1.2 Justificación

El trasplante hepático en niños ha evolucionado significativamente en los últimos 40 años (6). Se considera una solución definitiva para diferentes patologías y ha significado uno de los retos quirúrgicos más grandes. El primer intento de trasplante hepático realizado en el mundo ocurrió en un paciente pediátrico en 1963, pero éste no tuvo mayor éxito ya que falleció durante el procedimiento (7). Los lactantes representan un cuarto de los pacientes pediátricos que reciben trasplante hepático y se constituyen en una población reto dado que presentan una menor tasa de éxito (8). En la actualidad, ha mejorado la sobrevida al año hasta en un 85% (7).

El desenlace clínico de mayor impacto es la mortalidad inmediata o sobrevida a los 12 meses. Dentro de las principales causas que explican esta mortalidad pueden considerarse según el estudio de *Lara y cols.* la infección, el síndrome linfoproliferativo y rechazo crónico como factores principales en niños de mortalidad en los primeros 12 meses post-trasplante (9). La cifra de mortalidad varía en cada centro y está directamente relacionada con la experiencia de este y el momento del trasplante. En un grupo de trasplante pediátrico polaco, la mortalidad después de 60 días para trasplante de donante vivo fue de 16,7% y de donante cadavérico de 25,7% (10).

De la misma manera, las complicaciones descritas son amplias y variadas. *Mohan y cols.*, encontraron que la más frecuente de estas fue sepsis en el 14,5% de los casos. El rechazo agudo ocurrió en 25% de los pacientes y rechazo crónico en 2,5%. Las complicaciones quirúrgicas más frecuentes fueron fístula biliar en 8,5% y estenosis biliar en 9% de los casos. La trombosis de la arteria hepática ocurrió en 4,5% de los casos y la trombosis de la vena

porta en 4%. En toda la serie 9,5% de los pacientes fallecieron (11). Mientras que, en un estudio realizado en niños en España en sobrevivientes a 10 años y 15 años de postoperatorio (n=147), se diagnosticó síndrome linfoproliferativo en 9.6% de los pacientes, estenosis biliar en 8.7%, disfunción del injerto en 8.7%, trombosis portal en 3.4%, estenosis portal en 2.4%, hepatitis autoinmune de *novo* en 1.7%, estenosis de cava o suprahepáticas en 0.8% y trombosis arterial hepática en 0.8% (9).

Poder contar con un biomarcador confiable, cuya información sea analizada de manera integral, correcta y asociada a desenlaces clínicos, puede ayudar a los pacientes en postoperatorio inmediato a determinar la necesidad de estudios adicionales e inclusive contribuir a decidir una reintervención de manera precoz. El lactato como valor aislado puede tener muchas limitantes, pero el análisis de su comportamiento en el tiempo bajo una perspectiva de depuración puede ser útil al sugerir la funcionalidad del injerto en términos de perfusión, lo cual permitiría ser metabolizado a nivel hepático, y generar un descenso en su valor. No existen estudios en niños en postoperatorio inmediato de trasplante de hígado que permitan evaluar la cinética de depuración del lactato, como un biomarcador de perfusión tisular, de compromiso vascular del injerto y su relación con desenlaces clínicos en ellos.

De esta manera queremos aprovechar la amplia experiencia recaudada por el equipo de una institución de referencia nacional y latinoamericana para describir el comportamiento de la cinética de depuración del lactato en el postoperatorio inmediato de pacientes post-trasplante hepático donante vivo y cadavérico, en niños de la Fundación Cardioinfantil, en un periodo de 10 años de realización de dicha intervención y determinar si existe asociación con desenlaces clínicos inadecuados.

### 1.3 Pregunta de investigación

¿Cuál es el comportamiento de la cinética de depuración del lactato en las primeras 48 horas en niños desde un mes hasta los 18 años de edad en postoperatorio inmediato de trasplante hígado en la Fundación Cardioinfantil entre enero 2009 y Diciembre del 2019 y su asociación con complicaciones quirúrgicas: trombosis arterial, trombosis venosa y fistula biliar?

## 2. MARCO TEÓRICO

El trasplante hepático es un procedimiento quirúrgico, el cual se indica cuando el riesgo de mortalidad por el hígado nativo del paciente supera el riesgo de trasplante (6). La indicación clásica es falla hepática con riesgo de mortalidad >90% en 1 año (2). En los niños, las enfermedades que llevan a trasplante se clasifican en causas colestásicas, metabólicas, falla hepática aguda, la hepatitis aguda y crónica y causas tumorales (6,12). Dentro de las colestásicas, la atresia de vías biliares es la primera causa de enfermedad hepática con aproximadamente el 40% de los casos de trasplante (2,12). Le siguen las hepatitis fulminantes y enfermedades metabólicas (7).

Con el aumento de la obesidad, en la población adolescente joven, la esteatohepatitis no alcohólica comienza a ser una causa frecuente de trasplante hepático (2). Además, hoy en día se considera también la posibilidad de trasplante hepático en aquellos pacientes con enfermedades metabólicas en quienes un hígado sano podría traer suficiente actividad enzimática para estabilizar la enfermedad (2). Algunas de estas enfermedades metabólicas son; trastornos del ciclo de la urea como la deficiencia de ornitina transcarbamilasa o la deficiencia de carbamoil fosfatasa-sintetasa 1 y las acidemias orgánicas como lo son la acidemia metilmalónica y propiónica (13).

La falla hepática aguda tiene indicación de trasplante hepático cuando hay exacerbación de encefalopatía, progresión de la atrofia hepática y/o prolongación de la relación INR-tiempo de protombina (13). Las hepatitis agudas y crónicas son principalmente de etiología viral, principalmente los virus hepatotropos A, B y C y seguidas por hepatitis de etiología autoinmune (12). La causa de origen neoplásico más frecuente que indica trasplante es el hepatoblastoma (13). Otras neoplasias malignas suelen ser el hepatocarcinoma, carcinoma fibrolamelar y hemangioendotelioma (12). Otras causas menos frecuentes son los trastornos de depósito del glucógeno, la hiperoxaliuria, el síndrome de Alagille, fibrosis hepática congénita, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad de Caroli, la colangitis esclerosante primaria y la cirrosis criptogénica (13).

Existen condiciones que contraindican el trasplante como la afectación neurológica irreversible, sepsis no controlada, neoplasia hepática irreseccable con metástasis y metástasis

hepática secundaria a otras neoplasias. Las contraindicaciones relativas son; la afectación grave de otro órgano, trombosis portal y *shunt* meso-cava (6,14).

Las complicaciones post-trasplante incluyen; las hemorragias postoperatorias, la disfunción primaria del injerto, las complicaciones vasculares y las biliares. El 60% de los pacientes receptores de trasplante pueden hacer rechazo celular agudo y 10% crónico (6). La falla primaria del injerto ocurre en un 2 a 23% de los casos y se define como la pérdida de la capacidad sintética y metabólica del hígado, no relacionada con causa alguna conocida, manifestada como elevación de transaminasas e hiperbilirrubinemia (6,15). Además, suele acompañarse de disminución de la producción biliar, coagulopatía, acidosis láctica e hiperamonemia (6).

La complicación vascular más frecuente es la trombosis de la arteria hepática que ocurre aproximadamente en un 8% de los pacientes pediátricos y en algunos casos puede ser fulminante. La trombosis de la vena porta ocurre en un 5-10% de los casos y es más probable que suceda en pacientes con venas porta hipoplásicas, como en los pacientes con atresia de vías biliares. Las complicaciones biliares comprenden el 10% del total y suelen ser fugas, fístulas o estenosis de la vía biliar y pueden llegar a requerir reintervención. Otras complicaciones ocurren como secuela del uso de terapia inmunosupresora a largo plazo como las infecciones oportunistas y malignidad (6).

Generalmente, cuando un paciente tiene una enfermedad hepática crónica que lleva a encefalopatía hepática, tiene indicación de trasplante, salvo que exista una alternativa terapéutica conservadora. Se contraindica cuando la encefalopatía se encuentra en coma profundo con ondas planas en EEG (16).

La cirrosis biliar extrahepática, como la atresia de vías biliares, requiere cirugía de urgencia que restablezca el flujo biliar precoz. En 30% de los casos éste no restablece y en otro 30% se restablece parcialmente, requiriendo en ambos casos trasplante hepático a corto plazo. Por otro lado, el 40% que logra reestablecer el flujo biliar, en 70% de los casos desarrollará cirrosis, derivando en trasplante hepático a largo plazo (16).

Los tumores hepáticos corresponden a 0,5-2% de las neoplasias infantiles, y aproximadamente 30% de estas son comprendidas por el hepatoblastoma, hemangioendotelioma infantil y hepatocarcinoma. Aquellos tumores que no responden a tratamiento médico y son irresecables, son indicación de trasplante, siempre que no se documente metástasis (16).

## 2.1 Técnica del trasplante y fases quirúrgicas

### 2.1.1 Evaluación del donante

Es importante conocer el estado del hígado del donante para así lograr una mayor tasa de éxito quirúrgica y disminuir la morbimortalidad en los receptores. Se puede evaluar mediante paraclínicos e imágenes, las cuales incluyen ecografías, resonancias magnéticas y tomografías, siendo esta última la modalidad más importante ya que permite la descripción precisa de ciertas características que pueden cambiar la planificación quirúrgica o incluso contraindicarla (17).

También se debe evaluar al donante en el acto quirúrgico. Al acceder de la cavidad abdominal del donante, se debe de inspeccionar para excluir la presencia de enfermedades infecciosas o tumorales, se visualiza la vía hepática intra y extrahepática. Un hígado ideal tiene una turgencia moderada y un borde marcado. Cuando el hígado está edematoso suele ser firme y el borde se encuentra redondeado, y esto indica que ha tenido un daño isquémico y toxico importante del cual no se va a recuperar. Otros signos que sugieren que el hígado no es óptimo, son el color amarillo típico de esteatosis, la firmeza excesiva sugestiva de fibrosis. Además, si al seccionar el colédoco, la salida del líquido biliar está escaso o claro, indica una mala función hepática. Acabada la extracción el órgano se perfunde nuevamente por vía arterial, venosa y biliar para reducir la estenosis, finalmente se deposita en una bolsa de órganos con solución de preservación, para posteriormente introducirlo en bolsa para asegurar esterilidad y en hielo para su respectivo transporte (16).

La técnica clásica de extracción del hígado del donante consiste en realizar la disección total antes del enfriamiento, la cual se puede realizar exactamente como en adultos, aplicando la combinación de ésta con una técnica rápida en donde se perfunde rápidamente el hígado y luego se realiza la (16,18). Sin embargo, también existen otras técnicas como la “reducción de tamaño” en donde se realiza una hepatectomía a un donante cadavérico adulto y se trasplanta el lóbulo izquierdo en el niño; y la técnica “*split*” en donde se realiza una lobectomía izquierda de los segmentos II y III para un niño pequeño y lobectomía derecha de los segmentos I, V – VIII para un niño más grande (17,18).

### 2.1.2 Intervención del receptor

La hepatectomía del recipiente se realiza mediante la misma técnica que la extracción hepática total del donante (técnica “*piggy-back*”) (17). Se realiza una incisión subcostal bilateral extendida hacia la derecha, luego se disecan los ligamentos falciformes y triangular para ascender el borde anteroinferior hepático y así permitir identificar el pedículo hepático. De esta manera se podrá realizar la disección arterial, luego la vía biliar y posteriormente la vena portal. Se termina de seccionar el tejido retro hepático y así, se libera del retroperitoneo. Una vez liberado, se ligan con un *clamp* la vena porta y arteria hepática para dejar su mayor longitud posible, luego las venas cava supra e infra hepática y de esta manera se completa la hepatectomía (16).

Luego de esto se inicia la anastomosis con el injerto, se debe realizar primero la anastomosis venosa de la cava supra e infra hepática (16). Posteriormente se debe realizar la reconstrucción portal debido a que la incidencia de la trombosis portal en niños es hasta del 33%, con suturas vasculares 6/0 o 7/0 (16,18). Seguido de esto se realiza la anastomosis de la arteria hepática siendo esto uno de los procedimientos más importantes en el trasplante por el alto riesgo que acarrea las consecuencias de la trombosis de la arteria hepática. Por último, mediante una hepato-yeyunostomía, se realiza la anastomosis de la vía biliar (16).

### 2.1.3 Fases quirúrgicas

El hígado retirado, queda privado de flujo sanguíneo, y al ser reperfundido, puede lesionarse, conocido como daño de isquemia-reperfusión (16).

Según cada fase de isquemia a la que es sometido el hígado retirado, es diferente la lesión sobre el mismo. Durante la isquemia fría, el daño es sobre las células del epitelio sinusoidal por lesión sobre el citoesqueleto y matriz celular. Para prevenir esto, se realiza un enfriamiento rápido hasta aproximadamente 4°C. Generalmente, la mayoría de daño es generada durante la reperfusión, por la inducción masiva de la apoptosis celular (16).

El factor más importante para la preservación de órganos es el almacenamiento en frío. Este altera las propiedades físicas, bioquímicas y orgánicas, la fluidez del plasma, las membranas celulares, la actividad enzimática, la solubilidad de sustancias y transporte a través de membranas. Por cada 10°C que desciende la temperatura, disminuye un 50% la actividad enzimática hepática. Por lo tanto, el paso de 37°C (temperatura corporal) a 4°C, disminuye el metabolismo 12 veces aproximadamente (16).

Esta disminución del metabolismo influye en que, en ausencia de energía, no permita que predominen las reacciones degenerativas celulares, sin embargo, este mismo hace que se acumule los productos finales del metabolismo y como consecuencia haya descenso del pH, acumulación del lactato y productos de degradación de ácidos nucleicos y ácidos grasos. Por otro lado, hay disminución de intermediarios como el glutatión, glucógeno y vitamina E, que, sumado a lo anterior, hacen al hígado susceptible al daño por (16).

El frío modifica la bicapa lipídica haciendo que pase de fase cristalina a gel. Por lo que estos cambios, permiten que el hígado recupere su función normal después de 24 horas de hipotermia. También hace que las bombas de membrana actúen más lentas, lo que aumenta el agua intracelular y cause edema. Mientras que, por otro lado, el frío induce vasoconstricción lo que puede dificultar el acceso de sustancias protectoras al órgano y, por ende, las consecuencias de la hipotermia deben ser controladas para evitar el daño hepático (16).

Las soluciones de preservación se utilizan con el fin de reducir el edema celular y la pérdida de potasio. Estas sustancias no atraviesan la membrana intracelular, ya que son sustancias iónicas que imitan el medio intracelular. Se utilizan sacáridos como sucrosa, glucosa y manitol; aniones como citrato, fosfatos, sulfato y gluconato; y moléculas grandes como albumina, almidones, polietilenglicol o dextranos. La sustancia más utilizada generalmente es una mezcla entre lactobionato, hidroxietilalmidonado y rafinosa (solución UW), ya que es la más segura hoy en día (16).

El hígado se ha mantenido hasta 48 horas con éxito en mantenimiento en frío, aunque clínicamente el promedio tiempo de isquemia fría suele ser de 12 a 20 horas. Se ha observado que el fallo primario y mala función hepática, aumentan después de 24 horas de preservación (16).

Quirúrgicamente existen estrategias para evitar el daño por reperfusión. Una de esas es el pre-acondicionamiento isquémico que consiste en provocar isquemias breves seguidas reperfusión antes del verdadero procedimiento. Se realiza colocando un *clamp*, durante 15 minutos y luego se deja reperfundir durante 15 minutos más. Éste ha demostrado reducir la apoptosis y conserva la estructura de la microcirculación hepática. Otra estrategia son los sistemas de perfusión extracorpórea, mediante el aporte continuo de sustratos y eliminación de metabolitos durante la hipotermia. Sin embargo, actualmente estas estrategias no se utilizan en el trasplante hepático por falta de indicaciones en el procedimiento (16).

## 2.2 Complicaciones del trasplante

Las complicaciones del trasplante hepático son muy frecuentes gracias a la complejidad del procedimiento. Un 20-30% de los pacientes en seguimiento postrasplante presenta alteración de los parámetros analíticos o clínicos del injerto, los cuales pueden iniciar en las primeras horas post-trasplante con aumento de niveles de lactato, disminución de protrombina y falla del despertar del paciente a pesar de suspensión de sedación (16,18).

Las complicaciones típicas del posoperatorio suelen ser trombosis de la arteria hepática, las complicaciones portales y hasta un 10% de las complicaciones biliares. Las complicaciones venosas hepáticas como en síndrome de Budd-chiari y el rechazo, suelen ocurrir a largo plazo (16). También suelen presentarse con una combinación de colestasis, aumento de enzimas hepáticas, fiebre, letargia y anorexia (18).

La patología arterial se estudia mediante ecografía de medición de patrones de flujo con Doppler, y puede ir o no, asociado a síntomas de disfunción hepática. La trombosis arterial ocurre en los primeros 7 días postrasplante, y muy rara vez, en los siguientes 7 días (16).

Las alteraciones de la vena porta, que incluyen estenosis y trombosis, tienen una prevalencia estimada de 1-2%, suelen ser de etiología multifactorial, siendo la más frecuente los errores técnicos relacionados con la redundancia venosa y la torsión y/o estenosis de la anastomosis. La trombosis usualmente se manifiesta en el primer mes post-trasplante (15–17).

Las complicaciones biliares, pueden ocurrir hasta en 85% de los receptores de trasplante de donante vivo. En el postoperatorio inmediato, lo más frecuente es la aparición de fugas, dehiscencias y estenosis (16). Sin embargo, también se puede presentar peritonitis biliar tras la retirada del tubo de Kehr y complicaciones biliares en relación con trombosis de la arteria hepática (15). Por último, el rechazo suele ocurrir a largo plazo, y depende en parte de la terapia inmunosupresora aplicada. Su diagnóstico es fundamentalmente histológico en el postoperatorio inmediato. Principalmente, se define ante la exclusión de causas vasculares, virales o biliares, tras ajuste de dosis inmunosupresora adecuada, y tratamiento empírico adecuado, la observación de lesiones y escasez ductales (16).

### 2.3 Trasplante hepático en niños

El trasplante hepático en niños es un procedimiento complejo de realizar no sólo por los aspectos técnicos y logísticos sino por la baja disponibilidad de donantes tanto como por la baja incidencia de patologías que tienen la indicación quirúrgica. En España, según el Registro Español de Trasplante Hepático, hay una tasa de supervivencia a los 5 y 10 años postquirúrgicos del 84.2 y 81.8%, respectivamente (1).

En un estudio prospectivo de 12 años realizado en India, en 200 pacientes pediátricos, en el 1.5% de los casos se tuvo la necesidad de realizar una reintervención y la tasa de supervivencia fue de 94% y 85% al año y 5 años, respectivamente. Con respecto a los pacientes que sobrevivieron a los 5 años, la tasa de supervivencia en niños menores de un año fue de 84% y mayores de un año de 91.5% (11).

*Acuña y cols.*, realizaron un estudio retrospectivo en un hospital en Chile, en el cual incluyeron a 189 trasplantes hepáticos en niños, siendo la causa principal de trasplante, la atresia biliar en un 50%. Evidenciaron una tasa de supervivencia de 80%, 73% y 68% al año, 5 años y 10 años, respectivamente (19). *Woo Cho y cols.*, realizaron un estudio en 101 niños menores de 12 meses, encontrando una mortalidad del 8.9% (n=9) a los 30 días de post-trasplante de hígado; representando el 11% niños hasta 3 meses de edad (n=1), 14% entre 3 y 6 meses (n=2), 33% entre 6 y 9 meses (n=3), y 33% entre 9 y 12 meses de edad (n=3). Las causas de estas defunciones incluyeron sepsis, disfunción primaria de aloinjerto, falla respiratoria y daño hipóxico cerebral (8). En un estudio realizado en Italia, retrospectivamente se analizaron niños con falla hepática aguda (n=55) dado por hepatitis autoinmune (18%), alteraciones metabólicas (17%), intoxicación por paracetamol (11%), intoxicación por hongos (5%), infecciones virales (47%) y motivos indeterminados (47%), en los cuales se realizó trasplante hepático (n=28) y se determinó una tasa de supervivencia de 92.8% en un seguimiento promedio de 5.7 años (0.2-17-5) (20).

En Colombia, el primer trasplante hepático pediátrico fue reportado en 1991 en la Fundación Santa Fe de Bogotá (21). Según la Red Nacional de trasplantes, para el año 2017, se realizaron 258 trasplantes de hígado (22). *Santos y cols.*, describieron la experiencia de un grupo de trasplante hepático colombiano durante los años 2004 a 2010 en población adulta, encontrando una supervivencia a un año del 82%. Las principales causas de muerte fueron sangrado masivo, sepsis y disfunción primaria del injerto. La trombosis de la arteria hepática fue la complicación vascular más frecuente (3,7%) y la estenosis de la vía biliar, la complicación biliar más frecuente (10%). Un 30% de los pacientes presentaron rechazo agudo confirmado por biopsia (23). En otro estudio realizado en el mismo centro hospitalario por *Osorio y cols.*, encontraron un 13.7% de rechazo celular en los cuales determinaron los valores de aspartato aminotransferasa (AST), alanin aminotransferasa (ALT), fosfatasa

alcalina (FA), gammaglutamil transpeptidasa (GGT), bilirrubina total (BT) y directa (BD); sin tener en cuenta como variable el lactato arterial (24).

En nuestro país, solo se cuenta con datos descriptivos en adultos de la experiencia de una institución, sin tener datos al respecto de la relación de los biomarcadores con desenlaces clínicos en el post-trasplante hepático. Existen algunos estudios internacionales en adultos, que relacionan el lactato arterial y el desenlace postoperatorio en trasplante de hígado (25), sin embargo, no se cuentan con estudios en pediatría que correlacionen la cinética de depuración de lactato arterial postoperatorio de trasplante hepático y sus desenlaces clínicos.

Actualmente existen estudios evaluando diferentes variables clínicas y paraclínicas para predecir mortalidad o complicaciones postoperatorias. El *Pediatric End-Stage Liver Disease score* (PELD) estima la mortalidad en lista de espera de 90 días para candidatos de trasplante hepático pediátrico, pero no está claro si el PELD puede identificar a pacientes que obtendrán beneficios de supervivencia al someterse al procedimiento, si se correlaciona con la supervivencia después del trasplante, o si puede identificar pacientes para quienes el trasplante sería inútil (26). *Woo choo y cols.*, determinaron que en lactantes, los factores predictores independientes de mortalidad a 30 días fueron estancia en UCI previa al trasplante ( $p=0.002$ , OR=95.34 95% CI=5.22-1,73), necesidad de reintervención en los primeros 30 días ( $p=0.003$ , OR=21.21 95% CI=2.91-154.19) y mayor relación injerto/peso del paciente ( $p=0.033$ , OR=8.20 95% CI=1.18-56.76) (8). *Jo y cols.*, en un estudio retrospectivo en adultos encontraron que la mortalidad fue mayor en receptores de donantes cadavéricos que en receptores de donantes vivos en 30 días (30% vs. 6%,  $p < 0.001$ ) y 1 año (39% vs. 11%,  $p < 0.001$ ), teniendo en cuenta encefalopatía hepática pre-trasplante en donantes cadavéricos ( $p=0.037$ ) y creatinina sérica en donantes vivos ( $p=0.019$ ) como factores de riesgo independientes (27).

El pronóstico postrasplante depende de factores inherentes al paciente y de la etiología que llevó a la indicación del mismo. En las hepatitis virales, la supervivencia en países occidentales suele ser 43% para virus de la hepatitis A, 16% para hepatitis B y 9% para no A-no G. La hepatitis autoinmune fulminante la supervivencia es de 50% y desafortunadamente, para la enfermedad de Wilson fulminante 0% (16).

Entre los factores no relacionados con la causa, la edad menor a 2 años, leucocitosis mayor a  $9 \times 10^9/L$ , hiperbilirrubinemia superior a  $235 \text{ umol/L}$ , INR mayor a 4. aunque la encefalopatía no se relaciona directamente a peor pronóstico, la mortalidad es de casi 78% en encefalopatías grado III-IV (16).

#### 2.4 Lactato como indicador de perfusión tisular

El lactato es un anión fisiológico, producto de la conversión de piruvato gracias a la enzima lactato deshidrogenasa, durante el metabolismo anaerobio. Existen 2 isómeros: L-lactato y D-lactato. El L-lactato representa >99% del total del cuerpo y es el de mayor importancia fisiológica (28). El lactato es metabolito de dos procesos energéticos cruciales: La glucólisis y la fosforilación oxidativa. La glucólisis convierte una molécula de glucosa en dos de piruvato con la generación de dos moléculas de ATP. El piruvato es llevado por un proceso de fosforilación oxidativa en ambiente anaerobio y ciclo de Krebs en presencia de oxígeno para la producción de mayor número de moléculas de ATP. El piruvato, molécula que comunica estos dos procesos, es convertido a lactato gracias a la acción de la lactato-deshidrogenasa (29). En condiciones de reposo, el músculo esquelético y el cerebro son los productores principales de lactato (28).

La velocidad de producción de piruvato puede ser incrementada 2-3 veces más rápido por la glucólisis, que la fosforilación oxidativa, esto llevará a una acumulación rápida de lactato (29). En condiciones de recuperación, el lactato es convertido en piruvato nuevamente. De esta manera, el lactato en situaciones clínicas sirve como buffer que permite la aceleración de la glucólisis (29).

Durante la hipoxia tisular, el metabolismo de la glucosa resulta en la producción de lactato, ATP y agua. El ATP es hidrolizado a ADP produciendo hidrogeniones ( $H^+$ ) en este proceso. Los  $H^+$  y el lactato, en presencia de oxígeno, pueden ser empleados en la fosforilación oxidativa y evitar la instauración rápida de la acidosis (29). En niveles críticos de entrega de oxígeno, el consumo de oxígeno se ve limitado por la entrega del mismo, lo que coincide con un pico de aumento en los niveles de lactato (29). Por ende, cuando este estado de

dependencia en la entrega de oxígeno mejora, de igual manera mejora el consumo de oxígeno y los niveles de lactato regresan a niveles basales (29).

Debido a que el intercambio de oxígeno ocurre en los capilares, estados de alteración en la perfusión de la microcirculación resultan en limitación en la disponibilidad de oxígeno; particularmente la sepsis, trastornos microcirculatorios y shunts, en estos se verá un aumento en pico de los niveles de lactato (29).

El hígado es el órgano más importante para depuración de lactato (hasta 70%), por lo que en disfunción hepática severa o en falla hepática, representa la principal causa de hiperlactatemia (4,28). Otras condiciones en las que se ve alterada la depuración del lactato son el postoperatorio de cirugía cardíaca y la sepsis, en la que se ha identificado un estado de inhibición de la enzima piruvato deshidrogenasa (29,30). Sin embargo, en algunos estados aerobios en ausencia de hipoxia tisular, como el estímulo adrenérgico, lesión pulmonar, o activación de la enzima fosfofructoquinasa en la alcalosis, aumentan los niveles séricos de lactato, lo que pone en duda la premisa de que el lactato distingue perfectamente estados de hipoperfusión e hipoxia tisular (30,31).

En los pacientes críticos, la curva de lactato presenta una correlación entre el área bajo la curva de los valores más altos, así como la duración de ellos con la presencia de falla orgánica y mortalidad (29). En pediatría, el lactato sérico se eleva en pacientes con sepsis y se correlaciona con peor estado de enfermedad y mortalidad (31). Además, se observó que en pacientes que reducían los niveles de lactato con la terapia recibida, tenían mejores desenlaces que en aquellos con niveles elevados persistentes (31).

## 2.5 Cinética del lactato

La hiperlactatemia es una característica prominente de la falla hepática aguda, sin embargo, no es claro si es un aumento de la producción que excede la capacidad de aclaramiento metabólico o si es la reducción del aclaramiento, es propiamente su causa. Un estudio determinó los niveles de lactato previos al trasplante en falla hepática aguda, los cuales eran en promedio 5.11 mmol/L (32). La ausencia temporal de hígado en el trasplante hepático

suele generar acidosis láctica que posteriormente resuelve. Un estudio en adultos post-trasplante hepático, mostró que los niveles promedio de lactato arterial al terminar la cirugía, fueron de  $2.77 \pm 1.22$  mmol/L y que el 68% se encontraban por encima del rango de normalidad ( $>1,5$  mmol/L) (25).

*Wu y cols.*, realizaron un estudio en 222 pacientes adultos postoperatorios de trasplante hepático en los cuales evaluaron la depuración del lactato, definida como la diferencia entre el lactato en la presentación de la unidad de cuidado intensivo (hora 0) y el lactato a la hora 6, dividido en el lactato de la hora 0. Encontraron que existió una función inicial de injerto deficiente en un 20.3% (n=45). El aclaramiento temprano de lactato en el grupo que no presentó deficiencia inicial de injerto fue marcadamente más alto que en el grupo con disfunción temprana ( $43.2 \pm 13.8\%$  frente a  $13.4 \pm 13.7\%$ ,  $P < 0.001$ ) y concluyeron que los pacientes con aclaramiento temprano de lactato  $\leq 24.8\%$  tuvieron una tasa más alta de disfunción temprana (OR = 169) y un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria (OR = 3.625) (33). Estos resultados también se han visto en otros estudios en donde un descenso del lactato sérico en la primera hora de hasta 30%, representa una mayor tasa de supervivencia (30).

*Orii y cols.*, realizaron un estudio en 43 pacientes en los que se realizó trasplante hepático, de los cuales 29 eran pacientes pediátricos. Se midieron los niveles de lactato en los diferentes periodos: justo antes del inicio de la cirugía (T0), justo después de la disección de la vasculatura hepática (T1), justo antes de la reperfusión del injerto, es decir, la reanudación del flujo sanguíneo portal del injerto (T2) y 30, 60 y 120 minutos después de la reperfusión (T3, T4 y T5, respectivamente). Encontraron que, en los niños, los niveles de lactato aumentaron significativamente de  $1.1 \pm 0.08$  mmol / L en T0 a  $5.8 \pm 0.53$  mmol / L en T1, alcanzaron su máximo en T3 ( $7.6 \pm 0.55$  mmol / L), y disminuyeron gradualmente después de eso. Se observó una diferencia significativa entre el nivel de lactato en T5 y el de T3 ( $P < 0.0001$ ). En 14 receptores adultos, el nivel medio de lactato mostró un patrón de cambio similar al de los niños receptores. Una diferencia significativa entre el nivel de lactato en T5 y que en T3 también se reconoció en adultos ( $P < 0,0001$ ) (34).

## 2.6 Utilidad del lactato en trasplante hepático

El procedimiento quirúrgico involucra diferentes fases; la isquemia fría, que se define como el tiempo desde el pinzamiento de los vasos del donante y la infusión de solución de preservación en frío hasta el momento en que el injerto se inserta en la cavidad abdominal del receptor. Durante este período, el hígado se encuentra perfundido por una solución de preservación y se mantiene en condiciones hipotérmicas para minimizar el sufrimiento isquémico (35). La fase anhepática se define como el tiempo desde la extracción física del hígado del receptor hasta la recirculación del injerto (5). Por último, la isquemia caliente, es el periodo de tiempo desde el momento en que se extrae el órgano del hielo hasta su reperusión con sangre del receptor (36).

*Nishimura y cols.*, realizaron un estudio en 15 casos de trasplante hepático, los cuales se clasificaron en 2 grupos, divididos por la disminución de lactato posterior a la reperusión portal (grupo A) y aquellos en los que el lactato se mantuvo igual o aumento posterior a 2 horas después de la vascularización del injerto (grupo B). Encontraron que, aunque el grupo B tenía mayores niveles de lactato posterior a las 2 horas de reperusión, a las 48 horas los niveles de lactato disminuían a valores normales en ambos grupos (37).

*Kim y cols.*, realizaron un estudio en adultos evaluando la cinética de depuración del lactato y su relación con disfunción temprana del injerto en pacientes post-trasplante hepático cadavérico. Los niveles medios de lactato intraoperatorios eran normales, sin embargo, existía un pico de reperusión con descenso progresivo en el tiempo. Encontraron que los niveles de lactato de reperusión y de descenso eran significativamente mayores en aquellos con disfunción temprana del injerto. Además, el porcentaje de reducción en las primeras 6 horas, presentó mejor poder discriminatorio entre todas las medidas de descenso en el tiempo (corte 25%, sensibilidad 76,6%, especificidad 77,9%,  $p < 0,001$ ) (38).

*Masyuk y cols.*, realizaron un estudio en 2.191 pacientes críticos, incluyendo 26.285 muestras de lactato, en el cual se evaluó el delta desde el ingreso hospitalario hasta el ingreso a UCI en 24 horas. Evidenciaron que aquellos pacientes con delta mayor de 19%, se asociaban a menor mortalidad intrahospitalaria (HR 0.987 95%CI 0.985–0.990;  $p < 0.001$ ), mientras un

delta por debajo de este valor se asoció a mayor mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo (HR 1.54 95%CI 1.28–1.87;  $p < 0.001$ ) (39).

### 3. HIPÓTESIS

#### 3.1 Hipótesis de trabajo

La cinética de depuración de lactato menor al 20% en las primeras 48 horas tiene relación directa con la presencia de complicaciones quirúrgicas: trombosis arterial, trombosis venosa y fístula biliar, en niños en postoperatorio inmediato de trasplante de hígado.

#### 3.2 Hipótesis estadística

##### 3.2.1 Nula

La cinética de depuración de lactato menor al 20% en las primeras 48 horas NO tiene relación directa con la presencia de complicaciones quirúrgicas: trombosis arterial, trombosis venosa y fístula biliar, en niños en postoperatorio inmediato de trasplante de hígado.

##### 3.2.2 Alternativa

La cinética de depuración de lactato menor al 20% en las primeras 48 horas tiene relación directa con la presencia de complicaciones quirúrgicas: trombosis arterial, trombosis venosa y fístula biliar, en niños en postoperatorio inmediato de trasplante de hígado.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo primario

Describir la cinética de depuración del lactato y su asociación con complicaciones quirúrgicas como trombosis arterial, trombosis venosa y fístula biliar, en postoperatorio inmediato de trasplante hepático en niños en la Fundación Cardioinfantil entre enero del 2009 y diciembre del 2019.

### 4.2 Objetivos secundarios

1. Describir las características demográficas y clínicas del grupo de pacientes post-trasplante hepático.
2. Describir los niveles de lactato arterial en niños post-trasplante hepático desde el último valor obtenido al final del procedimiento quirúrgico frente a los obtenidos hasta la primera hora (Tiempo 0), entre 1 y 6 horas (Tiempo 1), entre 6 y 24 horas (Tiempo 2), entre 24 y 48 horas (tiempo 3), horas post-trasplante.
3. Describir la asociación entre la duración de la fase anhepática y la cinética de depuración del lactato.
4. Describir la asociación entre la cinética de depuración del lactato y índice de resistencia arterial medido por ecografía.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 Enfoque metodológico de la investigación

El enfoque es empírico, analítico, cuantitativo porque se miden los fenómenos asociados al trasplante hepático utilizando métodos estadísticos, buscando probar hipótesis y con un

método deductivo, secuencial con el cual se buscó ser preciso y poder generalizar nuestros resultados.

## 5.2 Tipo de estudio

Estudio observacional, analítico de una cohorte retrospectiva.

## 5.3 Población de referencia

### 5.3.1 Población General

Pacientes entre 1 mes y 18 años en las primeras 48 horas posteriores a trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá DC entre los años 2009 a 2019.

### 5.3.2 Población de estudio

Pacientes entre 1 mes y 18 años sometidos a trasplante hepático donante vivo o cadavérico y que serán evaluados en el postoperatorio en sus primeras 48 horas en la unidad de cuidado intensivo pediátrico de la Fundación Cardioinfantil en el periodo de tiempo de enero de 2009 a Diciembre de 2019.

## 5.4 Criterios de inclusión

Pacientes entre 1 mes a 18 años de edad, atendidos en la Fundación Cardioinfantil a quienes se les haya realizado trasplante hepático donante vivo o donante cadavérico.

### 5.5 Criterios de exclusión

- Pacientes post-trasplante hepático que ingresen por otras causas diferentes a las relacionadas a la intervención quirúrgica post trasplante inmediato.
- Pacientes que no tengan documentados niveles de lactato arterial en las primeras 48 horas post-trasplante.
- Pacientes receptores de trasplante concomitante de otro órgano diferente al hígado.
- Pacientes con otras causas de hiperlactatemia como acidosis láctica explicada por error innato del metabolismo, diabetes mellitus, malignidad, infección por VIH.
- Pacientes con malabsorción intestinal incluyendo síndrome de intestino corto.
- Pacientes que presentaron paro cardio-respiratorio durante el acto quirúrgico de trasplante.

### 5.6 Tamaño de la muestra

Se tomaron todos los pacientes que ingresaron al cuidado postoperatorio de trasplante hepático en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico de la Fundación Cardio-Infantil IC y se incluyeron quienes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Para una un nivel de confianza del 95% y un poder del 80% se obtiene que  $Z_{1-\alpha/2}$  y  $Z_{1-\beta}$  es 1,96 y 0,84 considerando que el grupo expuesto es aquel que tiene una cinética de depuración del lactato global menor al 20% se asocia a complicaciones quirúrgicas como trombosis arterial, trombosis venosa y fistula biliar, en un 25% del basal con una OR 3,6 según el trabajo de *Wu y cols.* se requiere un tamaño de muestra de 64 en el grupo de expuestos (cinética de depuración <20%) y 64 pacientes en el grupo no expuesto, para un total de 128 pacientes. Calculado con Epidata 4,2.

**Tamaños de muestra. Grupos de cohorte.**

**Datos:**

Riesgo en expuestos:	25,000%
Riesgo en no expuestos:	6,944%
Riesgo relativo a detectar:	3,600
Razón no expuestos/expuestos:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%

**Resultados:**

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	64	64	128

\*Tamaños de muestra para aplicar el test  $\chi^2$  sin corrección por continuidad.

## 5.7 Descripción de variables

## 5.7.1 Variable principal

**TABLA 1. Descripción de variables**

Objetivo principal			
Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Observación
Lactato arterial	Niveles de lactato obtenidos de la toma de gases arteriales	Cuantitativa Razón - Continua	mmol/L

### 5.7.2 Variables secundarias

<b>Objetivo primario</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Observación</b>
Trombosis arterial	Trombosis de la arterial hepática posterior al trasplante determinada por ecografía o tomografía axial computarizada (TAC).	Cualitativa Nominal - Dicotómica	Si / No
Trombosis portal	Trombosis de la vena porta posterior al trasplante determinada por ecografía o TAC.	Cualitativa Nominal - Dicotómica	Si / No
Trombosis de la vena cava inferior	Trombosis de la vena cava inferior posterior al trasplante determinada por ecografía o TAC.	Cualitativa Nominal - Dicotómica	Si / No
Trombosis de vena suprahepática	Trombosis de la vena suprahepática posterior al trasplante determinada por ecografía o TAC.	Cualitativa Nominal - Dicotómica	Si / No
Complicaciones biliares	Aparición de fistula biliar o estenosis biliar posterior a procedimiento quirúrgico documentada con gammagrafía, o intraoperatoria.	Cualitativa Nominal - Dicotómica	Si / No

<b>Objetivo 1</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Tipo y naturaleza de variable</b>	<b>Observación</b>
Edad	Meses de vida desde el nacimiento hasta el día del trasplante	Cuantitativa	Meses

		Razón - Continua	
Sexo	Género fenotípico	Cualitativa Nominal - Dicotómica	Masculino o femenino
Peso	Medida de peso en la báscula	Cuantitativa Razón - Continua	Kilogramos
Estrato socioeconómico	Nivel de estrato social	Cualitativa Nominal - Politómica	1, 2, 3, 4, 5, 6
Tipo de donante	Estado del paciente de donde procede el órgano donante	Cualitativa Nominal - Dicotómica	Cadavérico o Vivo
Causa de trasplante	Enfermedad que llevó a la necesidad de trasplante hepático	Cualitativa Nominal - Politómica	Carcinomas, virus hepatotropos, cirrosis, atresia de vías biliares, intoxicación medicamentosa,  enfermedades autoinmunes, enfermedades genéticas, enfermedades vasculares.
Escala PIM 2	Puntaje de riesgo de mortalidad determinado por la escala PIM2 con variables en la primera hora de admisión a UCI	Cuantitativa Razón - Continua	0 - 100%
Soporte inotrópico	Requerimiento de uso de medicamentos inotrópicos	Cualitativa Nominal - Dicotómica	Si / No

Soporte vasopresor	Requerimiento de uso de medicamentos vasopresores	Cualitativa Nominal - Dicotómica	Si / No
Score vasopresor	Puntaje obtenido del score vasopresor (Score inotrópico) + 10 x dosis milrinone + 10,000 x dosis vasopresina + 100 x dosis de noradrenalina	Cuantitativa Razón- Discreta	Número de score

<b>Objetivo 2</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Observación</b>
Lactato arterial T0	Niveles de lactato medidos en gases arteriales al finalizar cirugía inmediatamente antes de ingresar a la unidad de cuidado intensivo pediátrico (UCIP)	Cuantitativa Razón - Continua	mmol/L
Lactato arterial T1	Niveles de lactato medidos en gases arteriales en la primera hora después de ingreso a UCIP	Cuantitativa Razón - Continua	mmol/L
Lactato arterial T2	Niveles de lactato medidos en gases arteriales entre la primera hora y 6 horas después de ingreso a UCIP	Cuantitativa Razón - Continua	mmol/L
Lactato arterial T3	Niveles de lactato medidos en gases arteriales entre 6 y 12 horas después de ingreso a UCIP	Cuantitativa Razón - Continua	mmol/L
Lactato arterial T4	Niveles de lactato medidos en gases arteriales entre 12 y	Cuantitativa	mmol/L

	24 horas después de ingreso a UCIP	Razón - Continua	
Lactato arterial T5	Niveles de lactato medidos en gases arteriales entre 24 y 36 horas después de ingreso a UCIP	Cuantitativa Razón - Continua	mmol/L
Lactato arterial T6	Niveles de lactato medidos en gases arteriales entre 36 y 48 horas después de ingreso a UCIP	Cuantitativa Razón - Continua	mmol/L
Porcentaje de depuración del lactato	Porcentaje de cambio en los niveles de lactato arterial medido entre los distintos intervalos de tiempo	Cuantitativa Razón - Continua	0-100%

<b>Objetivo 3</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Observación</b>
Duración de fase anhepática	Tiempo transcurrido desde la hepatectomía hasta la implantación hepática al receptor.	Cuantitativa Razón - Continua	Minutos
Duración total de cirugía	Tiempo transcurrido entre la inducción anestésica hasta el cierre de la pared abdominal.	Cuantitativa Razón - Continua	Horas
Tiempo de isquemia fría	Intervalo transcurrido en horas, desde la perfusión del órgano, con la solución de la	Cuantitativa	Horas

	preservación fría hasta la inserción del hígado en el receptor.	Razón - Continua	
--	---	------------------	--

<b>Objetivo 4</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Observación</b>
Elevación del Índice de resistencia	Medida tomada por Doppler que evalúa la onda de flujo de la arteria hepática, resultado de la diferencia entre la velocidad máxima sistólica y de fin de diástole sobre la velocidad máxima sistólica. Se considerará anormal mayor a 0,75.	Cuantitativa - Razón - Continua	Índice en número

### 5.8 Clasificación de variables

**TABLA 2. Clasificación de variables**

<b>Variables independientes</b>	<b>Variables dependientes</b>	<b>Variables confusión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Duración de fase anhepática</li> <li>● Duración total de cirugía</li> <li>● Lactato arterial postquirúrgico inmediato, 1 hora, 6 horas, 24 horas y 48 horas postquirúrgico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trombosis arterial</li> <li>● Trombosis portal</li> <li>● Fístulas biliares</li> <li>● Índice de resistencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Escala PIM 2</li> <li>● Soporte inotrópico</li> <li>● Soporte vasopresor</li> <li>● Score vasopresor</li> <li>● Tiempo de isquemia fría</li> </ul>

## 5.9 Técnicas de recolección de información

Se incluyeron a todos pacientes entre 1 mes y 18 años, en postoperatorio inmediato de trasplante hepático donante vivo o cadavérico. Fueron excluidos los pacientes receptores de un órgano concomitante diferente del hígado (simultaneo hepático-renal o cardíaco), aquellos que presentaron paro cardio-respiratorio durante el acto quirúrgico, los pacientes con otras causas primarias de hiperlactatemia (errores innatos del metabolismo, diabetes mellitus, neoplasias o uso de beta adrenérgicos previo al trasplante) y niños con malabsorción intestinal.

Se analizaron los datos demográficos y clínicos incluyendo edad, sexo, causa del trasplante hepático, tipo de donante, duración de fase anhepática y tiempo de isquemia fría, tipo de injerto, días de estancia en UCIP, días de ventilación mecánica, requerimiento de bolos de cristaloides y coloides, transfusiones, soporte vasopresor e inotrópico (evaluado con score vasoactivo) así como variables de la ecografía y el Doppler realizados en el postoperatorio inmediato en las primeras 48 horas del postoperatorio. Este ultrasonido es realizado por radiólogos del grupo de trasplante con más de diez años de experiencia en evaluación de injertos en postoperatorio tanto adulto como pediátrico. El índice de resistencia calculado como la evaluación de la onda de flujo de la arteria hepática, resultado de la diferencia entre la velocidad máxima sistólica y de fin de diástole sobre la velocidad máxima sistólica, se consideró anormal a los valores por encima de 0,75 o la presencia de onda parvus et tardus. En caso de ser detectado una complicación en ultrasonido como trombosis arterial, portal o venosa (cava inferior o de venas suprahepáticas) por protocolo institucional se realizó tomografía axial computarizada. Las complicaciones biliares como la presencia de fístula o estenosis biliares fueron confirmadas de manera intraoperatoria o con gammagrafía biliar.

Fueron consideradas como variables independientes el tiempo de duración de la fase anhepática y duración total de la cirugía, al igual que los niveles del lactato arterial en las primeras 48 horas. El desenlace primario fue el nivel de aclaramiento de lactato asociado con complicaciones quirúrgicas. Los desenlaces secundarios fueron el nivel de aclaramiento de lactato asociado con estancia hospitalaria en cuidado crítico pediátrico, días de ventilación mecánica y mortalidad.

El lactato sérico fue recolectado de los gases arteriales registrados en la historia clínica electrónica y corroborados con el registro del laboratorio clínico. Todas las muestras de gases en sangre se recolectaron de acuerdo con la práctica estandarizada común en jeringas heparinizadas sin espacios ni burbujas y procesadas en la máquina Cobas b 221, laboratorios Roche, Alemania®. Las mediciones de lactato se realizaron entre 0 y 1 hora de ingreso postquirúrgico (Tiempo 0), entre 1 y 6 horas (Tiempo 1), entre 6 y 24 horas (Tiempo 2) y entre 24 y 48 horas (Tiempo 3) del postoperatorio. El porcentaje de aclaramiento de lactato fue definido con la fórmula: lactato en la hora 0 de ingreso a la unidad de cuidado intensivo menos el lactato a la hora 6, dividido por el lactato de la hora 0 y multiplicado por 100.

Se calculó el índice de mortalidad pediátrico PIM-2 a todos los pacientes dentro de las primeras 24 horas de admisión a cuidado intensivo. El soporte de vasopresores se analizó utilizando la puntuación vasoactivo-inotrópico (VIS), calculada de la siguiente manera: dopamina (mcg/kg/min) + dobutamina (mcg/kg/min) + 100 x epinefrina (mcg/kg/min) + 10 x milrinone (mcg/kg/min) + 10,000 x vasopresina (U/kg/min) + 100 x norepinefrina (mcg/kg/min).

Los pacientes incluidos a listado de trasplante hepático se definieron con los criterios de King's College. El tiempo de isquemia fría se definió como el tiempo desde el pinzamiento de los vasos del donante y la infusión de solución de preservación en frío hasta el momento en que el injerto se inserta en la cavidad abdominal del receptor. Durante este período, el hígado se encuentra perfundido por una solución de preservación y se mantiene en condiciones hipotérmicas para minimizar el sufrimiento isquémico (40). La fase anhepática se definió como el tiempo desde la extracción física del hígado del receptor hasta la recirculación del injerto (41).

#### 5.10 Prueba piloto

Se realizó con el objeto de poner a prueba el diseño metodológico, identificar barreras y problemas con el ingreso de pacientes, registro de estos y en las herramientas diseñadas para tal fin. Se incluyeron 10 pacientes postrasplante hepático que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se vigiló el método, la medición del lactato en los momentos definidos de evaluación. Se determinaron oportunidades de mejora en términos de los instrumentos utilizados.

#### 5.11 Control de errores y sesgos

En esta investigación se buscó controlar el sesgo de selección con diferentes estrategias. En primer lugar, la identificación de la población a estudio es clara, que corresponde a pacientes menores de edad en el postoperatorio inmediato de trasplante hepático. Estos pacientes recibieron únicamente trasplante de hígado y cuentan con medición de los niveles de lactato en las primeras 48 horas postrasplante.

No se consideró el sesgo por sobre representatividad (falacia de Neyman) porque se tomaron todos los pacientes trasplantados independientemente de la patología que llevó a trasplante o de su desenlace clínico. Además, se excluyeron todas las causas metabólicas que se relacionan con hiperlactatemia que no sea explicada por el trasplante.

De la misma manera, se buscó controlar el sesgo de selección con respecto a lo relacionado con la integridad de la muestra, no hubo pérdidas en el seguimiento ya que el seguimiento de los niveles de lactato es a corto plazo, 48 horas y de los desenlaces es de 30 y 90 días, y la FCI, un centro de alta complejidad, con atención de calidad y de seguimiento al paciente postrasplante acucioso de rutina, en donde queda consignada la información en historias clínicas, que disminuyen la probabilidad pérdida de la información de seguimiento de cada paciente. Se cuidó la pérdida de datos, garantizando que la herramienta de recolección tiene una copia en la nube virtual, de acceso restringido únicamente a los participantes del proyecto. Con estas estrategias de control de sesgo de selección buscamos evitar tener baja precisión, no afectar la potencia ni encontrar asociaciones espurias (validez interna) y por lo tanto tener adecuada validez externa.

Igualmente buscamos controlar el sesgo de información relacionado con el observador, los datos fueron tomados de historia clínica los cuales son objetivos y fueron consignados por médicos pediatras especialistas en trasplante y no pueden ser modificados de manera alguna por los observadores. Además, las variables cuantitativas fueron previamente definidas en la tabla de variables y con las variables cualitativas buscamos usar categorías excluyentes y exhaustivas.

En este mismo sentido, las medidas de variables clínicas, así como la forma de toma de la muestra, el volumen de sangre utilizado, el tiempo de procesamiento de la muestra y las unidades de información de los resultados, son procesos que están estandarizados en la Fundación Cardioinfantil y fueron realizados de la misma manera en todos los pacientes. El lactato se obtiene del procesamiento que informa la máquina de gases (Marca Cobas b 221, laboratorios Roche, Alemania) y es procesado de manera inmediata al obtener la muestra, ya que el equipo se encuentra disponible dentro de la unidad de cuidados intensivos y es rutinario realizarlo dentro de la UCI pediátrica tan pronto son tomados para evitar errores en su información.

El riesgo de sesgo de memoria es un riesgo inherente a la revisión de historias clínicas.

El efecto Hawthorne se controló debido a que es un estudio observacional donde no hay intervención y los pacientes no conocen la hipótesis a estudio, además que no tienen manera de controlar directa o indirectamente los desenlaces estudiados. Además, la información clínica es por demás objetiva en términos de sus datos por principios éticos y misionales de la institución.

Con respecto al procesamiento de los datos, la información consignada en el instrumento de recolección fue en Microsoft Excel que constituyó la base de datos del estudio el cual usó medidas estándar numérica de codificación, que fue diligenciada por los investigadores, con estas estrategias de control de sesgo de información buscamos no alterar la precisión de los datos y tener adecuada validez interna y externa.

Con respecto al control de la confusión, desde el diseño de la investigación se realizó una adecuada especificación de los criterios de inclusión y exclusión por el tipo de diseño observacional de la investigación. Se contemplaron las variables que fueron consideradas factores de confusión, descritas en la literatura previa que tienen asociación con las variables dependientes tanto de medición *in vivo* como con los biomarcadores. En la fase de análisis, con la estandarización para el control de las variables confusión y análisis multivariado como se describe en el plan de análisis de resultados. No consideramos que fuera necesario realizar estratificación para que no se vea afectada la potencia del estudio.

#### 5.12 Plan de divulgación de los resultados

Los resultados de este proyecto de investigación serán redactados en un manuscrito con el objetivo de ser sometido para publicación en una revista clasificada como Q1 en Scimago y adicionalmente serán presentados en diferentes congresos tanto nacionales como internacionales en el año 2021. El presente protocolo fue expuesto de manera oral en el XIX Plenum de investigación en pediatría, evento organizado por la Sociedad Colombiana de Pediatría SCP, obteniendo el premio de segundo lugar en Octubre de 2020.

### 5.13 Plan de Análisis

Las variables demográficas y clínicas de naturaleza cualitativa se presentan como frecuencias absolutas y relativas y se compararon según el tipo de donante (vivo/cadáverico) con la prueba estadística de Chi-cuadrado. Las variables cuantitativas, se presentan como mediana y rango intercuartil y fueron comparadas entre los grupos utilizando la prueba U de Mann Whitney.

Para modelar la evolución de la concentración de lactato (CL) en el tiempo hemos planteado un modelo log-lineal mixto, en donde involucramos la correlación de las medidas repetidas de CL en diferentes tiempos, para un mismo paciente. El componente determinístico de este modelo es el siguiente:  $Ln(CL_{t_i}) = \beta_0 + \beta_1 t_i$ . En donde  $Ln$  es la función logaritmo natural,  $CL_{t_i}$  corresponde a la medición de CL en el tiempo  $t$  para el paciente  $i$ -ésimo ( $i$ ). Este modelo se encuentra estrechamente relacionado con modelos de desintegración usados en diferentes campos como la física nuclear o las ecuaciones de cinética enzimática de Michaelis-Menten. La formulación general establece que la degradación de la concentración de una sustancia (como un isótopo o un sustrato de una enzima) en el tiempo depende de la cantidad inicial de la sustancia, estableciendo el siguiente sistema de ecuación diferencial:  $dN = \lambda N dt$ . Donde  $dN$  es el cambio de la concentración de la sustancia y  $dt$  es el cambio en el tiempo. La solución clásica a esta ecuación diferencial es la siguiente:  $N(t) = N(t_0)e^{-\lambda t}$ . Donde  $N(t)$  es la concentración de la sustancia en el tiempo  $t$ ,  $N(t_0)$  es la concentración inicial de la sustancia y  $-\lambda$  es un parámetro relacionado con la tasa de desintegración de la sustancia en cuestión. Esta ecuación admite una linealización de la siguiente forma:  $Ln(N(t)) = Ln(N(t_0)) - \lambda t$ .

De esta manera, en la formulación que usamos para modelar CL en el tiempo,  $\beta_0$  estaría relacionado con la concentración inicial de lactato en el paciente y el parámetro  $\beta_1$  cuantificaría la magnitud de la tasa de degradación del mismo.

En este contexto, es de gran interés establecer que características de los pacientes pueden generar niveles iniciales de lactato diferentes (niveles de lactato basales después del trasplante), así como tasas diferenciales de degradación del mismo. Para este objetivo usaremos el enfoque propuesto por Fokkema et al. 2018, el cual consiste de un modelo de clasificación y regresión en base a modelos lineales mixtos generalizados (42). Este enfoque nos permite encontrar grupos de pacientes con parámetros de desintegración de lactato similares y la caracterización clínica de estos grupos se establece a través de la estructura de un árbol de decisión.

Finalmente, las principales complicaciones relacionadas con el procedimiento (tales como trombosis arterial o portal, complicaciones biliares y mortalidad) se presentan con valores absolutos y relativos y se comparan según tipo de trasplante con la prueba de chi-cuadrado.

Los análisis fueron realizados en el software R, se consideró un valor  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

<b>TABLA 3. Plan de análisis</b>			
<b>Objetivo</b>	<b>Variable independiente</b>	<b>Variable dependiente</b>	<b>Plan de análisis</b>
Describir las características demográficas y clínicas del grupo de pacientes post-trasplante hepático.	Edad Sexo Peso Estrato socioeconómico Tipo de donante Causa del trasplante		Cualitativas: frecuencias absolutas y relativas  Cuantitativas: medidas de tendencia central y dispersión.
Describir los niveles de lactato arterial en niños post-trasplante hepático en distintos puntos de tiempo.	Hasta la primera hora (T0) Entre 1 y 6 horas (T1) Entre 6 y 24 horas (T2) Entre 24 y 48 horas (T3) Porcentaje de depuración del lactato		Prueba de Shapiro-Wilk o Kolgomorov-Smirnov
Describir la cinética de depuración del lactato y su asociación con complicaciones quirúrgicas como trombosis arterial,	Porcentaje de depuración del lactato	Trombosis arterial Trombosis portal Trombosis de la vena cava inferior	T de student o Wilcoxon

trombosis venosa y fístula biliar, en postoperatorio inmediato de trasplante hepático.		Trombosis de la vena suprahepática Complicaciones biliares	
Describir la asociación entre la cinética de depuración del lactato y la duración de las fases quirúrgicas.	Duración de la fase anhepática	Porcentaje de depuración del lactato	Correlación Pearson o Spearman's
Describir la asociación entre la cinética de depuración del lactato y la presencia de índice de resistencia arterial medido por ecografía tomada en el tiempo 1 y tiempo 2,	Porcentaje de depuración del lactato	Elevación del índice de resistencia	Prueba de Shapiro-Wilk o Kolgomorov-Smirnov

## 6. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con la Resolución N.º 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, este proyecto se define como una investigación SIN RIESGO según el artículo 11 de esta resolución, debido a que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos sin ninguna intervención o modificación intencionada de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas, sociales de los pacientes que participaron en el estudio.

Este estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo y teniendo en cuenta la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008, referente a la investigación médica en seres humanos (“Recomendaciones para los médicos que participan en

investigación biomédica con seres humanos") y el informe de Belmont sobre el respeto a las personas, beneficencia y justicia. El grupo de investigadores accedieron, con la firma de este protocolo, a seguir las instrucciones y procedimientos descritos en el mismo.

En este proyecto, prevalece el criterio del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar del ser humano. De la misma manera, se puede afirmar que esta investigación se encuentra justificada por los principios científicos y éticos, fundamentada en hechos científicos. Se garantiza que el conocimiento obtenido no puede darse por otro medio idóneo y ante toda circunstancia prevalece la seguridad de los participantes.

Se limitó el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Es responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación están prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantuvo absoluta confidencialidad y se preservó el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

## 7. ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO

### 7.1 Cronograma

Actividad	Año	2018	2019					2020				2021	
	Mes	10-12	01-03	04-06	07-09	10-12	01-03	04-06	07-09	10-12	01-03	04-06	
Elaboración del protocolo		X	X										
Presentación al comité de ética				X									
Correcciones del protocolo				X	X								
Entrega del protocolo				X	X								
Recolección de datos					X	X	X	X	X				
Análisis de resultados										X	X		
Redacción de documento final											X	X	
Correcciones del documento final												X	
Presentación de artículo final												X	
Envío de artículo a revista científica												X	

## 7.2 Presupuesto

<b>Evento</b>	<b>Actividad</b>	<b>Presupuesto</b>
Planteamiento del problema	Accesoría Tutor Temático. Recurso Humano, Transporte.	\$1.000.000
Pregunta de investigación	Asesoría Tutor Temático. Recurso Humano, Transporte.	\$1.000.000
Selección de grupo de trabajo	Reunión Tutores. Recurso Humano, Transporte.	\$15.000.000
Búsqueda de la literatura	Búsqueda Internet, apoyo red de bibliotecas, mensajería, Recurso Humano, uso de computador e Impresión, Gasto de servicios públicos: Luz, Agua Teléfono.	\$7.000.000
Elaboración de pre-protocolo	Fotocopias, uso de computador, transportes para asesorías, impresiones (Tinta, Hojas y desgaste Equipo), Comestibles, Esferos, servicio de luz agua. Recurso Humano.	\$5.000.000
Corrección de pre-protocolo	Transporte, Recurso Humano	\$1.000.000

Presentación a comité científico	Fotocopias, Recurso Humano	\$1.000.000
Recolección de datos	Recurso Humano, Uso computador, Comestibles, Luz.	\$7.000.000
Análisis de base de datos	Transportes, Servicios de luz, Agua, teléfono, Uso Computador, Comestibles.	\$5.000.000
Redacción de documento final	Recurso Humano, Impresión Empaste	\$8.000.000
Evaluación de documento final	Recurso Humano	\$5.000.000
Correcciones a documento final	Recurso Humano	\$5.000.000
Presentación de tesis	Recurso Humano, Trasporte Uso de computador, Salón, Medio Visual.	\$3.000.000
Publicación de tesis	Gastos de Envío, Internet.	\$7.000.000

**TOTAL: \$71.000.000**

## 8. RESULTADOS

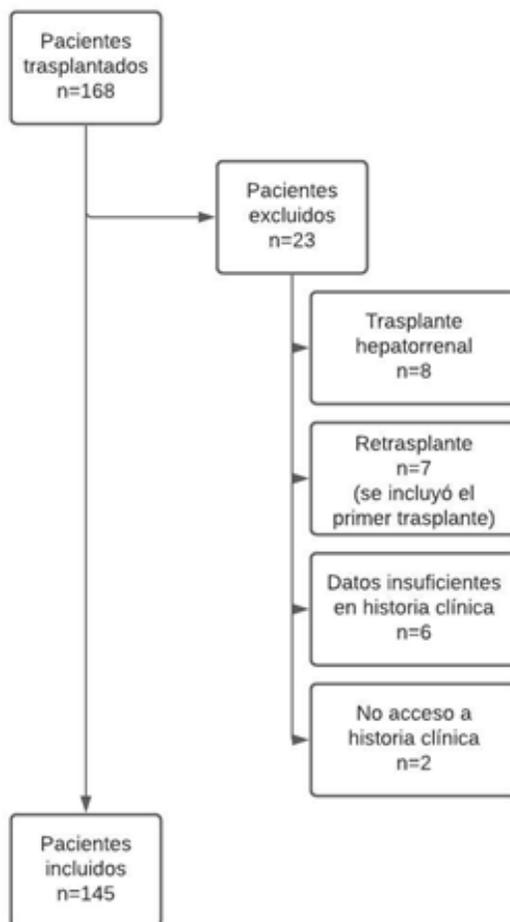
En el periodo del estudio se realizaron 168 trasplantes hepáticos en niños. De estos, 23 pacientes fueron excluidos por las razones expuestas en la **Figura 1**. Se incluyeron en total 145 pacientes para esta investigación. El 59.3% de los pacientes eran mujeres y la mediana de edad fue de 14 meses (RIQ 8-60). El 73.8% (n=107) de los trasplantes fueron de origen donante vivo, siendo el de injerto parcial el más frecuente (98,1%). La principal enfermedad subyacente que llevo a realizar el trasplante hepático fue la atresia de vías biliares en el 51.9% (n=82) de los casos (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Distribución de las variables clínicas en la población de estudio según tipo de donante.

<b>Variable</b>	<b>Total</b> (n=145)	<b>Donante vivo</b> (n=107)	<b>Donante cadavérico</b> (n=38)	<b>Valor p</b>
<b>Género. Femenino n (%)</b>	86 (59.3)	65 (60.7)	21 (55.3)	0.554
<b>Edad (meses). mediana (RIQ)</b>	14 (8-60)	11 (7-30)	17 (8-56)	<0.001
<b>Peso al trasplante (kg). mediana (RIQ)</b>	8 (6-18)	7 (6-12)	25 (10-39)	<0.001
<b>Tipo de injerto. n (%)</b>				
Parcial	123 (84.8)	105 (98.1)	18 (47.4)	<0.001
Completo	16 (11.0)	2 (1.9)	14 (36.8)	<0.001
<i>Split</i>	6 (4.1)	--	6 (15.8)	--
<b>Hígado hiperreducido. n (%)</b>	9 (6.2)	9 (8.4)	--	1.000
<b>Diagnóstico primario. n (%)</b>				
Atresia de vía biliar	82 (56.5)	69 (64.5)	13 (34.2)	<0.001
Neoplasia maligna	13 (8.9)	11 (10.3)	2 (5.2)	0.571
Necrosis hepática aguda	11 (7.5)	4 (3.7)	7 (18.4)	0.014
Cirrosis colestásica	10 (6.8)	7 (6.5)	3 (7.9)	1.000

Enfermedad metabólica	9 (6.2)	5 (4.7)	4 (10.5)	0.365
Cirrosis no colestásica	7 (4.8)	4 (3.7)	3 (7.9)	0.531
Otro	13 (8.9)	7 (6.5)	6 (15.8)	0.632
<b>Puntaje PIM2. mediana (RIQ)</b>	<b>7.0 (4.8-11.1)</b>	<b>7.2 (5.1-11.9)</b>	<b>6.4 (4.1-9.8)</b>	<b>0.138</b>
<b>Score vasoactivo. mediana (RIQ)</b>	<b>15 (6.6-42.2)</b>	<b>12.5 (6.0-33.5)</b>	<b>34 (11-67)</b>	<b>0.003</b>
<b>Duración de fase anhepática (minutos). mediana (RIQ)</b>	<b>55 (47-65)</b>	<b>54 (47-65)</b>	<b>60 (48-68)</b>	<b>0.201</b>
<b>Tiempo de isquemia fría (minutos). mediana (RIQ)</b>	<b>335 (260-400)</b>	<b>292 (245-350)</b>	<b>480 (407-620)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Aporte hídrico en cirugía (mL/kg). mediana (RIQ)</b>	<b>43.4 (24.6-70.1)</b>	<b>40.8 (20.6-68.2)</b>	<b>45.1 (25.3-71.7)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Lactato al ingreso UCIP (mmol/L). mediana (RIQ)</b>	<b>2.4 (1.5-4.2)</b>	<b>2.2 (1.5-3.9)</b>	<b>2.7 (1.6-5.7)</b>	<b>0.169</b>
<b>Días de estancia en UCIP. mediana (RIQ)</b>	<b>7 (4-10)</b>	<b>6 (4-10)</b>	<b>7 (4-13)</b>	<b>0.555</b>
<b>Días de ventilación mecánica. mediana (RIQ)</b>	<b>2 (1-4)</b>	<b>2 (1-6)</b>	<b>2 (1-3)</b>	<b>0.817</b>

**Figura 1.** Pacientes incluidos en el estudio.



La mediana de días de estancia en la unidad de cuidado intensivo fue de 7 días (RIQ 4-10), con una mediana de 2 días (RIQ 1-4) de soporte en ventilación mecánica para la población en estudio. El puntaje del índice de mortalidad pediátrica 2 PIM2 no se correlacionó con ningún tiempo postoperatorio. La duración de estancia en la unidad de cuidados intensivos se correlacionó levemente únicamente con el T4 ( $Rho=0.04;p=0.5$ ). Los hemoderivados más frecuentemente utilizados fueron glóbulos rojos (55,8%), plasma fresco congelado (21,2%) y concentrado de plaquetas (11,5%) así como crioprecipitados (11,5%). Por protocolo institucional se indicaba la transfusión de glóbulos rojos cuando el nivel de hemoglobina era menor a 7 gr/dl y se indicó plasma cuando existía sangrado activo por los drenes con inestabilidad hemodinámica. Los crioprecipitados se indicaban con nivel de fibrinógeno menor a 100 mg/dl con sangrado. En todos los casos se hizo tromboelastograma en el

postoperatorio para confirmar el uso de plasma y crioprecipitados. Esto para evitar estados de sobrecoagulación que facilitarían trombosis arterial o venosa. El 80,6% (n=117) de los pacientes requirió medicamentos vasoactivos con una mediana de score vasopresor-inotrópico de 15 (RIQ 6,6-42,2) siendo más alta y con más requerimiento de soporte en el post-operatorio los niños que recibieron trasplante hepático de donante cadavérico (p=0.003).

El 20% (n=29) de los pacientes presentaron infecciones postoperatorias. Las más frecuentes fueron neumonía (20.6%), foco no identificado (20.6%), bacteremia (17,2%), infección de vías urinarias (13,7%), choque séptico (10,3%), peritonitis (6,8%), pancreatitis (3,4%), gastroenteritis aguda (3,4%). Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron *Enterococcus faecium* (26%), *Enterobacter cloacae* (17,4%) y *Escherichia coli* (13%) en 18 pacientes.

En total un 17,2% (n=25) de los pacientes tuvieron complicaciones quirúrgicas en el post-operatorio. De estas, el 36% (n=9) requirió reconstrucción de vías biliares, 24% (n=6) hemoperitoneo, 16% (n=4) fistula biliar, 8% (n=2) requirió laparotomía exploratoria, 8% (n=2) perforación intestinal, 4% (n=1) ascitis quilosa y el 4% (n=1) requirió lavado peritoneal (Tabla 2). El 3,4% (n=5) de los pacientes de estudio presentaron complicaciones biliares, siendo la más frecuente la fistula biliar en 80% (n=4) y 20% (n=1) colección biliar, en todos los casos en niños con trasplante de donante vivo. Se presentó una trombosis arterial (0,69%) y 8 trombosis venosa incluyendo 6 trombosis de la porta (4,1%) y 2 trombosis de las venas suprahepáticas (1,4%).

Se presentó rechazo agudo como complicación del injerto en el 2.4% de la población de estudio. Tuvimos dos casos de rechazo leve y un caso de rechazo severo. Se presentaron 12 muertes (8,3%) en el postoperatorio de los primeros 90 días luego de realizado el trasplante. Principalmente asociadas a choque séptico (53,8%), choque distributivo (15,3%), choque hemorrágico (15,3%) y dos casos de mortalidad por sangrado, uno en sistema nervioso central y otro por hemofilia adquirida. Las complicaciones más frecuentes se presentan en la **Tabla 5**.

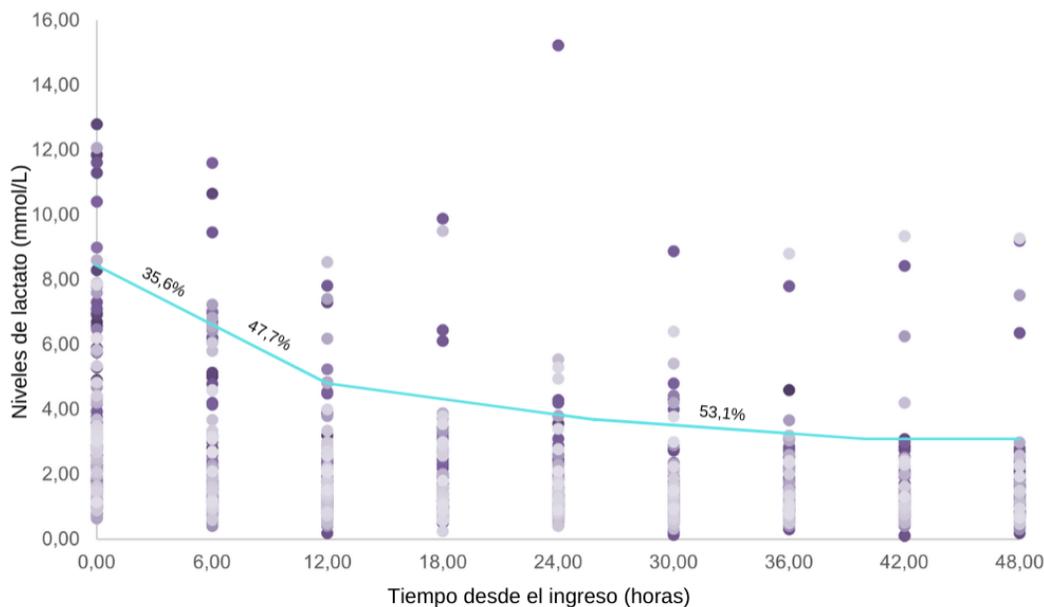
**Tabla 5.** Distribución de los desenlaces clínicos en la población de estudio según tipo de donante

<b>Variable</b>	<b>Total</b> (n=145)	<b>Donante vivo</b> (n=107)	<b>Donante cadavérico</b> (n=38)	<b>Valor p</b>
<b>Complicaciones quirúrgicas. n (%)</b>	25 (17.2)	19 (18)	6 (15.7)	0.102
<b>Complicaciones del injerto. n (%)</b>	6 (4.1)	2 (1.9)	4 (10.5)	<0.001
<b>Trombosis arterial o venosa. n (%)</b>	9 (6.2)	4 (3.7)	5 (13.2)	0.417
<b>Mortalidad. n (%)</b>	12 (8.3)	6 (5.6)	6 (15.7)	0.009

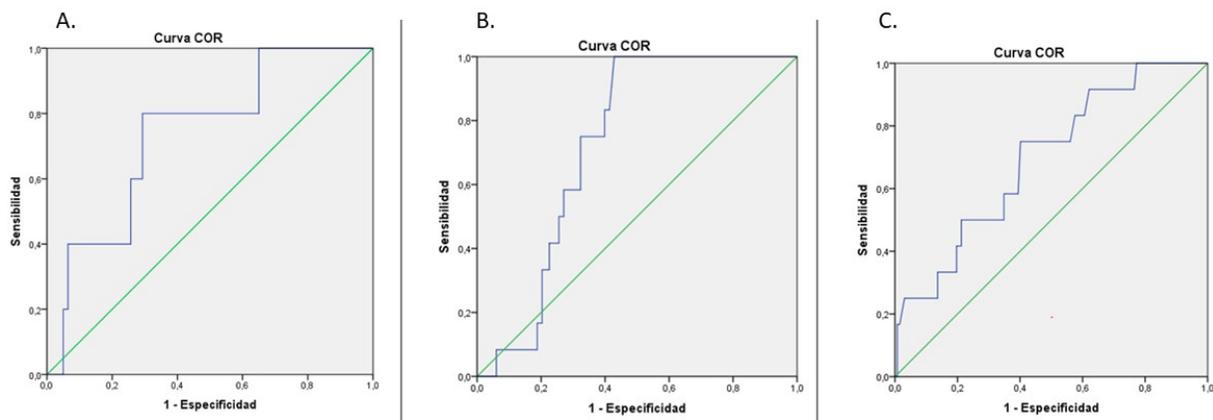
El lactato sérico fue evaluado en 4 momentos como se describió previamente: T0 al ingreso a UCIP, T1 a las 6h de ingreso, T2 a las 24h de ingreso, y el T3 a las 48h de ingreso. La mediana de lactato en el tiempo 0 fue 2.41 mmol/L (RIQ 1.5-4.2), en el tiempo 1 fue de 1.55 mmol/L (RIQ 1.0 -2.5) en el tiempo 2 fue de 1.26 mmol/L RIQ 1.0-1.8), y en el tiempo 3 fue de 1.13 mmol/L (RIQ 0.8-1.6). El aclaramiento a las primeras 6 horas fue del 35.6% en todos los pacientes, de 47.7% a las 24 horas y de 53.1% a las 48 horas (**Figura 2**).

Un nivel de lactato de 3.4 mmol/L en al ingreso tiene una sensibilidad de 80% y especificidad del 71% (AUC 0.73, IC 0,54-0,93, p=0.07) para predecir complicaciones biliares. En este mismo momento, un lactato por encima de 3,2 mmol/L predice trombosis venosa o arterial con una sensibilidad del 62% y especificidad de 65% (AUC 0,58; IC 0,40-0,77; p=0.4). De la misma manera un lactato mayor a 3 mmol/L al ingreso tiene una sensibilidad de 80% y especificidad de 65% para predecir mortalidad (AUC 0.72; IC 0,63-0,81; p=0.01). En este sentido si el lactato es superior a 2 mmol/Lit a las 6 horas de ingreso a UCIP, predice mortalidad con una sensibilidad de 75% y especificidad de 60% (AUC 0,70; IC 0,54-0,83; p=0.02) (**Figura 3**).

**Figura 2.** Aclaramiento de los niveles de lactato en las primeras 48 horas postoperatorias.



**Figura 3.** Curva ROC para niveles de lactato al ingreso y complicaciones biliares (A), y mortalidad (B) y curva ROC para niveles de lactato en las primeras 6 horas y mortalidad (C).



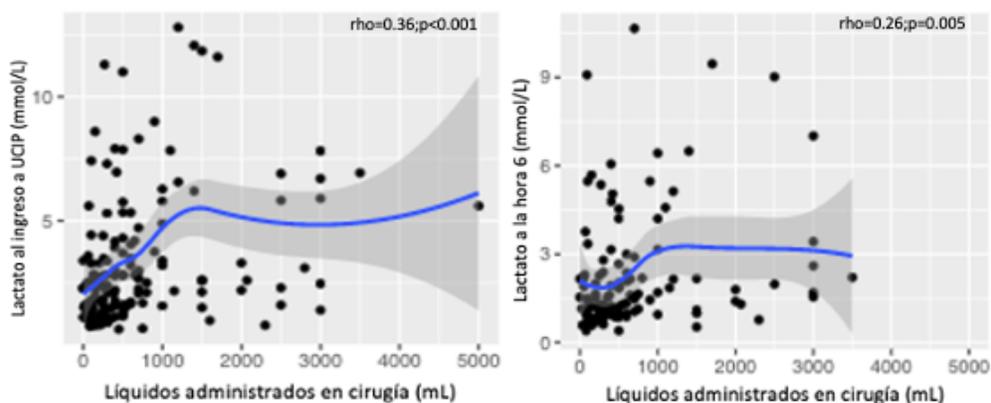
La duración total de la cirugía tuvo una correlación leve no significativa con el nivel de lactato en el T0 ( $Rho=0.12;p=0.16$ ), T1 ( $Rho=0.12;p=0.16$ ) y T2 ( $Rho=0.11;p=0.18$ ), mientras que no tuvo correlación con el T3 ( $Rho=-0.05;p=0.5$ ). El tiempo de isquemia fría

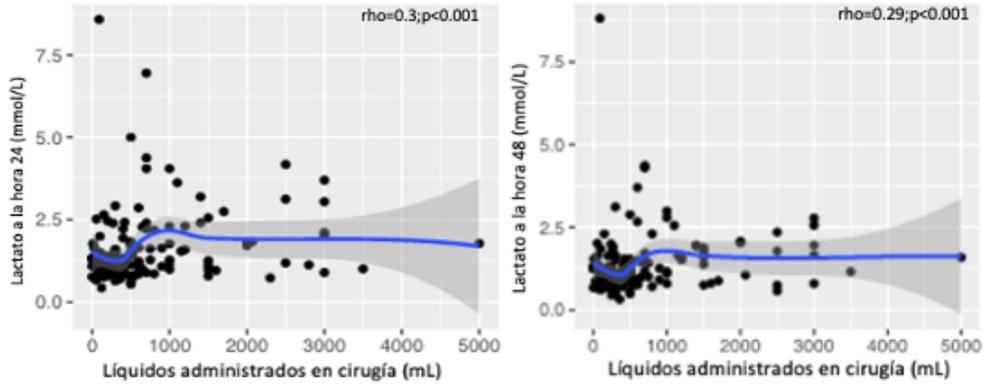
tuvo correlación leve con todos los tiempos (T0  $Rho=0.12;p=0.13$ ; T1  $Rho=0.01;p=0.03$ ; T2  $Rho=0.01;p=0.87$ ; T3  $Rho=0.03;p=0.71$ ) así como la duración de la fase anhepática en todos los tiempos (T0  $r=0.16;p=0.05$ ; T1  $r=0.11;p=0.23$ ; T2  $r=0.22;p<0.01$ ; T3  $r=0.09;p=0.91$ ) sin encontrar significancia estadística.

La mediana de líquidos administrados en cirugía fue de 43.4 mL/kg (RIQ 24.6–70.1). El nivel de lactato sérico en los cuatro momentos de medición tuvo una correlación inversa de leve a moderada con la cantidad de líquidos administrados en cirugía (**Figura 4A**). De la misma manera, se observó una relación inversa entre el nivel de lactato sérico en T1, T2 y T3 y la cantidad de glóbulos rojos administrados durante el postoperatorio (**Figura 4B**). Con respecto al volumen de transfusión de plasma en el periodo postoperatorio, observamos una correlación leve con T3 ( $Rho=0.33;p=0.12$ ) y moderada con T1 ( $Rho=0.51;p=0.02$ ), T2 ( $Rho=0.45;p=0.04$ ) y T4 ( $Rho=0.55;p<0.01$ ).

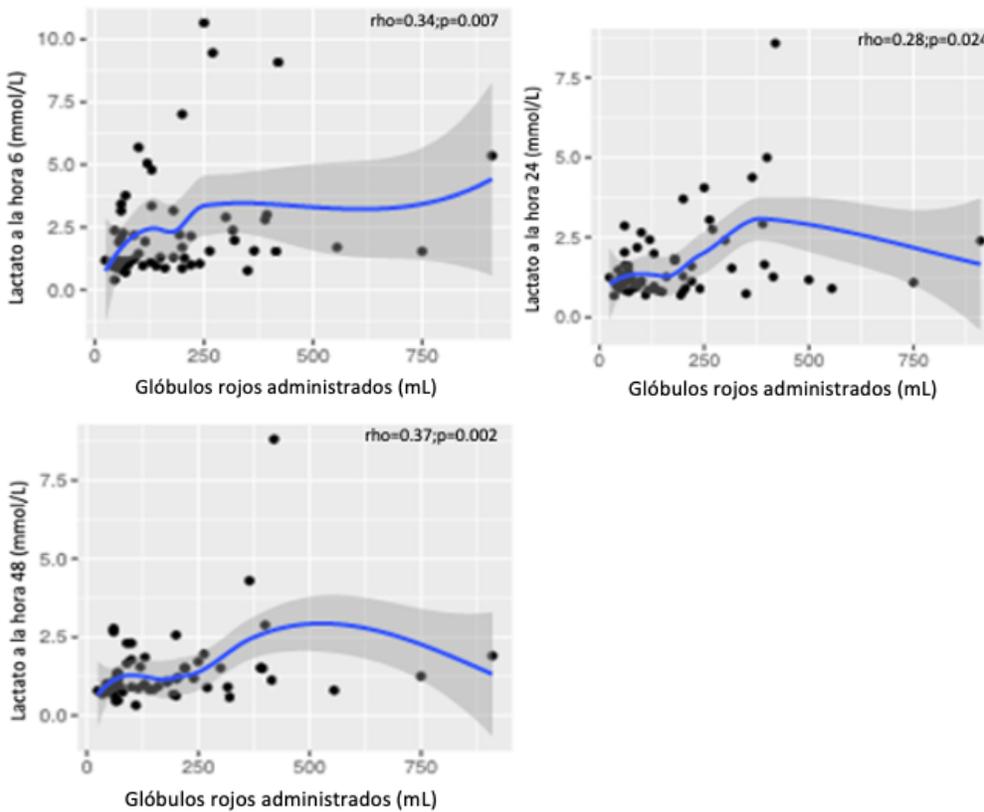
**Figura 4.** Relación entre nivel de lactato sérico en los tiempos de evaluación y cantidad de líquidos administrados durante el acto quirúrgico (A). Relación entre nivel de lactato en el postoperatorio y cantidad de glóbulos rojos administrados (B).

A.





B.

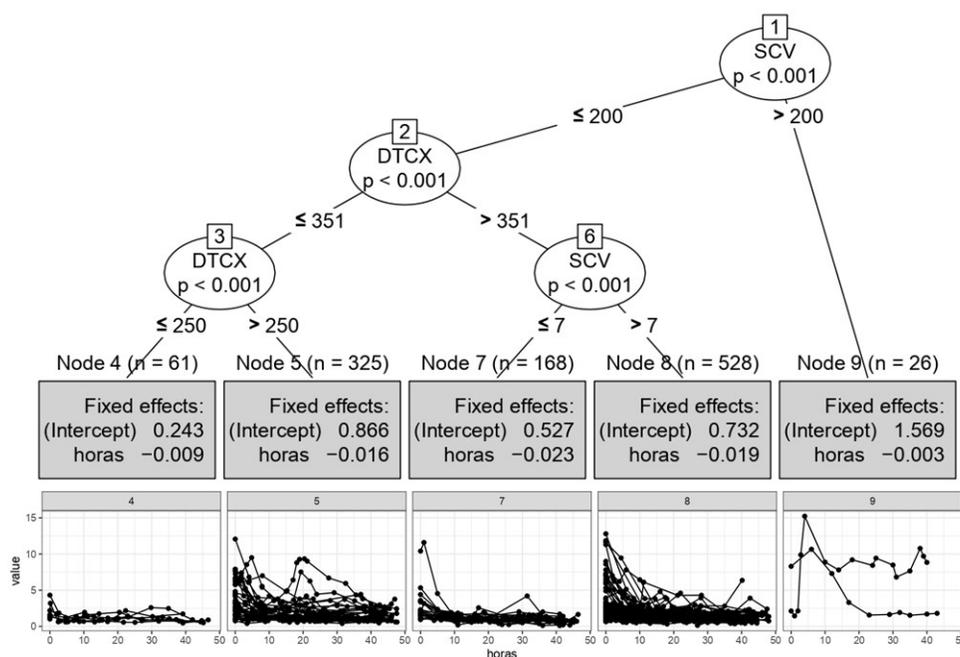


Los valores del lactato mostraron una correlación significativa con el score vasopresor-inotrópico después de la primera hora postoperatoria (T1  $r=0.39$ ;  $p<0.001$ ; T2  $r=0.45$ ;  $p<0.01$ ; T3  $r=0.48$ ;  $p<0.01$ ).

De igual manera, se encontró que para una duración total de tiempo quirúrgico mayor de 350 minutos, tener un score vasopresor-inotrópico mayor a 7 se relaciona con niveles elevados

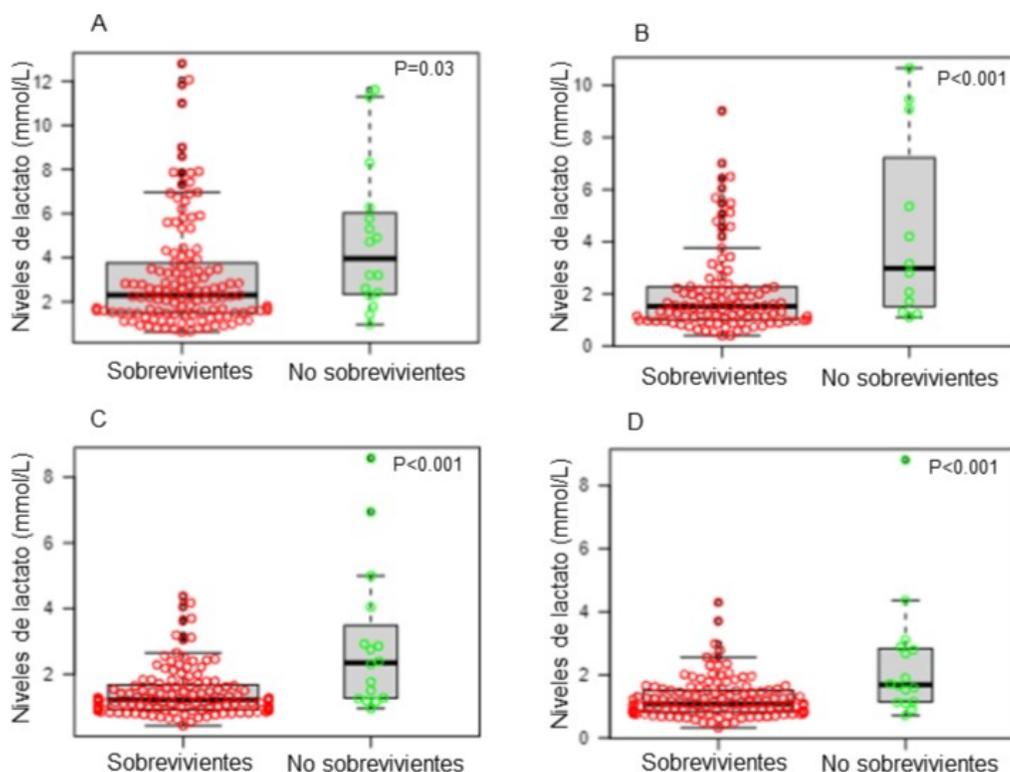
de lactato y peores desenlaces ( $p < 0.001$ ) (**Figura 5**). De la misma manera los valores más altos de lactato y la falta de un buen aclaramiento se relacionaron con la presencia de onda *tardus et parvus* en el doppler hepático y complicaciones del injerto, como disfunción primaria ( $p < 0.001$ ) y trombosis arterial ( $p < 0.001$ ) y la presencia de complicaciones neurológicas ( $p = 0.04$ ). La presencia de complicaciones quirúrgicas e infección postoperatoria se relacionó también con mayores niveles de lactato en el T2 ( $p < 0.001$ ).

**Figura 5.** Relación entre el score vasopresor, la duración total de la cirugía y los niveles de lactato. (SCV – score vasopresor, DTCX – duración total de la cirugía).



En todos los tiempos, los valores más altos del lactato fueron registrados en los pacientes con diagnóstico pretrasplante de cirrosis hepática aguda (media  $5.18 \pm 2$ ) y neoplasias malignas (media  $7.06 \pm 3.1$ ) ( $p = 0.01$ ). Los mayores niveles de lactato se correlacionaron directamente con los pacientes que no sobrevivieron a los 90 días del postoperatorio (**figura 6**) en todos los tiempos de evaluación.

**Figura 6.** Niveles de lactato en los pacientes que no sobrevivieron al día 90 el postoperatorio inmediato en (A) la primera hora de ingreso, (B) entre la hora 1 y 6 de ingreso, (C) entre las 6 y 24 horas de ingreso y (D) entre las 24 y 48 horas de ingreso.



## 9. DISCUSIÓN

Una falta de aclaramiento de lactato se asocia a complicaciones quirúrgicas, disfunción del injerto y mortalidad en niños en periodo de postrasplante hepático inmediato. En los pacientes que fallecen en seguimiento a los 90 días se observó en esta investigación menor tasa de aclaramiento de lactato. Un punto de corte de lactato de 3 mmol/L al ingreso una sensibilidad de 80% y especificidad de 65% para mortalidad (AUC 0.72; IC 0,63-0,81;  $p=0.01$ ) y en las primeras 6 horas un valor por encima de 1,78 mmol/L predice mortalidad con una sensibilidad de 75% y especificidad de 60% (AUC 0,69; IC 0,54-0,83;  $p=0.02$ ).

Esta es la primera experiencia reportada de aclaramiento de lactato y su asociación con desenlaces en niños en postoperatorio de trasplante hepático al conocimiento de los autores.

En adultos, *Kim y cols.*, establecieron un punto de corte de aclaramiento de 25,8% a las 6 horas para la detección de rechazo de aloinjerto con una sensibilidad de 76% y especificidad de 77% (AUC 0.82;  $p < 0.001$ ) (43). *Wu y cols.*, establecieron el punto de corte de aclaramiento de 24,8% a las 6 horas para la detección de mayor mortalidad intrahospitalaria y respuesta pobre del aloinjerto con una sensibilidad de 95% y especificidad de 88% (AUC  $0.961 \pm 0.01$ ;  $p < 0.001$ ) (44). *Perilli y cols.* definieron como inadecuada función del injerto como un aclaramiento del lactato menor del 20% en las primeras 6 horas desde la reperusión intraoperatoria del órgano. Encontraron que esta se relacionó con mayor estancia en la unidad de cuidado intensivo (13,5 RIQ 11-18 vs 6 RIQ 4-14,5 días;  $p = 0.007$ ) (45). En el análisis ROC, encontraron que un punto de corte de aclaramiento del 59,7% tenía una sensibilidad del 90% y una especificidad del 38,3% (AUC 0.83;  $p = 0.01$ ) con un valor predictivo negativo de 97,3% para inadecuada función del injerto (45). *Al-Freah y cols.* crearon un modelo de predicción de disfunción del injerto a las 2 semanas postrasplante utilizando parámetros de laboratorio y encontraron que el lactato en el primer día del trasplante significativamente se encontraba más elevado en aquellos quienes fallaban a las 2 semanas (1,3 vs 3,2;  $p < 0.001$ ) (46).

Los niveles más elevados del lactato en se correlacionaron directamente con la duración total de la cirugía principalmente en las primeras 24 horas y el tiempo de isquemia fría y la duración de fase anhepática tuvo una correlación leve con todos los tiempos de medición. Además, se encontró una relación inversa con los líquidos administrados en cirugía y las transfusiones de glóbulos rojos y plasma. En oposición a lo encontrado por *Wu y cols.* donde los tiempos quirúrgicos o líquidos administrados en la cirugía tuvieron relación con la función del injerto (44). Acorde a esto, en la cohorte de *Perilli y cols.* no hubo relación entre las transfusiones de algún hemoderivado con la inadecuada función del injerto (45).

Después de la primera hora de postoperatorio, el score vasopresor se correlacionó directamente con los niveles de lactato. Este hallazgo está en relación con la gravedad clínica del paciente y que explicaría la función inapropiada para el aclaramiento del lactato. *Perilli y cols.* encontraron que los pacientes con pobre función del injerto presentaron hipotensión prolongada (45), lo cual probablemente también refiere a mayor requerimiento de soporte vasopresor.

La mortalidad global en nuestro estudio fue de 8,3% con mayor tasa en los pacientes que recibieron injerto de donante cadavérico (15,7%) vs donante vivo (5,6%). *Lu y cols.*, realizaron una cohorte pediátrica en donde la mortalidad fue de 8,4% en los primeros 6 meses del postoperatorio, todos de injerto donante vivo (47). Como posibles factores de riesgo encontraron; el puntaje PELD (enfermedad hepática en etapa terminal), la tasa de neutrófilos/linfocitos, la tasa de peso injerto/receptor (GRWR), el requerimiento de noradrenalina intraoperatoria, el tiempo de cirugía, la pérdida de sangre y los niveles de hemoglobina postoperatoria. En nuestro estudio el tiempo de cirugía, tuvo correlación inversa con el aclaramiento de lactato y de manera indirecta con la mortalidad a los 90 días postoperatorios. Por otro lado, *Kim y cols.* en un grupo de adultos trasplantados encontraron que el lactato de ingreso era un predictor robusto de mortalidad intrahospitalaria y en los primeros 30 días (48).

Los valores más altos registrados de lactato los tuvieron los pacientes con el diagnóstico de necrosis hepática aguda y neoplasia malignas como patología causante de trasplante. Sin embargo, la principal etiología causal de trasplante hepático fue la atresia de vías biliares en un 82%. Datos que difieren de los pacientes incluidos por *Acuña y cols.* en Chile, una población no tan distante de la nuestra, en donde la atresia de vías biliares causó el 50% de los trasplantes y el 25% la falla hepática aguda fulminante (49).

Consideramos que existen varias limitaciones en nuestro estudio. Los resultados son derivados de la experiencia de un único centro hospitalario. No evaluamos si los desenlaces inadecuados eran similares en diferentes momentos de la experiencia del centro. La ausencia de algunos datos incluyendo los reportes de los niveles de lactato en los primeros años de estudio, ya que no se contaba con registro electrónico y lo que no permitió la inclusión de la mayoría de estos en el análisis. La no disponibilidad de otros métodos de comparación de la función del injerto con el aclaramiento del lactato. De igual manera, este estudio no provee la información para asumir que un aclaramiento del lactato inadecuado suponga la necesidad de una nueva intervención quirúrgica, y es material de estudios futuros. De igual manera, se desconoce si el lactato exógeno proveniente de las transfusiones de hemoderivados, principalmente glóbulos rojos, pudiese haber tenido algún impacto sobre los niveles de lactato que fueron significativamente mayores en este grupo. Las complicaciones al inicio de

la curva de aprendizaje de los cirujanos de trasplantes y la no realización en horarios específicos del doppler intrahepático de control para evaluar los índices de resistencia y la onda *parvus et tardus*, probablemente por la disponibilidad del agendamiento por parte del servicio de radiología. Se necesitan mas estudios preferiblemente prospectivos para confirmar y determinar la asociación del aclaramiento del lactato en niños llevados a trasplante hepático y sus desenlaces clínicos.

## 10. CONCLUSIONES

Este estudio muestra que los niveles del lactato en las primeras 48 horas posteriores al trasplante hepático y su porcentaje de aclaramiento podrían ser una herramienta para la predecir desenlaces clínicos y función del injerto. Un aclaramiento del lactato <20% en las primeras 6 horas permitiría alertar al clínico para el diagnóstico temprano sobre el inadecuado curso clínico del paciente postrasplante hepático. El porcentaje de aclaramiento permite también un seguimiento objetivo sobre la función del injerto en aquellos pacientes que por su etiología de base se espera que presenten niveles más elevados de lactato sobre las primeras 48 horas como son los pacientes con necrosis hepática aguda y neoplasias malignas. Estudios futuros son necesarios para evaluar si el aclaramiento del lactato podría predecir también el requerimiento de nuevas intervenciones médicas o quirúrgicas y la función del injerto posterior a estas.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Rosa G De, Matesanz R. El trasplante hepático e intestinal en la población pediátrica. *An Pediatr*. 2015;83(6):441.e1-441.e8.
2. Rawal N, Yazigi N. Pediatric Liver Transplantation. *Pediatr Clin N Am*. 2017;64(3):677–84.
3. Pinto RB, Reis A, da Silveira T. Cirrhosis in children and adolescents : An

- overview. *World J Hepatol.* 2015;7(3):392–405.
4. Jeppesen JB, Mortensen C, Bendtsen F, Møller S. Lactate metabolism in chronic liver disease. 2013;73(4):293-9.
  5. Ijtsma AJC, van der Hilst CS, de Boer MT, de Jong KP, Peeters PMJG, Porte RJ, et al. The clinical relevance of the anhepatic phase during liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15(9):1050-5..
  6. Cuenca AG, Kim HB, Vakili K. Pediatric liver transplantation. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(4):217–23.
  7. Varela-fascinetto G, Dávila-pérez R, Hernández-plata A, Castañeda-martínez P, Fuentes-garcía V, Nieto-zermeño J. Trasplante hepático en niños. *Rev Investig Clínica.* 2005;57(2):273-82..
  8. Cho CW, Lee S, Kim JM, Lee S. Independent Factors Predicting Postoperative 30-Day Mortality in 101 Infants Following Liver Transplantation. 2017;22:631–7.
  9. Jara P, Hierro L. Trasplante hepático infantil. Resultados a largo plazo. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(5):398–410.
  10. Szymczak M, Kalici P, Kowalewski G, Broniszczak D, Markiewicz-kijewska M, Ismail H, et al. Acute liver failure in children — Is living donor liver transplantation justified ? *PLOS ONE.* 2018;13(2):e0193327.
  11. Mohan N, Karkra S, Rastogi A, Dhaliwal M, Ragunathan V, Goyal D, et al. Outcome of 200 Pediatric Living Donor Liver Transplantations in India. *Indian Pediatr.* 2017;54(11):913–8.
  12. Hackl C, Schlitt HJ, Melter M, Knoppke B, Loss M, Hackl C, et al. Current developments in pediatric liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015;7(11):1509–20.
  13. Kasahara M, Sakamoto S, Fukuda A. Pediatric living-donor liver transplantation. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(4):224–32.
  14. Fernández CD, Arance MG, Vega A, Remacha EF. Trasplante hepático pediátrico :

indicaciones , técnicas quirúrgicas , complicaciones y tratamiento. *An Pediatr* . 2004;60(1):42–55.

15. Parrilla P, Ramírez P, Bueno F, Robles R, Rodríguez J, Luján J, et al. Complicaciones de la cirugía del trasplante hepático. *Cir Esp*. 2001;69(3):259–96.
16. Jara P. *Trasplante hepático en niños*. Madrid, España; 2006. 600 p.
17. Horvat N, Marcelino A, Horvat J, Yamanari T, Matista J, Panizza P, et al. Pediatric Liver Transplant : Techniques and Complications. *Radiographics*. 2017;37(6):1612–31.
18. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonino D, Gridelli B, Spada M, et al. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009;15(6):648–74.
19. Acuña C, Zuleta R, Dalmazzo R, Valverde C, Uribe M, Alba A, et al. Pediatric Liver Transplantation Experience and Outcome in Chile. *Transplant Proc*. 2013;45(10):3724–5.
20. Di Giorgio A, Sonzogni A, Picciché A, Alessio G, Bonanomi E, Colledan M, et al. Successful management of acute liver failure in Italian children: A 16-year experience at a referral centre for paediatric liver transplantation. *Dig Liver Dis*. 2017;49(10):1139-45.
21. Feier F, Antunes E, Agostino DD, Jarufe N, Jarufe N, Patillo JC, et al. Pediatric liver transplantation in Latin America : Where do we stand? *Pediatr Transplant*. 2016;20(3):408–16.
22. Instituto Nacional de Salud. Informe ejecutivo preliminar Red Nacional de Donación y Trasplantes - Información de trasplante de órganos 2017. 2017.
23. Santos O, Londoño M, Marín J, Muñoz O, Mena A, Guzmán C, et al. Experiencia de trasplante hepático en Latinoamérica : en un centro médico en Colombia. *Colomb Med*. 2015;46(1):8–13.
24. Uribe PT, Osorio G, Quevedo E, Castañeda J, Isaza SM, Pérez J, et al. Descripción del rechazo celular en pacientes con trasplante hepático en el hospital Pablo Tobón

- Uribe ( HPTU ) en el periodo 2005-2010. *Rev Col Gastroenterol*. 2013;28(2):109–13.
25. Jipa L, Tomescu D, Droc G. The interrelation between arterial lactate levels and postoperative outcome following liver transplantation. *Rom J Anaesth Int Care*. 2014;21(2):106–12.
  26. Barshes NR, Lee TC, Udell IW, Mahoney CAO, Karpen SJ, Carter BA, et al. The Pediatric End-Stage Liver Disease ( PELD ) Model as a Predictor of Survival Benefit and Posttransplant Survival in Pediatric Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl*. 2006;12(3):475–80.
  27. Yi Y, Seon Y, Jin D, Yoo Y, Gyun S, Ok S. Pretransplant mortality predictors in living and deceased donor liver transplantation. *J Chinese Med Assoc*. 2014;77(1):16–20.
  28. Rosenstein PG, Tennent-brown BS, Hughes D. Clinical use of plasma lactate concentration . Part 1 : Physiology , pathophysiology , and measurement. *J Vet Emerg Crit Care*. 2018;28(2):85–105.
  29. Bakker J, Nijsten MWN, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):12.
  30. Jansen T, van Bommerl J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: A systematic health technology assessment. *Crit Care Med*. 2009;37(10):2827–39.
  31. Standage S, Wong H. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(1):71–9.
  32. Murphy N, Kodakat S, Wendon J, Jooste C, Muiesan P, Rela M, et al. Liver and intestinal lactate metabolism in patients with acute hepatic failure undergoing liver transplantation. *Crit Care Med*. 2001;29(11):2111–8.
  33. Wu J, Wu R, Chen J, Ou-yang B, Chen M, Guan X. Early lactate clearance as a reliable predictor of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2011;10(6):587–92.
  34. Orii R, Sugawara Y, Hayashida M, Yamada Y, Kubota K, Takayama T, et al. Perioperative blood lactate levels in recipients of living-related liver transplantation.

Transplantation. 2000;69(10):2124–7.

35. Texeria de Freitas A, Nascimento de Matos D, Tosato J, Uili J. Effectos of cold ischemia time on hepatic allograft function. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2017;30(4):239–43.
36. Halazun KJ, Aldouri A, Willis S, Ahmad N. Warm Ischemia in Transplantation: Search for a Consensus Definition. *Transplant Proc.* 2007;39(5):1329-31.
37. Nishimura A, Hakamada K, Narumi S, Totsuka E, Toyoki Y, Ishizawa Y, et al. Intraoperative Blood Lactate Level as an Early Predictor of Initial Graft Function in Human Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(8):2246-8.
38. Kim D, Lee J, Jung Y, Song S, Lee J, Hoon H, et al. Clinical significance of lactate clearance for the development of early allograft dysfunction and short-term prognosis in deceased donor liver transplantation. *Clin Transpl.* 2017;31(12):1–15.
39. Masyuk M, Wernly B, Lichtenauer M, Franz M, Kabisch B, Muessig JM, et al. Prognostic relevance of serum lactate kinetics in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2018;45(1):55–61.
40. Freitas ACT de, Matos D de MN de, Milsted JAT, Coelho JCU. Effects of cold ischemia time on hepatic allograft function. *ABCD, arq bras cir dig.* 2017;30(4):239-243. doi:10.1590/0102-6720201700040003.
41. IJtsma AJC, van der Hilst CS, de Boer MT, et al. The clinical relevance of the anhepatic phase during liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15(9):1050-1055. doi:10.1002/lt.21791
42. Fokkema M, Smits N, Zeileis A, Hothorn T, Kelderman H. Detecting treatment-subgroup interactions in clustered data with generalized linear mixed-effects model trees. *Behav Res.* 2018;50(5):2016-2034. doi:10.3758/s13428-017-0971-x
43. Kim DG, Lee JY, Jung YB, et al. Clinical significance of lactate clearance for the development of early allograft dysfunction and short-term prognosis in deceased donor liver transplantation. *Clin Transplant.* 2017;31(12):e13136. doi:10.1111/ctr.13136

44. Wu J-F, Wu R-Y, Chen J, Ou-Yang B, Chen M-Y, Guan X-D. Early lactate clearance as a reliable predictor of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2011;10(6):587-592. doi:10.1016/S1499-3872(11)60100-8
45. Perilli V, Aceto P, Sacco T, et al. Usefulness of postreperfusion lactate clearance for predicting early graft recovery in liver transplant patients: a single center study. *Minerva Anestesiol*. 2018;84(10). doi:10.23736/S0375-9393.18.12285-1
46. Al-Freah MAB, McPhail MJW, Dionigi E, et al. Improving the Diagnostic Criteria for Primary Liver Graft Nonfunction in Adults Utilizing Standard and Transportable Laboratory Parameters: An Outcome-Based Analysis. *Am J Transplant*. 2017;17(5):1255-1266. doi:10.1111/ajt.14230
47. Lu Y-G, Pan Z-Y, Zhang S, et al. Living Donor Liver Transplantation in Children: Perioperative Risk Factors and a Nomogram for Prediction of Survival. *Transplantation*. 2020;104(8):1619-1626. doi:10.1097/TP.0000000000003056
48. Kim S, Zerillo J, Tabrizian P, et al. Postoperative Meld-Lactate and Isolated Lactate Values As Outcome Predictors Following Orthotopic Liver Transplantation. *Shock*. 2017;48(1):36-42. doi:10.1097/SHK.0000000000000835
49. Acuña C, Zuleta R, Dalmazzo R, et al. Pediatric Liver Transplantation Experience and Outcome in Chile. *Transplantation Proceedings*. 2013;45(10):3724-3725. doi:10.1016/j.transproceed.2013.08.090