



Protocolo de investigación

Autores

Carolina Forero Carreño

Alejandra Marcela Contreras Torres

Trabajo presentado como requisito para optar por el título de  
Especialista en Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2020

Factores asociados a deterioro de la función renal postrasplante hepático, Fundación  
Cardioinfantil 2005 - 2018

Autores

Carolina Forero Carreño  
Alejandra Marcela Contreras Torres

Tutores

Dr. Edgar Camilo Barrera Garavito- Medicina Interna  
Daniel Alejandro Buitrago Medina- Magíster en Salud Pública

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario  
Especialización en Medicina interna

Bogotá, Colombia  
2020

## **Identificación del proyecto**

Institución académica: Universidad Nuestra Señora del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Factores asociados a deterioro de la función renal postrasplante hepático, Fundación Cardioinfantil 2005 – 2018

Institución participante: Fundación Cardioinfantil- Instituto de Cardiología

Tipo de investigación: Estudio observacional de una cohorte histórica.

Investigadores principales: Carolina Forero Carreño, Alejandra Marcela Contreras Torres

Asesor clínico o temático: Dr. Edgar Camilo Barrera Garavito - Medicina Interna

Asesor metodológico: Daniel Alejandro Buitrago Medina- Epidemiólogo, Magister en Salud Pública

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

Dr. Josue Moreno Moreno

## Contenido

<b>Resumen</b>	<b>6</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>7</b>
<b>1.1 Problema de estudio o planteamiento de problema</b>	<b>7</b>
<b>1.2 Justificación</b>	<b>10</b>
<b>2. Marco Teórico</b>	<b>10</b>
<b>3. Pregunta de investigación</b>	<b>17</b>
<b>4. Objetivos</b>	<b>17</b>
<b>4.1 Objetivo general</b>	<b>17</b>
<b>4.2 Objetivos específicos</b>	<b>17</b>
<b>5. Formulación de hipótesis</b>	<b>18</b>
<b>6. Metodología</b>	<b>18</b>
<b>6.1 Tipo y diseño de estudio</b>	<b>18</b>
<b>6.2 Población</b>	<b>18</b>
<b>6.3 Muestra</b>	<b>19</b>
<b>6.4 Criterios de inclusión y exclusión</b>	<b>19</b>
<b>6.4.1 Criterios de inclusión</b>	<b>19</b>
<b>6.4.2 Criterios de exclusión</b>	<b>19</b>
<b>6.5 Definición y operacionalización de variables</b>	<b>19</b>
<b>6.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos</b>	<b>31</b>
<b>6.7 Plan de procesamiento de análisis de datos (procesamiento y análisis)</b>	<b>31</b>
<b>7. Aspectos éticos</b>	<b>32</b>
<b>8. Administración del proyecto</b>	<b>32</b>
<b>8.1 Cronograma</b>	<b>32</b>
<b>8.2 Presupuesto</b>	<b>33</b>
<b>9. Análisis de resultados</b>	<b>34</b>
<b>10. Discusión</b>	<b>45</b>
<b>11. Alcance y limitaciones de la investigación</b>	<b>48</b>
<b>12. Referencias</b>	<b>48</b>

## **Título**

Factores asociados a deterioro de la función renal postrasplante hepático, Fundación Cardioinfantil 2005 - 2018

## **Resumen**

**Introducción:** La enfermedad hepática es una causa común de mortalidad en adultos y el trasplante es una alternativa de tratamiento que mejora supervivencia y calidad de vida. Sin embargo, a largo plazo pueden presentarse complicaciones como la enfermedad renal crónica que constituyen morbimortalidad y de modificarse tempranamente se podría prevenir la aparición de complicaciones renales.

**Métodos:** Cohorte histórica.

**Resultados:** Se incluyeron 421 pacientes, encontrándose tasa de filtración glomerular menor a 60 mil/min/1.73 m<sup>2</sup> hasta los 13 años postrasplante. El antecedente de diabetes e hipertensión arterial y la injuria renal aguda en el postrasplante constituyen los principales factores asociados al ascenso de creatinina en el tiempo. La descompensación ascítico edematosa también muestra una relación de menor magnitud. No se encontró relación con el uso de anticalcineurínicos, infección por hepatitis C ni otras características perioperatorias ni paraclínicas.

**Discusión:** La prevalencia, así como el momento de ascenso de la creatinina de esta cohorte es inferior a la reportada en la literatura en los pacientes con trasplante hepático, lo que sugiere que las intervenciones tempranas de ajuste farmacológico y control de comorbilidades se traduce en un aparente menor deterioro de la función renal de estos pacientes.

**Conclusión:** El deterioro de la función renal está relacionado con antecedentes como hipertensión arterial, diabetes, ascitis y lesión renal aguda en postrasplante. No se mostró relación con anticalcineurínicos sugiriendo que el protocolo institucional con ajustes tempranos de inmunosupresión retrasan el ascenso de la creatinina y el desarrollo de enfermedad renal crónica.

**Palabras clave:** Trasplante de hígado, enfermedad renal crónica, tasa de filtración glomerular, inhibidores de la calcineurina, diabetes, hipertensión arterial, hepatitis C.

## 1. Introducción

### *1.1 Problema de estudio o planteamiento de problema*

La enfermedad hepática es la decimosegunda causa más común en mortalidad en adultos en los Estados Unidos de América (1), resultando en 44.000 muertes anuales secundarias a cirrosis en este país y 2 millones en el mundo (1,2). El trasplante hepático ortotópico se define como la colocación de un nuevo hígado en la localización de aquel que fue explantado (1), aparece como una alternativa de tratamiento exitosa en cuanto a supervivencia y calidad de vida para estos pacientes (1). Su indicación es la enfermedad hepática aguda severa o crónica avanzada que ha alcanzado los límites de la terapia médica óptima (1).

Según los datos más recientes proporcionados por el Registro Científico de Recipientes de Trasplante / Red de Abastecimiento de Órganos y Trasplantes (OPTN) en los Estados Unidos de América, en 2018 se realizaron 8250 trasplantes de hígado en adultos en ese país (3,4). Para Colombia por otro lado, se deben tener en cuenta los datos reportados por el Instituto Nacional de Salud en su Informe semestral de la red de Donación y Trasplantes en Colombia (5), donde se reportó que solo para el 2019 se realizó de 252 trasplantes de hígado (6). De estos, la Unidad de Trasplantes de la Fundación Cardioinfantil realizó 46 del total de los trasplantes en Colombia con donante cadavérico y 39 de donante vivo (6), siendo la institución que más trasplantes de hígado realizó en Colombia el 2019 (5-7), con una sobrevida de hasta 90% a los 3 años (7). Desde la creación del programa en la Fundación CardioInfantil en 2005 hasta el 2018 se han realizado 464 trasplantes hepáticos (7).

Una de las complicaciones que se pueden presentar post trasplante hepático ortotópico es el deterioro de la función renal con una instauración aguda o crónica, pudiendo comprometer la supervivencia dentro de los primeros 5 años postrasplante (8). Aunque la función renal suele recuperarse dentro de las primeras 4 semanas postrasplante en la mayoría de los pacientes, algunos pueden desarrollar enfermedad renal crónica (9).

Según las guías KDIGO del 2012, la enfermedad renal crónica se define como la presencia durante al menos tres meses de: alteración funcional descrita como una tasa de filtración glomerular estimada inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o una alteración ya instaurada en la arquitectura del riñón (10).

Hasta el momento, se ha visto que la tasa de filtración glomerular a un año postrasplante parece ser un buen predictor a 3 años de la función renal (9), asociándose con morbilidad, especialmente en aquellos que requieren terapia de reemplazo renal (9).

La incidencia verdadera de insuficiencia renal crónica posterior a trasplante hepático ortotópico es alrededor de 14% a 36 meses postrasplante (8). En un estudio longitudinal realizado en los Estados Unidos con receptores de trasplante hepático ortotópico, se estimó la tasa de insuficiencia renal crónica definida como una tasa de filtración glomerular menor a 29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal en 8% a un año, 13,9% a 3 años y 25% a 10 años (11). En otro estudio se analizó la prevalencia de falla renal crónica de acuerdo al estadio en seguimiento a 5.6 años, encontrándose 0,9% para estadio 5, 3,9% para estadio 4, 41,3% para estadio 3 y 44,8% para estadio 2 (12). En general 71% de los pacientes a los 5 años postrasplante presentan una tasa de filtración glomerular menor a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (12). La disminución más marcada en la tasa de filtración glomerular se encuentra en los primeros 6 meses pos trasplante (9,11,12).

Múltiples factores contribuyen al desarrollo de falla renal crónica postrasplante hepático (13). Se ha visto que existe una relación directa entre la insuficiencia renal aguda en el post operatorio inmediato y el desarrollo futuro de enfermedad renal crónica (9). Las variables pretrasplante más importantes son la disfunción renal previa y síndrome hepatorenal, ya que son pacientes con una menor capacidad de recuperar su función renal previa posterior a una lesión (12). Se conoce que un 49,2% de los pacientes antes del trasplante tienen una función renal en estadios 2 y 4, con tasas de filtración glomerular entre 60 y 29 ml/min/m<sup>2</sup> (12).

Otro factor determinante para el desarrollo de enfermedad renal crónica es la injuria renal postrasplante, la cual se define como una disminución del 50% de la tasa de filtración glomerular o la necesidad de diálisis en la hospitalización inicial (14). Se ha documentado que la falla renal aguda perioperatoria se presentó en un 7,6% de los pacientes y se asoció con un doble de riesgo de desarrollar ERC (RR 2,13, 95% IC 1,99-2,27) (11). Otros factores de riesgo que se han reportado en relación a la falla renal aguda postrasplante es el volumen de sangre transfundida y la duración de la cirugía (15). Existe una diferencia de riesgo para la sobrevida de los pacientes llevados a trasplante, se ha identificado que por cada disminución de 10 ml/min en la tasa de filtración glomerular hay un HR 1.32 (1,23-1,42) para un tiempo de seguimiento de 5 años (16).

Variables demográficas y comorbilidades están implicadas en la patogenia de la insuficiencia renal crónica, incluyendo la edad, el sexo femenino, la diabetes preexistente, la hipertensión arterial, la hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia (12). Las mujeres por su parte tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica con un OR de 7,84, 95% IC 2,04-30,08 (17) y también existe una relación proporcional de riesgo con el incremento en la edad (14). La hipertensión arterial y la diabetes se encuentran frecuentemente en pacientes candidatos a trasplante hepático que posteriormente desarrollan enfermedad renal crónica (15). En un estudio de cohorte se identificó que 6,52% tenían hipertensión arterial previo al trasplante y 10,87% tenían diabetes mellitus (17), mostrando una diferencia en sobrevida a 5 años en los pacientes con y sin diabetes e hipertensión

arterial HR 1,76(0,87-3,57) y HR 0,8 (0,37-1,73) respectivamente (16).

Por otra parte, la infección por el virus de la hepatitis C también constituye un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica postrasplante (12), esta es la causa de aproximadamente 41% de los trasplantes hepáticos secundarios a cirrosis (12,14). La diferencia entre dos curvas de supervivencia entre los pacientes llevados a trasplante con y sin hepatitis C está dado por un HR 1,56 (0,77-3,16) para un tiempo de seguimiento de 5 años (16). El compromiso renal se da por el depósito de complejos inmunes en la membrana del glomérulo (14,16). Se ha documentado que 80% de estos pacientes ya presentan depósito de estos complejos a pesar de tener la creatinina dentro de límites normales (12). Aproximadamente un 21,4% de los pacientes llevados a trasplante hepático tienen anticuerpos positivos para virus de hepatitis C con un riesgo relativo de desarrollar enfermedad renal crónica de 1,15 (95% IC 1,08-1,26) (11).

La contribución más importante en la lesión renal postrasplante la da el uso de los inhibidores de la calcineurina (12,14,18), entre ellos encontramos la ciclosporina y el tacrolimus (12,14,18). Desde su introducción alrededor de los años 80 han mejorado la sobrevida de los receptores de órganos sólidos (10,18). Por ejemplo, el tacrolimus ha mejorado la supervivencia postrasplante hepático al 90% a 1 año (18). La alteración de la función renal secundaria a este tipo de inmunosupresión se observa en los primeros 6 meses postrasplante, sin embargo su efecto tóxico depende del tiempo de su uso y puede ser reversible con su suspensión (14,18). Una exposición aguda puede causar vasoconstricción reversible de las arteriolas aferentes y eferentes causando azotemia (14,18). Sin embargo, una exposición más prolongada puede resultar en una nefropatía crónica caracterizada por disminución lenta de la tasa de filtración glomerular, proteinuria no significativa, con fibrosis intersticial progresiva, aterosclerosis, glomeruloesclerosis y atrofia tubular, cambios que son irreversibles (14). Se cree que estos cambios están influenciados por aumento en el estrés oxidativo, la producción de citocinas fibrogénicas como el factor transformante beta (TGF- $\beta$ 1) activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el desarrollo de microangiopatía trombótica (14,18). Se conoce que el riesgo reportado de desarrollo de enfermedad renal crónica es mayor para ciclosporina que para tacrolimus (RR 1,25, 95% IC 1,17-1,30 vs. 1,00 respectivamente) (11).

En pacientes con insuficiencia renal crónica ya establecida se ha visto que el uso de sirolimus o micofenolato para disminuir la exposición a inhibidores de la calcineurina puede mejorar la función renal incluso en un 89%, no obstante, con variados grados de rechazo al injerto (18).

El paciente con enfermedad renal terminal debe evaluarse para trasplante renal dado que la mortalidad es alta en pacientes trasplantados hepáticos en hemodiálisis (12). Se ha documentado que la mortalidad disminuye en un 50% con trasplante combinado renal- hepático comparado con aquellos que permanecen en hemodiálisis (12), aunque existe un aumento transitorio de la

mortalidad posterior al trasplante renal, el riesgo relativo disminuye en 0.56 a los 5 años post trasplante renal comparado con aquellos que permanecen en hemodiálisis (12).

Por lo tanto, existe una complicación prevalente con morbi- mortalidad asociada al postrasplante como lo es el deterioro de la función renal. Por lo anterior es necesario conocer ¿Cuáles son los principales factores de riesgo asociados al deterioro de la función renal en pacientes postrasplante hepático, a un mínimo de 3 meses de seguimiento del trasplante, de los pacientes atendidos en la Fundación Cardioinfantil durante 2005-2018?.

## ***1.2 Justificación***

Teniendo en cuenta que la Fundación Cardioinfantil es centro de referencia para trasplante hepático a nivel nacional e internacional, es importante determinar las intervenciones dirigidas tanto a prevenir y tratar el deterioro de la función renal como posible complicación post procedimiento. Al valorar las variables sociodemográficas y clínicas con el deterioro de la función renal por medio de curvas de ajuste se puede determinar una diferencia cualitativa en el tiempo y puede tener impacto en la creación de protocolos para prevenir la aparición y/ progresión de esta complicación. Un ejemplo son los protocolos de retardo en el inicio de inhibidores de la calcineurina asociado a manejo de comorbilidades.

## **2. Marco Teórico**

### **Trasplante hepático**

El trasplante hepático ortotópico se define como la colocación de un nuevo hígado en la localización de aquel que fue explantado (1), aparece como una alternativa de tratamiento exitosa en cuanto a supervivencia y calidad de vida para estos pacientes (1). Su indicación es la enfermedad hepática aguda severa o crónica avanzada que ha alcanzado los límites de la terapia médica óptima .

La enfermedad hepática es la decimosegunda causa más común en mortalidad en adultos en los Estados Unidos de América (1), resultando en 44.000 muertes anuales secundarias a cirrosis en este país y 2 millones en el mundo (1,2). El trasplante hepático ortotópico se define como la colocación de un nuevo hígado en la localización de aquel que fue explantado (1), representa una alternativa de tratamiento exitosa en cuanto a supervivencia y calidad de vida para estos pacientes (1). El procedimiento puede realizarse con donante cadavérico o en otros casos es posible realizar un trasplante parcial del lóbulo derecho en adultos o del lóbulo izquierdo en pacientes pediátricos, dado su menor tamaño (8). La posibilidad de trasplante de donante vivo ha mejorado la mortalidad

secundaria a la espera de donante cadavérico ya que constituye otra fuente diferente del órgano (8).

### **Indicaciones**

La indicación para trasplante hepático es la enfermedad hepática aguda severa o crónica avanzada, a pesar de haber alcanzado los límites de la terapia médica óptima (8) . Por lo anterior, la cirrosis por sí sola no constituye una indicación de trasplante, sin embargo si lo es en su etapa avanzada, asociada a alta morbimortalidad y pobre pronóstico, tanto por sus complicaciones agudas como la ascitis, el sangrado gastrointestinal variceal crónico o refractario secundario a hipertensión portal, la encefalopatía, el hepatocarcinoma, o la disfunción sintética hepática; así como complicaciones crónicas como el síndrome hepatopulmonar o la hipertensión portopulmonar (8). También deben considerarse otras manifestaciones sistémicas de enfermedades como alteraciones metabólicas, entre ellas la hemocromatosis, la deficiencia de alfa 1 antitripsina, la amiloidosis familiar, las enfermedades del glicógeno y la enfermedad de Wilson (8).

El primer intento registrado en la historia de trasplante hepático se realizó en Los Estados Unidos de América, en la ciudad de Denver en el año de 1963 por el doctor Thomas Starzl en un niño de 3 años con atresia biliar que murió en el procedimiento secundario a hemorragia (9). Fue solo hasta 1967 cuando el doctor Starzl realizó el primer trasplante hepático exitoso a una niña de 19 meses con hepatocarcinoma (9). Para el caso de Colombia, el primer trasplante hepático se realizó en el Hospital San Vicente de Paul en 1979, en un paciente con enfermedad de Wilson (19).

Desde los inicios de esta práctica en la década de los 60, se documentó una baja tasa de supervivencia en el primer año, menor a 30%, lo cual solo evidenció cambios importantes hasta alrededor de 1979 con la inducción de la inmunosupresión con ciclosporina, en contraste a la previa utilizada con prednisolona, globulina antilinfocítica y azatioprina (9,11). Otro factor importante ha sido una mejor selección de candidatos y técnicas quirúrgicas con supervivencias cercanas a 70% para la década de los 80 (4).

### **Asignación del órgano**

La evaluación cuidadosa de la indicación de trasplante y la idoneidad del paciente para el trasplante son necesarios para equilibrar el beneficio anticipado del procedimiento en contraste con el riesgo previsto, en el contexto social de un recurso escaso (4) .

Históricamente, la asignación de órganos se realizó con base al tipo de sangre del paciente, su turno en la lista de espera y la ubicación física del paciente (ambulatorio, hospitalizado o en la unidad de cuidados intensivos [UCI]), asociado a discreción del concepto del equipo médico (4). Sin embargo, esto sin contemplar la gravedad de la enfermedad hepática o la mortalidad anticipada

sin trasplante, lo que generó preocupación sobre la equidad en términos de acceso a este recurso (4).

Es así como en 1998 se adopta el puntaje Child- Turcotte - Pugh como guía para la asignación de órganos. Esta se basa en la puntuación de 5 parámetros como son los niveles de bilirrubinas y albúmina séricas, el tiempo de protrombina y el grado de encefalopatía y ascitis, clasificandolo de acuerdo a la puntuación en grado A con 5-6 puntos, B con 7-9 y C con 10- 15 puntos (4). Tiene como limitación la gravedad de la encefalopatía hepática y la ascitis ya que tienen un componente subjetivo para su clasificación (4). La categorización que esto consiguió para la lista de trasplantes evidenció que las muertes en la lista de espera en ese momento no se correlacionan con el tiempo de permanecer en ella, por lo que se consideró que se requería una mayor optimización para la política de asignación de órganos (4).

En 2002, se adoptó el puntaje Modelo para enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) como alternativa al Child Pugh en cuanto a la asignación de órganos. Fue desarrollado y validado en la Clínica Mayo, donde se diseñó originalmente como una herramienta de pronóstico en pacientes cirróticos sometidos a derivación portosistémica intrahepática transyugular o TIPS por sus siglas en inglés (4). El puntaje MELD se basa en 3 parámetros que son completamente objetivos: nivel de bilirrubina total en suero, nivel de creatinina sérica e índice internacional normalizado (INR) (4). La ecuación que permite estimar el pronóstico es compleja y se escribe a continuación:

$$\text{MELD} = 6.43 + 10 \times [0.957 \times \ln(\text{creatinina}) + 0.378 \times \ln(\text{bilirrubina}) + 1.12 \times \ln(\text{INR})]$$

La adopción del puntaje MELD tuvo 3 beneficios principales en comparación con el puntaje Child Pugh, ya que se eliminaron las medidas subjetivas, aumentando así el acceso justo a los trasplantes (4,12). Permitió reconocer la importancia de la función renal en el modelo de predicción pues le otorgó una ventaja en la lista de trasplante a los pacientes que presentaban síndrome hepatorenal tipo 1, que tienen un nivel de creatinina sérica rápidamente creciente (4). Finalmente, el MELD permite una valoración más detallada del grado de enfermedad hepática y urgencia para el trasplante, dado que los componentes del puntaje MELD son variables continuas y los del puntaje Child Pugh son variables ordinales (4). Por ejemplo, en el Child Pugh, un paciente con INR de 3.8 no incrementa la prioridad en comparación con otro con INR de 2.1, mientras que el puntaje MELD es más alto para el paciente con el INR más alto (4).

La adopción del MELD demostró una correlación entre su valor y la prioridad o urgencia para trasplante, además de reducir el tiempo medio en la lista de espera, sin comprometer los resultados a un año de cualquiera de los pacientes o supervivencia del injerto (4,12).

### **Situación actual**

Mientras la demanda de órganos exceda el suministro disponible, situación actual y previsible a futuro, habrá un debate continuo sobre cómo minimizar aún más las inequidades y maximizar la eficiencia en la política de asignación de órganos (4,12).

Según los datos más recientes proporcionados por el Registro Científico de Recipientes de Trasplante / Red de Abastecimiento de Órganos y Trasplantes (OPTN) en los Estados Unidos de América, en 2018 se realizaron 8250 trasplantes de hígado en adultos en ese país (3). Para Colombia por otro lado, se deben tener en cuenta los datos reportados por el Instituto Nacional de Salud en su Informe semestral de la red de Donación y Trasplantes en Colombia (5), donde se reportó que solo para el 2019 se realizó de 252 trasplantes de hígado (6). El promedio de días en lista de espera fue de 136 días, con un mínimo de 1 día y máximo de 2.021 días (4,5), con una supervivencia de hasta 90% a los 3 años (7). De estos, la Unidad de Trasplantes de la Fundación Cardioinfantil realizó 46 del total de los trasplantes en Colombia con donante cadavérico y 39 de donante vivo, siendo la institución que más trasplantes de hígado realizó en Colombia el 2019 (6).

### **Deterioro de la función renal en el postrasplante hepático**

Una de las complicaciones que se pueden presentar pos trasplante hepático ortotópico es el deterioro de la función renal (13,16), ya sea tanto la instauración de insuficiencia renal aguda como la crónica, pudiendo comprometer la supervivencia dentro de los primeros 5 años postrasplante (13,16). La incidencia de enfermedad renal terminal se ha estimado en 12.8 y 14.5 por 1000 pacientes/año en la era pre y post MELD respectivamente (17), aunque la función renal suele recuperarse dentro de las primeras 4 semanas postrasplante, en la mayoría de los pacientes, algunos pueden desarrollar enfermedad renal crónica (16,18).

Según las guías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) del 2012, publicadas en enero de 2013, la enfermedad renal crónica se define, independientemente del diagnóstico clínico, como la presencia durante al menos tres meses de: alteración funcional descrita como una tasa de filtración glomerular estimada inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o una alteración ya instaurada en la arquitectura del riñón (10). La lesión renal se puede evidenciar a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente por la presencia de albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario o a través de técnicas imagenológicas (10).

Adicionalmente, la organización internacional KDIGO ha establecido una clasificación con valor pronóstico de la ERC basada en estadios de tasa estimada de filtración glomerular (TFGe) y albuminuria (10). Esta clasificación contempla una división de seis categorías: G1 considerado como normal con TFGe mayor a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, G2 o levemente disminuido con TFGe entre 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, G3a con descenso leve-moderado con 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, G3b con descenso moderado-grave con TFGe de 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, G4 con descenso grave con TFGe de 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y finalmente G5 con fallo renal con TFGe menor a 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (16). Estas se complementan con tres categorías de riesgo según la concentración de albúmina-

creatinina: A1 para valores óptimos o normales-altos ( $< 30$  mg/g o  $< 3$  mg/mmol), A2 para valores moderadamente aumentados (30-299 mg/g o 3-29 mg/mmol) y A3 para valores muy aumentados ( $\geq 300$  mg/g o  $\geq 30$  mg/mmol), respectivamente (10).

Hasta el momento, se ha visto que la tasa de filtración glomerular a un año postrasplante parece ser un buen predictor a 3 años de la función renal, asociándose con morbilidad, especialmente en aquellos que requieren terapia de reemplazo renal (16,18).

## **Epidemiología**

La incidencia verdadera de insuficiencia renal crónica posterior a trasplante hepático ortotópico está alrededor de 14% a 36 meses posterior al trasplante (1). En un estudio longitudinal en los Estados Unidos con receptores de trasplante hepático ortotópico se estimó la tasa de insuficiencia renal crónica definida como una tasa de filtración glomerular menor a 29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal fue de 8% a un año, 13,9% a 3 años y 25% a 10 años (20,21). En otro estudio se analizó la prevalencia de falla renal crónica de acuerdo al estadio en seguimiento a 5.6 años, encontrándose 0.9% para estadio 5, 3.9% para estadio 4, 41.3% para estadio 3, 44.8% para estadio 2 (22). En general 71% de los pacientes a los 5 años postrasplante presentan una tasa de filtración glomerular menor a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (22). La disminución más marcada en la tasa de filtración glomerular se encuentra en los primeros 6 meses postrasplante (21,23).

En Colombia se tienen algunos datos provenientes de estudios observacionales (17,21); un trabajo realizado entre 2004 y 2008 en la Fundación SantaFe que incluyó 79 pacientes reporta una incidencia de falla renal crónica del 34.2% a los 6 meses postrasplante hepático, donde la mayoría de pacientes se encontraban en estadio 2 y 3 (21); otro estudio de cohorte retrospectiva realizado en 2005 -2013 en el Hospital Pablo Tobón Uribe con la participación de 215 pacientes encontró una tasa acumulada de enfermedad renal crónica de 1.9% a 6 meses, 5% a 1 año, 13.6% a los 3 años y 26% a los 5 años (17).

## **Factores de riesgo**

### **Lesión renal aguda postrasplante y nefropatía previa**

Múltiples factores contribuyen al desarrollo de falla renal crónica postrasplante hepático (13–16). Se ha visto que existe una relación directa entre la insuficiencia renal aguda en el post operatorio inmediato y el desarrollo futuro de enfermedad renal crónica (7). Las variables pretrasplante más importantes son la disfunción renal previa y síndrome hepatorenal, ya que son pacientes con una menor capacidad de recuperar su función renal previa posterior a una lesión (7). Se conoce que un 49,2% de los pacientes antes del trasplante tienen una función renal en estadios 2 y 4, con tasas de

filtración glomerular entre 60 y 29 ml/min/m<sup>2</sup> (21). Debe tenerse en cuenta que la función renal suele encontrarse sobreestimada previo al trasplante ya que su cálculo depende de la creatinina, la cual suele estar comprometida por un pobre volumen circulante efectivo, especialmente en pacientes con cirrosis o síndrome hepatorenal (21). Los pacientes cirróticos son particularmente susceptibles a injuria renal aguda dada la disminución de la perfusión renal efectiva subyacente y la exposición a múltiples eventos como es hipotensión prolongada, sepsis, agentes nefrotóxicos, antibióticos y contraste, todos pudiendo llevar a isquemia renal con injuria tubular (7,21).

Otro factor determinante para el desarrollo de enfermedad renal crónica es la injuria renal postrasplante, la cual se define como una disminución del 50% de la tasa de filtración glomerular o la necesidad de diálisis en la hospitalización inicial (21). Se ha documentado que la falla renal aguda perioperatoria se presentó en un 7,6% de los pacientes y se asoció con un doble de riesgo de desarrollar ERC (RR 2,13, 95% IC 1,99-2,27) (14). Otros factor de riesgo que se ha reportado en relación a la falla renal aguda postrasplante es el volumen de sangre transfundida y la duración de la cirugía (15). Existe una diferencia de riesgo para la sobrevida de los pacientes llevados a trasplante identificando que por cada disminución de 10 ml/min en la tasa de filtración glomerular hay un HR 1.32 (1,23-1,42) para un tiempo de seguimiento de 5 años (13).

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y COMORBILIDADES ESTÁN IMPLICADAS EN LA PATOGENIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA, INCLUYENDO LA EDAD, EL SEXO FEMENINO, LA DIABETES PREEXISTENTE, LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL, LA HIPERBILIRRUBINEMIA E HIPOALBUMINEMIA (7).

### **Sexo femenino**

Las mujeres por su parte tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica con un OR de 7,84, 95% IC 2,04-30,08 (20) y también existe una relación proporcional de riesgo con el incremento en la edad (21); en una cohorte canadiense que incluyó 254 pacientes, se encontró una asociación entre el sexo femenino y la infección por VHC, teniendo este grupo mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica postrasplante que las mujeres sin VHC y los hombres con y sin VHC con un OR de 4.22 IC 1.48-12.2 (17,21).

### **Diabetes e hipertensión**

La hipertensión arterial y la diabetes son factores de riesgo reconocidos para enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica, se ha visto una incidencia previa al trasplante de 6,52% para hipertensión arterial y 10,87% para diabetes mellitus (23), con una diferencia en sobrevida a 5 años en los pacientes con y sin diabetes e hipertensión arterial HR 1,76 (0,87-3,57) y HR 0,8 (0,37-1,73) respectivamente (13). Los pacientes cirróticos presentan una menor resistencia

vascular periférica, bajas presiones y vasodilatación sistémica que se revierten en el postrasplante dando lugar al aumento de la incidencia de HTA hasta el 70% (17); adicionalmente el uso de esteroides se asocia al desarrollo de hipertensión y diabetes mellitus secundario a su efecto mineralocorticoide, el aumento de la resistencia vascular periférica, disminución en la producción y la sensibilidad periférica de la insulina y el incremento de la gluconeogénesis hepática (24). Por su parte, los inhibidores de la calcineurina pueden causar toxicidad de célula beta pancreática y resistencia a la insulina así como incremento de la actividad simpática y vasoconstricción renal (24).

### **Hepatitis C**

En el periodo post trasplante se comparten algunos de estos factores de riesgo como son la edad, diabetes, hipertensión y se asocian a otros como la infección por el virus de la hepatitis C, que es la causa de aproximadamente 41% de los trasplantes hepáticos secundarios a cirrosis por hepatitis C (7,21). La diferencia entre dos curvas de supervivencia entre los pacientes llevados a trasplante con y sin hepatitis C dado por un HR 1,56 ( 0,77-3,16) para un tiempo de seguimiento de 5 años (13). El compromiso de esta la da el depósito de complejos inmunes en la membrana del glomérulo (21). Se ha documentado que en 80% de estos pacientes ya presentan depósito de estos complejos a pesar de tener la creatinina dentro de límites normales (21). Aproximadamente un 21,4% de los pacientes llevados a trasplante hepático tienen anticuerpos positivos para virus de hepatitis C con un riesgo relativo de desarrollar enfermedad renal crónica de 1,15 (95% IC 1,08-1,26) (14).

### **Hiperuricemia**

La hiperuricemia es otra de las comorbilidades que se ha estudiado como factor de riesgo para disfunción renal dada su alta prevalencia en el postrasplante de órganos sólidos, siendo del 14-47% en el trasplante de hígado; se ha propuesto que el ácido úrico desempeña un papel causal en la disfunción renal por inducción de arteriopatía aferente, inflamación crónica y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (17); en un estudio realizado entre 1996 y 2010 que incluyó 304 pacientes con un seguimiento de 4.6 años se encontró que un nivel sérico de ácido úrico  $\geq$  o igual a 6.5 mg/dl se asoció de forma independiente con un aumento de la mortalidad con un HR 3.7 IC 1.1-12 en pacientes con una tasa de filtración glomerular  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>; adicionalmente se evidenció que este mismo nivel de ácido úrico se asocia con duplicación de la creatinina en pacientes diabéticos con un HR 2,2 IC 1.1-4.3 (17).

### **Inmunosupresores**

La contribución más importante en la lesión renal postrasplante está dada por el uso de los inhibidores de la calcineurina, los cuales interrumpen la activación de los linfocitos T (11,21,22). Entre ellos encontramos la calcineurina y el tacrolimus (11). Desde su introducción alrededor de los 80 han mejorado la sobrevida de los receptores de órganos sólidos (8,12). El tacrolimus ha mejorado la supervivencia postrasplante hepático al 90% a 1 año (11). La alteración de la función renal secundaria a este tipo de inmunosupresión se observa en los primeros 6 meses postrasplante,

sin embargo su efecto tóxico depende del tiempo de su uso y puede ser reversible con su suspensión (21). Una exposición aguda puede causar vasoconstricción reversible de las arteriolas aferentes y eferentes causando azotemia (21). Sin embargo, una exposición más prolongada puede resultar en una nefropatía crónica caracterizada por disminución lenta de la tasa de filtración glomerular, proteinuria no significativa, con fibrosis intersticial progresiva, aterosclerosis, glomerulosclerosis y atrofia tubular; cambios que son irreversibles (21). Se cree estos cambios están influenciados por aumento en el estrés oxidativo, la producción de citocinas fibrogénicas como el factor transformante beta, TGF- $\beta$ 1, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el desarrollo de microangiopatía trombótica (18). Se conoce que el riesgo reportado de desarrollo de enfermedad renal crónica es mayor para calcineurina que para tacrolimus (RR 1,25, 95% IC 1,17-1,30 vs. 1,00 respectivamente) (14).

En pacientes con insuficiencia renal crónica ya establecida se ha visto que el uso de sirolimus o micofenolato para disminuir la exposición a inhibidores de la calcineurina puede mejorar la función renal incluso en un 89%, no obstante, con variados grados de rechazo al injerto (11,18).

En el paciente con enfermedad renal terminal deben ser evaluados para trasplante renal dado que la mortalidad es alta en pacientes trasplantados hepáticos en hemodiálisis (14). Sin embargo, se ha documentado la mortalidad disminuye en un 50% con trasplante renal comparado con aquellos que permanecen en hemodiálisis (13). Aunque existe un aumento transitorio de la mortalidad posterior al trasplante renal, el riesgo relativo disminuye en 0.56 a los 5 años post trasplante renal comparado con aquellos que permanecen en hemodiálisis (14).

### **3. Pregunta de investigación**

¿Cuales son los factores asociados a deterioro de la función renal (concentraciones de creatinina) en el postrasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil en los años 2005 - 2018?

### **4. Objetivos**

#### ***4.1 Objetivo general***

Estimar los factores asociados deterioro de la función renal en postrasplante hepático en pacientes atendidos en la FCI en el periodo 2005-2018

#### ***4.2 Objetivos específicos***

- Caracterizar las características sociodemográficas y clínicas de la población

- Describir la prevalencia y el tiempo de presentación del deterioro de la función renal en pacientes postrasplante hepático
- Comparar el deterioro de la función renal en pacientes trasplantados en función de las características sociodemográficas y clínicas.

## 5. Formulación de hipótesis

- **Hipótesis nula:** las variables sociodemográficas y clínicas no se relacionan con el deterioro de la función renal en pacientes receptores de trasplante de hígado entre 2005-2018 en la Fundación Cardioinfantil.
- **Hipótesis alterna:** las variables sociodemográficas y clínicas se relacionan con el deterioro de la función renal en pacientes receptores de trasplante de hígado entre 2005-2018 en la Fundación Cardioinfantil.

## 6. Metodología

Estudio de cohorte histórica, en el que se evaluaron las variables que inciden en el deterioro de la función renal en un período de seguimiento de hasta 14 años postrasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil, que fueran mayores de 18 años, excluyendo a los pacientes con trasplante dual (renal y hepático). Se revisarán las historias clínicas de los pacientes trasplantados del 29 octubre del 2005 al 31 de diciembre del 2018 de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

### *6.1 Tipo y diseño de estudio*

Estudio epidemiológico de cohorte histórica en el que se utilizó la información de un grupo de pacientes trasplantados y que poseen seguimientos en el tiempo de la creatinina y la tasa de filtración glomerular como indicadores de la función renal.

### *6.2 Población*

**Población elegible:** Pacientes receptores de trasplante hepático

**Población objetivo:** Pacientes receptores de trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil en el periodo del 29 octubre del 2005 al 31 de diciembre del 2018

**Población de estudio:** Pacientes receptores de trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil en el periodo del 29 octubre del 2005 al 31 de diciembre del 2018

### 6.3 Muestra

No se realiza cálculo de tamaño de muestra ni estrategia de muestreo, se incluyeron todos los pacientes que componen la cohorte. Se recolectaron datos de pacientes trasplantados de hígado en la Fundación Cardioinfantil desde el 29 octubre del 2005 al 31 de diciembre del 2018, con al menos 3 meses de seguimiento postrasplante, obteniendo un total de 421 pacientes.

### 6.4 Criterios de inclusión y exclusión

#### 6.4.1 Criterios de inclusión

1. Mayor de 18 años.
2. Mínimo 3 meses postrasplante
3. Trasplante hepático realizado en la Fundación Cardioinfantil entre octubre del 2005 y febrero de 2017

#### 6.4.2 Criterios de exclusión

1. Trasplante dual (renal y hepático)
2. Trasplante extrainstitucional

### 6.5 Definición y operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Fecha del trasplante	Tiempo, determinado por el día, el mes y el año en la realización del primer trasplante (en caso de que aplique segundo trasplante hepático).	Cuantitativa	Continua	Día/mes/año
Edad del receptor	Edad en años cumplidos	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Sexo del receptor	Cualitativa	Nominal	Masculino

				Femenino
Talla	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo, tomado en el estudio pretrasplante y 3 años postrasplante	Cuantitativa	Continua	Metros
Peso	Es la medición de la masa corporal del individuo, tomada de estudio pretrasplante y 3 años postrasplante	Cuantitativa	Continua	Kilogramos
IMC	Relación entre el peso y la talla (kg/m <sup>2</sup> )	Cuantitativa	Continua	Kg/m <sup>2</sup>
Régimen de afiliación	Tipo de régimen de afiliación al sistema de salud	Cualitativa	Nominal	Contributivo Subsidiado Especial
Indicación de trasplante	Indicación	Cualitativa	Nominal	Causa autoinmune (cirrosis biliar primaria y/o hepatitis autoinmune) Cirrosis alcohólica Cirrosis criptogénica Cirrosis por virus B Cirrosis por virus C Enfermedades de depósito Esteatohepatitis no alcohólica - NASH Hepatocarcinoma NO Otra Causa
Clasificación CHILD PUGH	Sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de la enfermedad hepática crónica	Cualitativa	Ordinal	Grado A: Enf. compensada 5-6 Grado B: Compromiso funcional 7-9 Grado C: Enf. descompensada 10-15
MELD score	Clasificación para estimar pronóstico en paciente con	Cuantitativa	Discreta	Puntuación de 6 -40

	hepatopatía crónica.			
Complicaciones de la cirrosis pretrasplante	Presencia de complicaciones cirróticas en el pretrasplante	Cualitativa	Nominal	SI NO
Encefalopatía	Presencia de alteraciones comportamentales o del estado de conciencia medido por escala West-Haven	Cualitativa	Nominal	SI NO
Ascitis	Acumulación de líquido libre en la cavidad peritoneal medida en grados	Cualitativa	Nominal	SI NO
Sangrado variceal	Hemorragia por ruptura de venas anormalmente dilatadas del esófago	Cualitativa	Nominal	NO SI
Hepatocarcinoma	Tumor primario del hígado	Cualitativa	Nominal	NO SI
Peritonitis primaria espontánea	Infección del hígado ascítico, sin que exista infección de un órgano intraabdominal	Cualitativa	Nominal	NO SI
Infección previa	Infección 1 mes previo al trasplante	Cualitativa	Nominal	NO SI
Diabetes pretrasplante	HBA1C 6.5% >200 mg/dl Postcarga o toma al azar aleatorio > 126 en ayunas Antecedente conocido	Cualitativa	Nominal	NO SI

Diabetes postrasplante	HBA1C 6.5% >200 mg/dl Postcarga o toma al azar aleatorio > 126 en ayunas Antecedente conocido	Cualitativa	Nominal	NO SI
Tratamiento de diabetes mellitus	Paciente usa tratamiento farmacológico para diabetes mellitus	Cuantitativa	Nominal	NO SI
Fármacos para diabetes mellitus	Fármaco(s) usado para el manejo de la diabetes	Cualitativa	Nominal	<p>Insulina</p> <p>Inhibidor de DPP-4</p> <p>Análogo de GLP-1</p> <p>Inhibidor de SGLT2</p> <p>Biguanida</p> <p>Sulfonilurea</p> <p>Insulina+ Inhibidor de DPP-4</p> <p>Insulina+ Análogo de GLP-1</p> <p>Insulina+ Inhibidor de SGLT2</p> <p>Insulina+ Biguanida</p> <p>Insulina+ Sulfonilurea</p> <p>Inhibidor de DPP-4+ Inhibidor de SGLT2</p> <p>Inhibidor de DPP-4+ Biguanida</p> <p>Inhibidor de DPP-4+ Sulfonilurea</p> <p>Análogo de GLP-1+ Inhibidor de SGLT2</p> <p>Análogo de GLP-1+ Biguanida</p> <p>Análogo de GLP-1+ Sulfonilurea</p> <p>Inhibidor de SGLT2+ Biguanida</p> <p>Inhibidor de SGLT2+ Sulfonilurea</p> <p>Biguanida+ Sulfonilurea</p> <p>Insulina+ Inhibidor de DPP-4+ Biguanida</p> <p>Insulina+ Inhibidor de DPP-4+ Inhibidor de SGLT2</p> <p>Insulina+ Análogo de GLP-1+ Biguanida</p> <p>Insulina+ Análogo de GLP-1+ Inhibidor de SGLT2</p>

				Insulina+ Análogo de GLP-1+ Inhibidor de SGLT2+ Biguanida Insulina+ Inhibidor de DPP-4+ Inhibidor de SGLT2+ Biguanida Otro NO
Hipertensión arterial	Antecedentes De hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	NO SI
Tratamiento hipertensión	Usa tratamiento farmacológico para hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	NO SI
Antihipertensivo	Fármaco(s) usado para el manejo de la diabetes	Cualitativa	Nominal	Antagonista de aldosterona ARA II ARA II+ Antagonista de aldosterona ARA II+ Beta-bloqueador ARA II+ Beta-bloqueador + Antagonista de aldosterona ARA II+ Beta-bloqueador + Tiazida ARA II+ Beta-bloqueador+ Calcio antagonista ARA II+ Calcio antagonista ARA II+ Tiazida Beta bloqueador+ Antagonista de aldosterona Beta bloqueador+ Calcio antagonista Beta bloqueador+ Tiazida Beta-bloqueador Calcio antagonista iECA iECA+ Antagonista de aldosterona iECA+ Beta-bloqueador iECA+ Beta-bloqueador+ Antagonista de aldosterona iECA+ Calcio antagonista

Otros medicamentos nefrotóxicos	Uso de fármacos nefrotóxicos	Cualitativa	Nominal	NO SI
Enfermedad cardiovascular mayor	Un evento previo de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular, antecedente enfermedad arterial periférica	Cualitativa	Nominal	NO SI
Sodio pretrasplante	Sodio sérico pretrasplante meq/L	Cuantitativa	Continua	meq/L
Albumina pretrasplante	Proteína plasmática	Cuantitativa	Continua	g/dL
Bilirrubina total pretrasplante	Compuesto de degradación de la hemoglobina	Cuantitativa	Continua	g/dL
INR pretrasplante	International Normalized Ratio (INR) es una forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina.	Cuantitativa	Continua	Valor
Infección por hepatitis C	Antecedente de Infección por virus de la hepatitis C Serología VHC Carga viral positiva para VHC	Cualitativa	Nominal	NO SI
Infección por hepatitis B	Antecedente de Infección por virus de la hepatitis B Serología VBC Carga viral positiva para VBC	Cualitativa	Nominal	NO SI

Ácido úrico	Es un ácido débil producido en el hígado, músculos, intestinos, riñones y endotelio vascular, como producto final del catabolismo de las purinas	Cuantitativa	Continua	mg/dl
Creatinina pretrasplante	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina	Cuantitativa	Continua	mg/dl
Creatinina postrasplante	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina Medida al mes, cada 3 meses el primer año y cada año desde el segundo año, después de la cirugía de trasplante	Cuantitativa	Continua	mg/dl
Tasa de filtración glomerular pretrasplante	TFG calculada por CKD-EPI a través de la aplicación Qx calculate ( <a href="https://qxmd.com/calculate/calculator_251/egfr-using-ckd-epi">https://qxmd.com/calculate/calculator_251/egfr-using-ckd-epi</a> )	Cuantitativa	Continua	ml/min/1.73 m2
Tasa de filtración glomerular postrasplante	TFG calculada por CKD-EPI a través de la aplicación Qx calculate ( <a href="https://qxmd.com/calculate/calculator_251/egfr-using-ckd-epi">https://qxmd.com/calculate/calculator_251/egfr-using-ckd-epi</a> ), al mes,	Cuantitativa	Continua	ml/min/1.73 m2

	cada 3 meses el primer año y cada año desde el segundo año, después de la cirugía de trasplante			
Paro cardíaco donante	Paro cardiorrespiratorio en el donante de órgano	Cualitativa	Nominal	NO SI
Hipotensión donante	Presión arterial media <60 mmHg en el donante de órgano	Cualitativa	Nominal	NO SI
Soporte donante	Fármacos vasoactivos administrados al donante de órgano	Cualitativa	Nominal	NO SI
Calidad del injerto	Calidad del injerto	Cualitativa	Nominal	Óptimo Subóptimo
Tiempo quirúrgico	Duración de la cirugía de trasplante	Cuantitativa	Discreta	Horas y minutos
Tiempo de isquemia fría	Intervalo transcurrido, en horas, entre la perfusión del órgano, con la solución de la preservación fría, y el desclampaje arterial en el receptor	Cuantitativa	Discreta	Minutos
Fase anhepática	Periodo de tiempo entre exclusión vascular hepática hasta la revascularización del injerto.	Cuantitativa	Discreta	Minutos

Volumen de cristaloides durante el procedimiento quirúrgico	Volumen de cristaloides durante el procedimiento quirúrgico	Cuantitativa	Discreta	Mililitros
Volumen de coloides durante el procedimiento quirúrgico	Volumen de coloides durante el procedimiento quirúrgico	Cuantitativa	Discreta	Mililitros
Unidades de glóbulos rojos transfundidos durante el procedimiento quirúrgico	Unidades de glóbulos rojos transfundidos durante el procedimiento quirúrgico	Cuantitativa	Discreta	Unidades
Unidades de plasma fresco congelado transfundido durante el procedimiento quirúrgico	Unidades de plasma fresco congelado transfundido durante el procedimiento quirúrgico	Cuantitativa	Discreta	Unidades
Unidades de Plaquetas transfundidas durante el procedimiento quirúrgico	Unidades de Plaquetas transfundidas durante el procedimiento quirúrgico	Cuantitativa	Discreta	Unidades
Unidades de crioprecipitados transfundidos durante el procedimiento quirúrgico	Unidades de crioprecipitados transfundidos durante el procedimiento quirúrgico	Cuantitativa	Discreta	Unidades
Cell Saver	Sistema autólogo de la recuperación de la sangre	Cualitativa	Discreta	Mililitros
Injuria renal postrasplante	Disminución del 50% de la tasa de filtración glomerular o la	Cualitativa	Nominal	NO SI

	necesidad de diálisis en la hospitalización inicial			
Esquema inmunosupresor inicial	Fármacos inmunosupresores usados en el posquirúrgico inmediato	Cualitativa	Nominal	<p>Cort  Cya-Cort  CyA-MMF/MPA  CyA-MMF/MPA-Cort  MMF/MPA  MMF/MPA-Cort  Tac  Tac-Cort  Tac-MMF/MPA  Tac-MMF/MPA-Cort  Tac-Otro antimetabolito-Cort  Tac-Siro/Evero-Cort</p>
Esquema inmunosupresor después de 6 meses	Fármacos inmunosupresores usados después de 6 meses postrasplante	Cualitativa	Nominal	<p>CyA-MMF/MPA  CyA-MMF/MPA-Cort  CyA-Otro antimetabolito-Cort  Cya-Siro/Evero  CyA-Siro/Evero-Cort  MMF/MPA-Siro/evero  Otro antimetabolito-Cort  Tac  Tac-Cort  Tac-MMF/MPA  Tac-MMF/MPA-Cort  Tac-MMF/MPA-Siro/ Evero  Tac-Otro antimetabolito  Tac-Otro antimetabolito-Cort  Tac-Siro/Evero  Tac-Siro/Evero-Cort</p>
Modificación inmunosupresor	Cambio en el esquema de fármacos inmunosupresores usados durante el seguimiento	Cualitativa	Nominal	NO SI

Nuevo inmunosupresor	Nuevo esquema de fármacos inmunosupresores durante el seguimiento	Cualitativa	Nominal	<p>CyA  CyA-MMF/MPA  CyA-MMF/MPA-Cort  CyA-Otro antimetabolito-Cort  Cya-Siro/Evero  CyA-Siro/Evero-Cort  MMF/MPA-Cort  MMF/MPA-Otro antimetabolito  MMF/MPA-Siro/evero  NO  Siro/Evero  Tac  Tac-Cort  Tac-MMF/MPA  Tac-MMF/MPA-Cort  Tac-MMF/MPA-Otro antimetabolito  Tac-MMF/MPA-Siro/ Evero  Tac-Otro antimetabolito  Tac-Otro antimetabolito-Cort  Tac-Siro/Evero  Tac-Siro/Evero-Cort</p>
Duración inmunosupresor	Tiempo de uso de fármacos inmunosupresores	Cuantitativa	Discreta	Meses
Niveles de ciclosporina	Nivel sérico del fármaco medido por año	Cuantitativa	Discreta	ng/ml
Niveles de tacrolimus	Nivel sérico del fármaco medido por año	Cuantitativa	Discreta	ng/ml
Niveles de everolimus	Nivel sérico del fármaco medido por año	Cuantitativa	Discreta	ng/ml
Niveles de sirolimus	Nivel sérico del fármaco medido por año	Cuantitativa	Discreta	ng/ml

Infección primer mes postrasplante	Infección primer mes postrasplante	Cualitativa	Nominal	NO SI
Tipo de infección	Caracterización del episodio infeccioso	Cualitativa	Nominal	Tipo y lugar de infección
Historia de rechazo hiperagudo	Se produce minutos después de realizar las anastomosis vasculares por interacción antígeno anticuerpo. Con confirmación histopatológica de necrosis centrolobulillar coagulativa geográfica y hemorrágica con leve inflamación portal.	Cualitativa	Nominal	NO SI
Historia de rechazo agudo	A partir de los 3-4 primeros días post-trasplante con presencia histológica de inflamación portal por linfocitos activados, neutrofilos y eosinofilos,; daño inflamatorio de conductos biliares e inflamación subendotelial de las vénulas hepáticas o venas centrales.	Cualitativa	Nominal	NO SI
Historia de rechazo crónico	A partir del tercer mes postrasplante con presencia histopatológica de	Cualitativa	Nominal	NO SI

	<p>Lesión ductal: Cambios degenerativos del epitelio ductal presentes en más del 50% de los ductos biliares , Pérdida de ductos biliares en más del 50% de los ductos, o lesión vascular:</p> <p>Arteriopatía obliterativa con acúmulo de células espumosas en la pared</p>			
Requerimiento de segundo injerto	Necesidad de nuevo trasplante de hígado	Cualitativa	Ordinal	NO SI
Causas segundo injerto	Causas segundo injerto			
Tiempo desde segundo injerto	Tiempo desde segundo injerto	Cuantitativa	Discreta	Días

El desenlace se definió como creatinina medida en mg/dl como variable que mejor representa la función renal. La variable raza no fue considerada como tal, ya que fue constante (todos los paciente fueron "no afro-americanos"). Se tomó en cuenta cualquier ascenso de creatinina como evidencia indirecta de deterioro de la función renal al compararlo con las diferentes variables, sin embargo el desenlace principal que se buscó fue un descenso de la TFG por debajo de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> por CKD-EPI que corresponde a la definición de enfermedad renal crónica según guías KDIGO.

### ***6.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos***

Para el estudio se revisarán las historias clínicas de cada uno de los pacientes para realizar la búsqueda de las variables de medición propuestas; se analizará la información consignada en la historia clínica automatizada en el sistema Servinte de la Fundación Cardioinfantil, los resultados de laboratorio incluidos en el sistema Athenea y las imágenes diagnósticas con sus respectivos reportes en el sistema Xero. Todos los datos recolectados serán incluidos en una tabla de excel.

### ***6.7 Control de sesgo y error***

No se controlan sesgos de selección ya que se incluyó todo el universo poblacional, se declara que la validez de los resultados no va más allá de la población incluida del estudio.

### ***6.8 Plan de procesamiento de análisis de datos (procesamiento y análisis)***

Se realizó la descripción de las variables en función de su naturaleza, para las variables cualitativas se utilizarán las frecuencias absolutas y relativas y para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la distribución; para este último caso se calculará el valor de p de la prueba de Kolmogorov – Smirnov comparado con un alfa de 0,05.

Se graficaron las tendencias de la evolución de la creatinina en relación con cada una de las variables que por literatura reportaron asociación con deterioro de la función renal y adicionalmente con las variables sociodemográficas y clínicas incluidas en el estudio y se construyeron líneas de ajuste (regresión) para comparar los subgrupos (análisis bivariado longitudinal), de esta manera se determinaron diferencias en la curva para observar variables asociadas con el deterioro de la función renal teniendo en cuenta cualquier ascenso de los niveles séricos de creatinina, adicionalmente se consideró como desenlace principal el descenso de la tasa de filtración glomerular por debajo de 60 mg/min/1.73m<sup>2</sup> dado que corresponde a la definición internacional de enfermedad renal crónica.

## **7. Aspectos éticos**

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59<sup>a</sup> Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría de mínimo riesgo por uso de datos sensibles dentro de la historia clínica.

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

Será 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 estarán 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 mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

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

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

## 8. Administración del proyecto

### 8.1 Cronograma

Actividad		Primer año				Segundo año				Tercer año			
		3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12
1	Planteamiento de la pregunta de investigación	x											
2	Presentación y aprobación de la pregunta de investigación		x										
3	Construcción del protocolo de investigación			x									
4	Revisión y ajustes del protocolo de investigación				x								
5	Aprobación por parte del comité de ética e investigaciones					x							
6	Recolección de información						x	x					
7	Análisis estadístico de datos								x	x			
8	Revisión y ajustes a cargo del tutor										x	x	



Tabla 1

<b>Características demográficas</b>									
<b>Característica</b>	<b>N= 421</b>								
	<b>Q1</b>	<b>Med</b>	<b>Q3</b>	<b>RIQ</b>	<b>Prom</b>	<b>DE</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Sig.</b>
Edad - Años	44,5	55,0	61,0	16,5	51,7	12,7	19,0	79,2	0,000
Índice de masa corporal - (kg/m <sup>2</sup> )	22,5	25,1	28,4	5,9	25,7	4,2	16,4	38,9	0,000
<b>N= 421</b>									
Sexo masculino - n. (%)	216 (51,3)								
Sexo femenino - n. (%)	205 (48,7)								
Índice de masa corporal - (kg/m <sup>2</sup> )	25,7 ± 4,2								
Régimen de aseguramiento									
Contributivo - n. (%)	411 (97,6)								
Especial - n. (%)	3 (0,7)								
Subsidiado - n. (%)	7 (1,7)								

La principal indicación de trasplante la cirrosis autoinmune, seguido por etiología alcohólica y criptogénica (tabla 2). La mayoría de pacientes se llevaron a trasplante en estadio Child B de cirrosis con MELD promedio de 16,4. El 88,8% presentaron complicaciones pre trasplante, siendo las más importante la ascitis y la menos frecuente el síndrome hepatorenal. Solamente 28,1% de los pacientes tenían antecedente de hipertensión, siendo la combinación de beta bloqueadores y antagonistas de aldosterona el esquema más usado para su tratamiento. El 21,2% eran diabéticos en el pretrasplante, con un incremento hasta 23,5% en el post trasplante. En la tabla 3 se evidencia que la mayoría usaban monoterapia con insulina, en segundo lugar biguanida, seguido por la combinación de insulina + inhibidores de DPP4. La población tenía una baja prevalencia enfermedad cardiovascular.

Tabla 2

<b>Características clínicas</b>	
<b>Característica</b>	<b>N= 421</b>
<b>Indicación del trasplante</b>	
Causa autoinmune (cirrosis biliar primaria y/o hepatitis autoinmune) - n. (%)	101 (24)
Cirrosis alcohólica - n. (%)	79 (18,1)
Cirrosis criptogénica - n. (%)	59 (14)
Cirrosis por virus B - n. (%)	18 (4,3)
Cirrosis por virus C - n. (%)	73 (17,3)
Colangitis esclerosante primaria - n. (%)	4 (1)
Enfermedades de depósito - n. (%)	5 (1,2)

Esteatohepatitis no alcohólica - NASH - n. (%)	15 (3,6)
Hepatocarcinoma - n. (%)	10 (2,4)
Otra Causa - n. (%)	60 (14,3)
<b>Child Pugh</b>	
Grado A: Enf. compensada 5-6 - n. (%)	83 (11,2)
Grado B: Compromiso funcional 7-9 - n. (%)	194 (88,8)
Grado C: Enf. descompensada 10-15 - n. (%)	144 (34,2)
MELD - n. (%)	16,4 ± 6,9
<b>Complicaciones pretrasplante</b>	
Encefalopatía - n. (%)	191 (45,4)
Ascitis - n. (%)	241 (57,2)
Sangrado variceal - n. (%)	135 (32,1)
Síndrome hepatorenal - n. (%)	19 (4,5)
Hepatocarcinoma - n. (%)	101 (24)
Peritonitis bacteriana espontánea - n. (%)	24 (5,7)
Infección de otro sitio - n. (%)	84 (20)
<b>Comorbilidades</b>	
Diabetes pretrasplante - n. (%)	89 (21,1)
Diabetes postrasplante - n. (%)	99 (23,5)
Hipertensión arterial - n. (%)	118 (28,1)
Enf. Cardiovascular mayor (IAM, ACV, EAOC) - n. (%)	7 (1,7)
Infección HVC - n. (%)	77 (18,3)
Infección VHB - n. (%)	23 (5,5)

Tabla 3

<b>Características clínicas</b>	
<b>Fármacos</b>	<b>N= 421</b>
<b>Tratamiento para diabetes</b>	
Biguanida - n. (%)	15 (3,7)
Biguanida+ Sulfonilurea - n. (%)	1 (0,2)
Inhibidor de DPP-4 - n. (%)	2 (0,5)
Inhibidor de DPP-4+ Biguanida - n. (%)	3 (0,7)
Insulina- n. (%)	46 (11,4)
Insulina+ Analogo de GLP-1+ Biguanida - n. (%)	1 (0,2)
Insulina+ Biguanida - n. (%)	3 (0,7)
Insulina+ Inhibidor de DPP-4 - n. (%)	5 (1,2)
Insulina+ Inhibidor de DPP-4+ Biguanida - n. (%)	2 (0,5)
Insulina+ Inhibidor de SGLT2 - n. (%)	1 (0,2)
Sulfonilurea - n. (%)	2 (0,5)
<b>Antihipertensivo</b>	
Antagonista de aldosterona - n. (%)	5 (1,2)

ARA II - n. (%)	18 (4,4)
ARA II+ Antagonista de aldosterona - n. (%)	2 (0,5)
ARA II+ Beta-bloqueador - n. (%)	2 (0,5)
ARA II+ Beta-bloqueador+ Antagonista de aldosterona - n. (%)	1 (0,2)
ARA II+ Beta-bloqueador+ Tiazida ARA II+ Beta-bloqueador+ Calcio antagonista - n. (%)	1 (0,2)
ARA II+ Calcio antagonista - n. (%)	4 (1)
ARA II+ Tiazida - n. (%)	1 (0,2)
Beta bloqueador+ Antagonista de aldosterona - n. (%)	31 (7,5)
Beta bloqueador+ Calcio antagonista - n. (%)	1 (0,2)
Beta bloqueador+ Tiazida - n. (%)	1 (0,2)
Beta-bloqueador - n. (%)	17 (4,1)
Calcio antagonista - n. (%)	9 (2,2)
iECA - n. (%)	9 (2,2)
iECA+ Antagonista de aldosterona - n. (%)	1 (0,2)
iECA+ Beta-bloqueador - n. (%)	4 (1)
iECA+ Beta-bloqueador+ Antagonista de aldosterona - n. (%)	2 (0,5)
iECA+ Calcio antagonista - n. (%)	2 (0,5)
Otros medicamentos nefrotóxicos - n. (%)	21(5)

La tasa de filtración glomerular promedio pretrasplante calculada por CKD EPI fue 80,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (DE 21,8) y la tasa de filtración postrasplante promedio al mes fue 85,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con seguimiento anual hasta 13 años con tasa de 59,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Tabla 4

Seguimiento creatinina y TFG									
Variable	Q1	Med	Q3	RIQ	Prom	DE	Min	Max	Sig.
<b>Creatinina</b>									
Pretrasplante	1,0	1,0	1,0	0,0	1,0	0,4	0,4	5,5	0,000
<b>Postrasplante</b>									
1 mes	0,7	0,9	1,1	0,4	0,9	0,4	0,1	3,7	0,000
3 meses	0,8	1,0	1,2	0,4	1,0	0,3	0,3	2,3	0,000
6 meses	0,8	1,0	1,2	0,4	1,0	0,3	0,5	3,7	0,000
9 meses	0,8	0,9	1,1	0,3	1,0	0,3	0,5	2,4	0,000
12 meses	0,8	0,9	1,1	0,3	1,0	0,3	0,5	2,9	0,000
2 años	0,8	1,0	1,2	0,4	1,0	0,3	0,5	3,0	0,000
3 años	0,8	1,0	1,2	0,4	1,0	0,3	0,4	2,9	0,000
4 años	0,8	1,0	1,2	0,4	1,1	0,6	0,3	5,9	0,000
5 años	0,8	0,9	1,1	0,3	1,0	0,5	0,5	5,2	0,000
6 años	0,8	0,9	1,1	0,3	1,1	0,6	0,5	5,5	0,000

7 años	0,8	0,9	1,1	0,3	1,0	0,5	0,6	5,0	0,000
8 años	0,8	0,9	1,1	0,3	1,0	0,3	0,6	2,8	0,000
9 años	0,8	0,9	1,1	0,3	1,0	0,4	0,6	3,0	0,000
10 años	0,8	0,9	1,1	0,3	1,0	0,4	0,6	3,0	0,000
11 años	0,8	0,8	1,1	0,3	1,0	0,6	0,7	3,6	0,000
12 años	0,7	0,8	0,8	0,1	1,1	1,1	0,7	4,4	0,000
13 años	0,8	0,8	3,4		2,5	3,0	0,7	6,0	0,032
<b>TFG CKD EPI</b>									
Pretrasplante	64,6	79,2	92,8	28,2	80,6	21,8	11,2	169,8	0,000
<b>Postrasplante</b>									
1 mes	66,5	89,0	104,0	37,5	85,9	25,6	17,8	151,0	0,030
3 meses	61,3	79,0	97,9	36,6	80,1	24,3	21,9	149,0	0,200
6 meses	61,3	78,8	94,6	33,3	79,2	23,1	12,5	149,0	0,200
9 meses	63,6	81,0	97,4	33,8	81,5	23,2	20,8	149,0	0,200
12 meses	63,8	80,7	97,0	33,2	81,1	23,9	21,4	150,0	0,200
2 años	61,6	79,2	98,3	36,7	80,1	23,8	15,7	137,0	0,097
3 años	61,0	78,3	97,0	36,0	79,0	23,7	22,0	141,7	0,200
4 años	61,8	78,5	98,3	36,5	78,9	24,6	9,1	140,7	0,200
5 años	62,5	78,4	99,2	36,7	79,2	24,4	11,0	140,0	0,200
6 años	58,3	77,0	98,9	40,6	77,5	24,7	10,0	131,0	0,200
7 años	61,3	79,0	97,5	36,2	78,0	24,4	9,0	130,0	0,006
8 años	64,3	84,0	97,7	33,4	80,5	22,8	17,6	128,4	0,007
9 años	65,5	83,0	96,6	31,1	80,9	24,0	15,0	137,0	0,200
10 años	63,4	81,9	99,3	35,9	81,6	23,0	20,3	123,2	0,115
11 años	72,2	88,1	95,9	23,7	81,5	24,7	14,0	119,7	0,070
12 años	71,6	81,8	95,0	23,4	78,5	28,6	11,0	109,1	0,133
13 años	41,9	76,8	85,2		59,1	45,9	7,0	93,5	0,349

En general con leve prolongación del INR (promedio 1,4), hiperbilirrubinemia ( 5,7), hipalbuminemia leve (promedio 3,2) y valores normales de ácido úrico (promedio 4,8) y sodio sérico ( promedio 136,8).

Tabla 5

<b>Paraclínicos pre trasplante</b>									
<b>Variable</b>	<b>Q1</b>	<b>Mediana</b>	<b>Q3</b>	<b>RIQ</b>	<b>Prom</b>	<b>DE</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Sig.</b>
Sodio	135,0	137,0	139,0	4,0	136,8	4,3	113,0	153,0	0,000
Albumina	2,6	3,1	3,6	1,0	3,2	0,8	1,3	5,6	0,001
Bilirrubina total	1,6	3,0	5,4	3,8	5,7	7,5	0,0	52,0	0,000
INR	1,1	1,2	1,5	0,4	1,4	0,7	0,8	8,6	0,000
Ácido úrico	3,5	4,5	5,8	2,3	4,8	1,9	1,3	13,9	0,000

El tiempo quirúrgico promedio fue 5,3 horas, con tiempo de isquemia fría de 195,5 minutos y fase anhepática 30 minutos. Solo el 10% de los donantes presentaron paro cardiaco, aunque en su mayoría con calidad óptima del injerto, hipotensión con requerimiento soporte vasopresor y/o inotrópico, así como transfusional, predominando el volumen con cristaloides. La lesión renal aguda postrasplante se documentó en el 28% de la población.

Tabla 6

<b>Características Perioperatorias</b>					
<b>Característica</b>	<b>N= 421</b>				
Hipotensión donante - n. (%)	306 (74,6)				
Soporte vasopresor y/o inotrópico - n. (%)	303 (73,9)				
Calidad injerto optimo - n. (%)	413 (98,8)				
Calidad Injerto subóptimo - n. (%)	5 (1,2)				
Paro cardiaco donante - n. (%)	41 (10)				
Lesión renal aguda postrasplante - n. (%)	108 (28)				
	<b>Q1</b>	<b>Q3</b>	<b>Prom</b>	<b>DE</b>	<b>Sig.</b>
Tiempo quirúrgico Horas	4,0	6,0	5,3	1,5	0,000
Tiempo de isquemia fría (minutos)	325,0	520,5	426,5	132,5	0,000
Fase hepática (minutos)	50,0	80,0	71,3	53,9	0,000
<b>Trasfusiones</b>					
UGRE (unidades)	0,0	3,0	1,7	2,2	0,000
PFC (unidades)	0,0	4,0	2,2	3,8	0,000
Plaquetas (unidades)	0,0	1,0	1,7	4,0	0,000
Crioprecipitados (unidades)	0,0	0,0	1,9	3,9	0,000
Cristaloides (mililitros)	2500,0	5000,0	4282,3	3349,7	0,000
Coloides (mililitros)	0,0	300,0	263,1	447,8	0,000
Cell saver (mililitros)	0,0	0,0	133,5	379,0	0,000

En el esquema inmunosupresor postrasplante predominó en el uso de inhibidores de la calcineurina en combinación con micofenolato y esteroides, con preferencia de tacrolimus sobre ciclosporina. Después de los primeros 6 meses postrasplante 62,3% continúan con la combinación de tacrolimus y micofenolato, sin embargo hasta 57.4% requirieron nuevas modificación del esquema inmunosupresor a lo largo del seguimiento, siendo los más frecuente el inicio de inhibidores de mTOR como reemplazo a fármacos anticalcineurínicos.

Tabla 7

<b>Esquema inmunosupresor</b>	
<b>Características</b>	<b>N= 421</b>
<b>Inicial</b>	
Cort - n. (%)	8 (1,9)
Cya-Cort - n. (%)	5 (1,2)

CyA-MMF/MPA - n. (%)	3 (0,7)
CyA-MMF/MPA-Cort - n. (%)	121 (28,9)
MMF/MPA - n. (%)	1 (0,2)
MMF/MPA-Cort - n. (%)	5 (1,2)
Tac - n. (%)	1 (0,2)
Tac-Cort - n. (%)	98 (23,4)
Tac-MMF/MPA - n. (%)	7 (1,7)
Tac-MMF/MPA-Cort - n. (%)	167 (40)
Tac-Otro antimetabolito-Cort - n. (%)	1 (0,2)
Tac-Siro/Evero-Cort - n. (%)	1 (0,2)
<b>Después 6 meses</b>	
CyA-MMF/MPA - n. (%)	26 (7,5)
CyA-MMF/MPA-Cort - n. (%)	49 (14,1)
CyA-Otro antimetabolito-Cort - n. (%)	3 (0,9)
Cya-Siro/Evero - n. (%)	2 (0,6)
CyA-Siro/Evero-Cort - n. (%)	2 (0,6)
MMF/MPA-Siro/evero - n. (%)	11 (3,2)
Otro antimetabolito-Cort - n. (%)	1 (0,3)
Tac - n. (%)	2 (0,6)
Tac-Cort - n. (%)	7 (2)
Tac-MMF/MPA - n. (%)	85 (24,5)
Tac-MMF/MPA-Cort - n. (%)	131 (37,8)
Tac-MMF/MPA-Siro/Evero - n. (%)	9 (2,6)
Tac-Otro antimetabolito - n. (%)	2 (0,6)
Tac-Otro antimetabolito-Cort - n. (%)	2 (0,6)
Tac-Siro/Evero - n. (%)	9 (2,6)
Tac-Siro/Evero-Cort - n. (%)	6 (1,7)
<b>Modificación inmunosupresor</b>	240 (57,4)
<b>Nuevo inmunosupresor</b>	
CyA - n. (%)	3 (0,7)
CyA-MMF/MPA - n. (%)	25 (6)
CyA-MMF/MPA-Cort - n. (%)	16 (3,8)
CyA-Otro antimetabolito-Cort - n. (%)	1 (0,2)
Cya-Siro/Evero - n. (%)	1 (0,2)
CyA-Siro/Evero-Cort - n. (%)	1 (0,2)
MMF/MPA-Cort - n. (%)	9 (2,2)
MMF/MPA-Otro antimetabolito - n. (%)	2 (0,5)
MMF/MPA-Siro/evero - n. (%)	31 (7,4)
NO - n. (%)	58 (13,9)
Siro/Evero - n. (%)	2 (0,5)
Tac - n. (%)	21 (5)

Tac-Cort - n. (%)	8 (1,9)
Tac-MMF/MPA - n. (%)	99 (23,7)
Tac-MMF/MPA-Cort - n. (%)	95 (22,7)
Tac-MMF/MPA-Otro antimetabolito - n. (%)	1 (0,2)
Tac-MMF/MPA-Siro/Evero - n. (%)	6 (1,4)
Tac-Otro antimetabolito - n. (%)	3 (0,7)
Tac-Otro antimetabolito-Cort - n. (%)	12 (2,9)
Tac-Siro/Evero - n. (%)	17 (4,1)
Tac-Siro/Evero-Cort - n. (%)	7 (1,7)

Tabla 8

<b>Seguimiento inmunosupresión</b>									
<b>Variable</b>	<b>Q1</b>	<b>Med</b>	<b>Q3</b>	<b>RIQ</b>	<b>Prom</b>	<b>DE</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Sig.</b>
<b>Duración meses</b>	21,0	50,5	93,8	72,8	60,0	51,6	0,0	592,0	0,000
<b>Niveles ciclosporina</b>									
1 año	623,5	836,5	1151,3	527,8	895,1	362,2	113,0	1730,0	0,106
2 años	509,3	699,5	840,0	330,8	690,9	264,8	113,0	1501,0	0,200
3 años	392,5	535,5	752,8	360,3	576,5	241,1	125,0	1057,0	0,200
4 años	407,0	507,0	584,0	177,0	485,2	156,1	155,0	797,0	0,200
5 años	363,5	504,0	621,5	258,0	513,0	204,2	139,0	1060,0	0,200
6 años	357,5	447,0	557,8	200,3	467,8	175,5	168,0	911,0	0,200
7 años	398,0	484,0	602,9	204,9	558,4	290,1	223,0	1669,0	0,000
8 años	358,2	467,5	566,5	208,3	493,3	233,5	139,0	1189,0	0,005
9 años	404,0	510,0	544,5	140,5	487,0	143,5	145,0	776,0	0,200
10 años	350,0	523,0	666,4	316,4	500,5	239,3	131,0	988,0	0,200
11 años	326,0	460,0	609,0	283,0	475,9	185,0	216,0	757,0	0,200
12 años	506,5	569,0	587,5		539,7	84,9	444,0	606,0	0,420
13 años	442,0	513,0	584,0		513,0	100,4	442,0	584,0	-
<b>Niveles tacrolimus</b>									
1 año	5,7	7,5	9,3	3,6	7,7	3,1	1,0	27,8	0,000
2 años	4,8	6,3	8,0	3,2	6,6	2,7	1,5	15,1	0,001
3 años	4,6	5,9	7,3	2,7	6,3	3,1	1,3	29,9	0,000
4 años	4,7	5,6	7,0	2,4	5,9	2,1	1,0	15,2	0,000
5 años	4,5	5,5	6,6	2,3	5,9	3,0	1,1	29,9	0,000
6 años	4,3	5,3	6,4	2,1	5,7	2,7	0,9	21,0	0,000
7 años	4,0	5,1	6,2	2,2	5,4	2,0	0,9	13,0	0,001
8 años	4,1	5,4	7,3	3,3	5,7	2,0	0,8	10,4	0,055
9 años	4,4	5,5	6,4	2,1	5,4	1,6	1,9	9,3	0,200
10 años	4,6	5,4	6,7	2,2	5,7	1,9	3,0	12,9	0,140

11 años	3,8	5,3	6,3	3,2	5,5	2,0	3,0	9,8	0,200
12 años	4,4	5,4	5,9		5,0	1,5	3,4	6,3	-
13 años	4,5	5,8	7,2	2,9	6,4	3,2	3,0	20,1	0,018
<b>Niveles everolimus</b>									
1 año	4,5	5,8	7,2	2,9	6,4	3,2	3,0	20,1	0,018
2 años	4,0	5,2	6,8	3,0	5,4	2,2	1,5	11,0	0,200
3 años	5,0	5,5	6,5	1,6	6,2	2,5	3,3	15,0	0,000
4 años	4,9	5,3	5,9	1,1	5,5	1,4	3,0	9,3	0,024
5 años	4,1	5,2	6,2	2,2	5,5	1,8	1,9	10,0	0,017
6 años	4,4	5,3	6,1	1,8	5,3	1,5	2,6	8,4	0,200
7 años	4,5	5,1	6,6	2,1	5,3	1,5	2,4	8,6	0,200
8 años	3,5	5,5	6,1	2,9	5,1	1,6	2,3	8,6	0,200
9 años	5,8	6,4	7,7	2,5	6,7	1,8	3,6	9,7	0,200
10 años	4,6	6,3	7,8	5,2	6,4	2,8	3,2	10,3	0,200
11 años	3,4	4,7	5,9		4,7	1,8	3,4	5,9	-
<b>Niveles sirulimus</b>									
1 año	5,6	8,3	10,5	5,7	8,1	3,5	3,1	12,9	0,200
2 años	4,8	5,4	12,5	9,3	8,4	4,9	2,6	15,3	0,037
3 años	4,9	8,7	10,3	5,9	8,0	3,6	1,0	13,0	0,200
4 años	5,3	7,5	9,5	4,6	7,8	3,9	1,0	15,2	0,200
5 años	5,8	6,5	8,1	2,8	6,6	3,3	0,0	13,2	0,200
6 años	5,3	6,3	7,3	2,3	6,2	2,2	2,3	10,0	0,200
7 años	5,0	5,6	6,9	2,1	6,1	1,5	4,8	8,8	0,200
8 años	4,0	4,0	6,6		5,7	2,9	4,0	9,1	-

Como complicaciones postrasplante, se documentó una prevalencia de infección postrasplante del 21.8% con aislamiento más común de gram negativos, principalmente enterobacterias. Adicionalmente 0.5% de los pacientes presentaron rechazo hiperagudo, 26.8% rechazo agudo y 1.7% rechazo crónico, requiriendo en el 3.8% un segundo injerto.

Tabla 9

<b>Complicaciones postrasplante</b>	
<b>Características</b>	<b>N= 421</b>
Infección primer mes postrasplante	89 (21,8)
Rechazo hiperagudo	2 (0,5)
Rechazo agudo	111 (26,8)
Rechazo crónico	7 (1,7)
Requerimiento segundo injerto	16 (3,8)
Causas segundo injerto	

Rechazo	1 (7,7)
Trombosis	10 (76,9)
Necrosis hepática aguda	2 (15,4)

Tabla 10

<b>Infección primer mes postrasplante</b>	
<b>Tipo de infección</b>	<b>N=89</b>
Bacteriemia - n. (%)	23 (26)
Infección de vías urinarias - n. (%)	15 (17)
Neumonía - n. (%)	13 (15)
Sepsis sin foco claro - n. (%)	10 (11)
Infección de sitio operatorio - n. (%)	6 (7)
Gastroenteritis - n. (%)	4 (4)
Colangitis - n. (%)	2 (2)
Tuberculosis latente - n. (%)	2 (2)
Absceso hepático - n. (%)	1 (1)
Otros - n. (%)	13 (15)
<b>Aislamientos</b>	
<i>Escherichia coli</i> - n. (%)	12 (13)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> - n. (%)	14 (16)
<i>Enterobacter cloacae</i> - n. (%)	4 (5)
<i>Enterococcus faecalis</i> - n. (%)	3 (3)
<i>Staphylococcus aureus resistente a meticilina</i> - n. (%)	3 (3)
<i>Citrobacter freundii</i> - n. (%)	3 (3)
<i>Enterococcus faecium</i> - n. (%)	1 (1)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> - n. (%)	1 (1)
<i>Acinetobacter iwoffii</i> - n. (%)	1 (1)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> - n. (%)	1 (1)
<i>Pseudomonas aureginosa</i> - n. (%)	1 (1)
<i>Candida tropicalis</i> - n. (%)	1 (1)
<i>Candida albicans</i> - n. (%)	1 (1)
<i>Aspergillus</i> - n. (%)	1 (1)
Sin aislamiento - n. (%)	42 (49)

Se realizó un análisis bivariado longitudinal con variable dependiente, la creatinina. No se observó diferencia en sexo (Figura 1). Sin embargo para edad, se muestra un menor ascenso de creatinina en aquellos menores a 44 años, respecto al resto de población más añosa (Figura 2). Los puntajes Child Pugh y Meld (Figura 3 y 4), no mostraron diferencias, al igual que el antecedente de infección por hepatitis C y B (Figura 5 y 6).

Figura 1

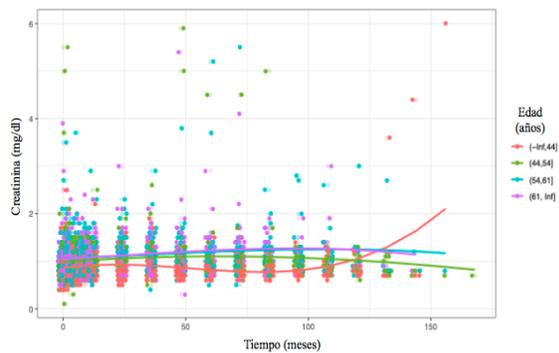


Figura 2

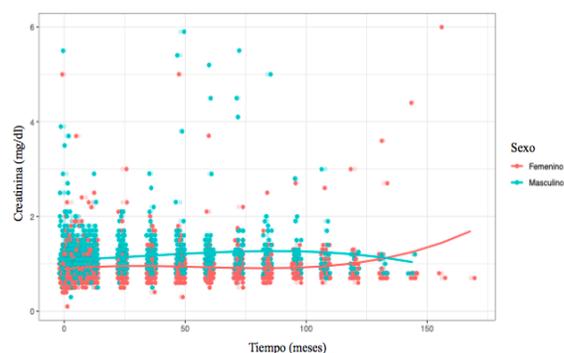


Figura 3

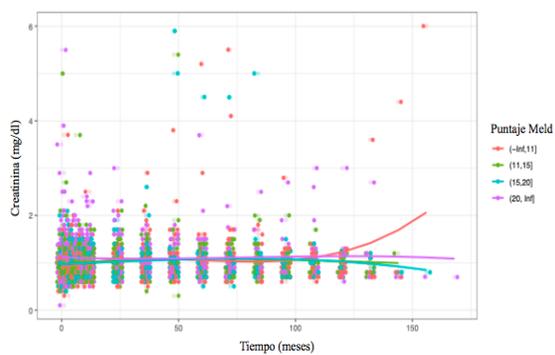


Figura 4

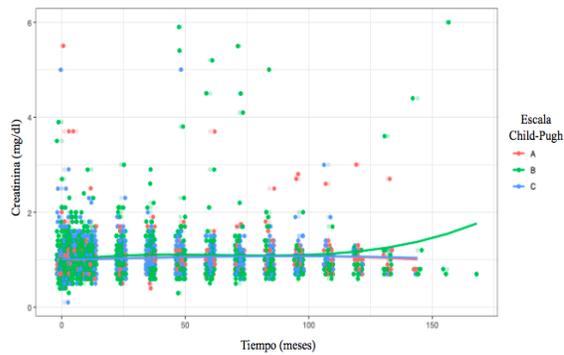


Figura 5

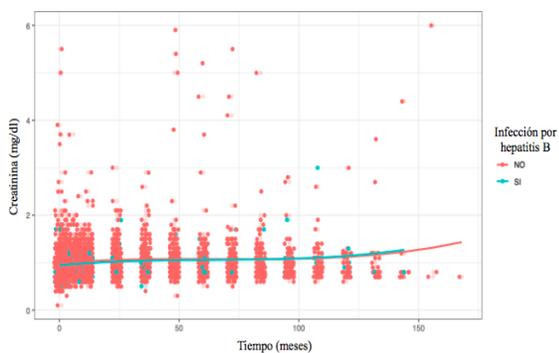
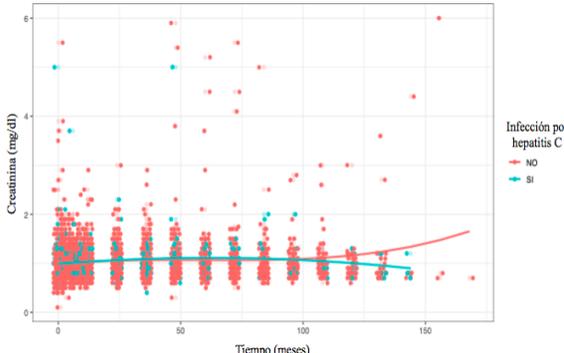


Figura 6



De las complicaciones de cirrosis, la única que mostró diferencias en la evolución del valor de creatinina fue la presencia de descompensaciones ascítico edematosa (Figura 7 y 8).

Figura 7

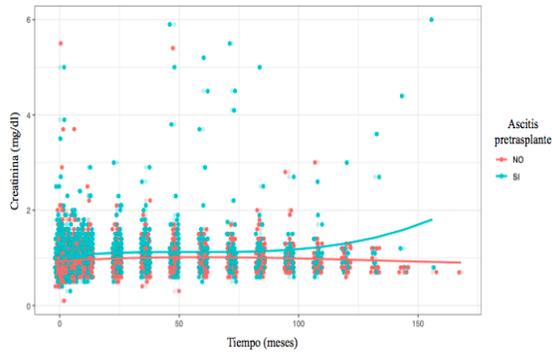
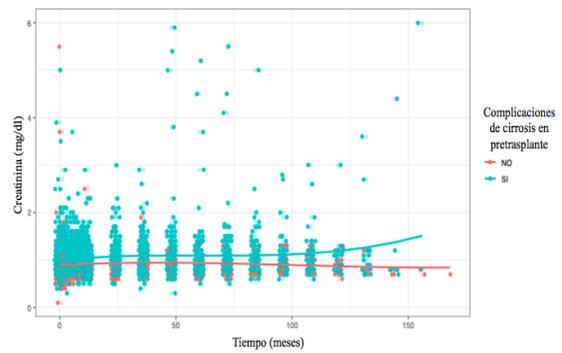


Figura 8



El antecedente de diabetes, hipertensión arterial y la presencia de injuria renal en el postoperatorio temprano son los principales factores asociados con el aumento de creatinina (Figura 9, 10 y 11). Los niveles de ácido úrico pretrasplante muestran una tendencia a mantener un nivel de creatinina mayor entre los paciente con niveles  $>5.7$  mg/dl con respecto a los pacientes con niveles inferiores a 3.5 mg/dl (Figura 12). Bilirrubinas, INR, sodio pretrasplante y las características periprocedimiento como paro cardiorrespiratorio y uso de vasopresor por hipotensión del donante, así como uso de hemoderivados o infección en el primer mes postrasplante, no mostraron diferencias.

Figura 9

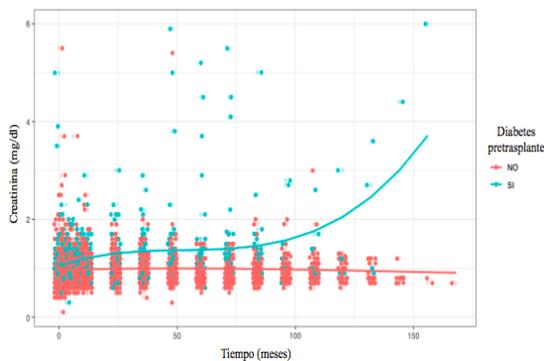


Figura 10

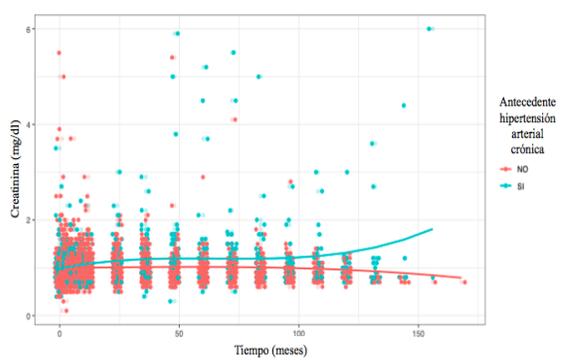
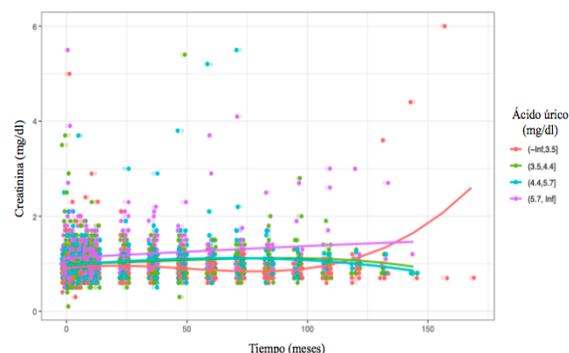
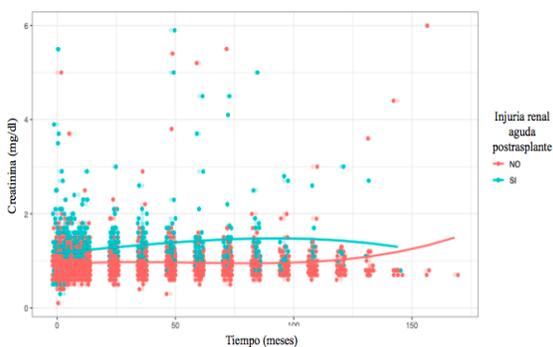


Figura 11

Figura 12



Las gráficas muestran mayores discrepancias después de los 100 meses de seguimiento debido al bajo número de pacientes que cuentan con más de 10 años de seguimiento. Esto implica que los datos son más o menos comparables hasta este punto, teniendo en cuenta que los casos de aumento en la creatinina modificarán de forma sustancial la curva del subgrupo.

## 10. Discusión

Se estudió la relación entre múltiples factores tanto sociodemográficos como clínicos en el desarrollo de enfermedad renal crónica posterior al trasplante hepático, en función de la creatinina y la tasa de filtración glomerular.

Se ha descrito previamente que hasta un 71% de los pacientes a los 5 años postrasplante presentan una tasa de filtración glomerular menor a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (12), sin embargo en nuestra cohorte sólo se documentó un descenso hasta los 13 años de seguimiento, con un promedio de TFG de 59,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En cuanto a las variables demográficas no se encontró diferencia significativa en sexo, sin embargo se evidencia un promedio de creatinina en el tiempo más cercano a la normalidad en las mujeres, contrario a lo anteriormente documentado (12), con OR de 7,84, 95% IC 2,04-30,08 de mujer y falla renal (17).

La edad por su parte, demostró una relación proporcional con el incremento de creatinina (14), con un promedio de creatinina menor en los pacientes más jóvenes (menores de 44 años), sin llegar a traducirse en un deterioro significativo de la función renal para los de mayor edad.

Entre las comorbilidades, la diabetes mellitus se reportó con una prevalencia en el pretrasplante de 21.2%, similar a lo encontrado en otra cohorte colombiana de pacientes con trasplante hepático

(14). La prevalencia se incrementó discretamente hasta 23,5% en el postrasplante, más probablemente secundario al uso de inhibidores de calcineurina y esteroides que se asocian a la aparición de diabetes de novo postrasplante (NODAT) (24), estos factores en combinación pueden explicar que la diabetes se comporte como una de las variables con mayor diferencia e impacto en el ascenso de creatinina en el tiempo. La hipertensión arterial pretrasplante fue menos prevalente en este estudio con un 28.1%, respecto a un 37.2% reportado en los paciente trasplantados entre 2005 y 2013 en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín (17). Esta variable también mostró diferencia en la evolución de la creatinina, siendo coherente con lo reportado en la literatura.

La principal indicación de trasplante fue la cirrosis autoinmune, seguido por etiología alcohólica y criptogénica. La hepatitis C se documentó solo en el 17,3% y no mostró diferencias en creatinina durante el seguimiento. Llama la atención ya que en general, la hepatitis C es la causa de aproximadamente 41% de los trasplantes hepáticos secundarios a cirrosis (7,21) y se asocia con un RR de 1,15 (95% IC 1,08-1,26) con el desarrollo de enfermedad renal crónica en esta población (14). La hepatitis B tampoco mostró diferencia.

Las escalas de Child Pugh y MELD, utilizadas históricamente para priorizar la asignación del órgano a trasplantar de acuerdo a la severidad de la enfermedad, no mostraron diferencias. Anteriormente en el estudio de Pinto R, et al (21) se reportó que gran parte de los pacientes que desarrollaron falla renal crónica al sexto mes postrasplante se encontraban en estadio Child B y C.

En esta cohorte el 88% de los pacientes presentó una o varias complicaciones de cirrosis pretrasplante, siendo predominante la ascitis (57.2%), el análisis bivariado demostró una asociación de esta con deterioro en el valor de creatinina. No evidente en esta oportunidad para síndrome hepatorenal (12).

La asociación de hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia con deterioro de la función renal descrita previamente (12) tampoco se documentó en esta cohorte. El ácido úrico en límite superior mostró diferencias en la evolución de creatinina respecto a sus valores más bajos concordante con reportes anteriores que mostraban duplicación de creatinina e incluso aumento de mortalidad en presencia de hiperuricemia (17), se ha propuesto que el ácido úrico desempeña un papel causal en la disfunción renal por inducción de arteriopatía aferente, inflamación crónica y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (17).

Entre los factores perioperatorios, la presencia de injuria renal en el postoperatorio inmediato reportada en este estudio con una prevalencia de 28% respecto a 7,6% documentado antes (11), es uno de los principales factores asociados con el aumento de creatinina en el seguimiento crónico (9,11,14). Otras características como paro cardiorrespiratorio y uso de vasopresor por hipotensión del donante, así como uso de hemoderivados en el intraoperatorio o infección en el primer mes

postrasplante, no mostraron diferencias, desestimando mecanismos de isquemia renal con injuria tubular (7,21) como posibles asociaciones con el desarrollo de enfermedad renal crónica.

Una de las variables con mayor asociación histórica a la lesión renal postrasplante es el uso de los inhibidores de calcineurina, sin embargo son el pilar que asegura una mayor sobrevida tanto del receptor como del injerto especialmente en el primer año (11), esto explica su mayor prescripción durante dicho periodo de tiempo en esta cohorte, particularmente de tacrolimus. Después de los primeros 6 meses postrasplante, 62,3% continúan con la combinación de tacrolimus y micofenolato, pues como se conoce, el desarrollo de enfermedad renal crónica es mayor para ciclosporina que para tacrolimus (RR 1,25, 95% IC 1,17-1,30 vs. 1,00 respectivamente) (15). Se debe considerar también que la alteración de la función renal secundaria a este tipo de inmunosupresión en los primeros 6 meses post trasplante depende del tiempo de uso y puede ser reversible con su suspensión (14,18). Por lo anterior, hasta 57.4% requirieron modificación del esquema inmunosupresor a lo largo del seguimiento, siendo lo más frecuente el inicio de inhibidores de mTOR como reemplazo a fármacos anticalcineurínicos, pues se conoce que el uso de sirolimus o micofenolato con este fin puede mejorar la función renal incluso en un 89%, no obstante, a costa de diferentes grados de rechazo del injerto (11). Para esta cohorte se reportó una prevalencia del 0.5% de rechazo hiperagudo, 26.8% de rechazo agudo y 1.7% rechazo crónico y solo el 3.8% requirió un segundo injerto. De lo anterior se puede inferir que el rápido ajuste de la inmunosupresión según el protocolo institucional se tradujo en un deterioro más lento de la función renal en este grupo de pacientes respecto a lo reportado previamente.

En conclusión, la prevalencia así como el momento de ascenso de la creatinina de esta cohorte es inferior a la reportada en la literatura en los pacientes con trasplante hepático, lo que sugiere un ajuste temprano de la inmunosupresión, así como de las comorbilidades, que se traduce en un aparente menor deterioro de la función renal de estos pacientes en el tiempo.

## **11. Alcance y limitaciones de la investigación**

Los alcances de este estudio se basan en la identificación de la evolución del deterioro de la función renal en pacientes postrasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil así como la identificación de aquellos factores relacionados modificables que pueden tener un impacto en la morbilidad y mortalidad de estos de pacientes.

Nuestras limitaciones están dadas por el modelo de estudio, ya que al ser una cohorte histórica puede estar sujeto a fallas en el reporte y la información. Se requiere de confianza en los datos consignados en las historias clínicas y es probable que, aunque se ha realizado una revisión de literatura exhaustiva, no se hayan añadido variables de importancia que pueden estar relacionadas

con el desenlace de interés, por tanto, no será posible establecer su papel en la asociación. La heterogeneidad de los datos y en los tiempos de seguimiento de los pacientes, no permitió realizar un ajuste multivariado de las curvas de deterioro de la función renal, por lo que será necesario ampliar el tamaño del grupo de análisis con el fin de encontrar mayor consistencia y un número adecuado de sujetos para realizar análisis de regresión longitudinales.

Los resultados del presente trabajo serán inferibles únicamente a la población incluida debido a la naturaleza de la selección de la cohorte que incluye un solo centro médico, en tal sentido no es posible tomar decisiones clínicas en escenarios diferentes al descrito en la población, e incluso no se debe asumir prospectividad de sus resultados.

## 12. Referencias

1. Martin P, Dimartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59(3):1144–65.
2. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;(September):1–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060>
3. OPTN/SRTR. Annual Data Report: Liver [Internet]. 2018. Available from: [https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual\\_reports/2018/Liver.aspx](https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2018/Liver.aspx)
4. Reddy SS, Civan JM. From Child-Pugh to Model for End-Stage Liver Disease: Deciding Who Needs a Liver Transplant. *Med Clin North Am* [Internet]. 2016;100(3):449–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2015.12.002>
5. National Health Institute of Colombia donation and transplant network. Colombia, Annual Report on Donation and Transplant Network. Issn 2256-408X. 2016;5:1–65.
6. Instituto Nacional de Salud. Informe Ejecutivo 2019 Coordinación Red Nacional de Donación y Trasplantes. Ministerio de Salud, Colombia. 2019.
7. Olarte Parra C, Otero Arrázola LM. Survival in Patients with Liver Transplantation performed in the. 2005; Available from: <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/10554/1015398846-2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
8. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, Pirenne J, Valdecasas JC, Muiesan P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* [Internet]. 2016;64(2):433–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>
9. Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: Past, present and future. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013;10(7):434–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.88>

10. Of OJOS, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013;3(1):4–4. Available from: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO CKD-MBD GL KI Suppl 113.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO%20CKD-MBD%20GL%20KI%20Suppl%20113.pdf)  
<http://www.nature.com/doi/10.1038/kisup.2012.73>  
<http://www.nature.com/doi/10.1038/kisup.2012.76>
11. Zhang W, Fung J. Limitations of current liver transplant immunosuppressive regimens: renal considerations. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* [Internet]. 2017;16(1):27–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1499-3872\(16\)60167-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1499-3872(16)60167-4)
12. Fox AN, Brown RS. Is the Patient a Candidate for Liver Transplantation? *Clin Liver Dis* [Internet]. 2012;16(2):435–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2012.03.014>
13. Pratima Sharma, Kathy Welch, Richard Eikstadt, Jorge A. Marrero, Robert J. Fontana and ASL. Renal Outcomes After Liver Transplantation in the Model for End-Stage Liver Disease Era. *Liver Transplant*. 2007;13(3):465–6.
14. James SK, Stenestrand U, Lindback J, Carlsson J, Schersten F, Nilsson T, et al. Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ. *N Engl J Med*. 2003;360(19):1933–11945.
15. Wei Y, Zhang L, Lin H, Li J, Li B, Yan L, et al. Factors Related to Post-Liver Transplantation Acute Renal Failure. *Transplant Proc*. 2006;38(9):2982–4.
16. Sirivatanauksorn Y, Parakonthon T, Premasathian N, Limsrichamrern S, Mahawithitwong P, Kositamongkol P, et al. Renal dysfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* [Internet]. 2014;46(3):818–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.124>
17. Nieto Ríos JF, Serna Higueta LM, Vélez Rivera JD, Giraldo Salazar HA, Vélez Morales JF, Pérez Guerra V, et al. Chronic Kidney Disease in Liver Transplant Patients in the Hospital Pablo Tobón Uribe 2005-2013. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2015;30(4):399–406. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572015000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572015000400003&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
18. Umbro I, Tinti F, Piselli P, Fiacco F, Giannelli V, Di Natale V, et al. Occurrence of chronic renal failure in liver transplantation: Monitoring of pre- and posttransplantation renal function. *Transplant Proc* [Internet]. 2012;44(7):1956–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.06.012>
19. Velásquez Ospina A. Oración maestros de la cirugía colombiana TRASPLANTE DE ÓRGANOS GRUPO DE TRASPLANTES HUSVP-U DE A MEDELLÍN. 2005. p. 455–62.
20. Cheung A, Levitsky J. Follow-up of the Post-Liver Transplantation Patient. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2017;21(4):793–813. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326117300545>
21. Pinto R, Idrovo V, Tapias M, Vera A, Jiménez SJ, Carrizosa E. Incidence of chronic kidney disease and risk factors for patients who underwent liver transplantation at Fundación Santa Fe University Hospital from 2004 to 2008. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2011;26(3):178–85.
22. Stravitz RT, Carl DE, Biskobing DM. Medical Management of the Liver Transplant Recipient. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2011;15(4):821–43. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2011.08.007>

23. O’Riordan A, Wong V, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Chronic kidney disease post-liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(9):2630–6.
24. Yadav AD, Chang Y-H, Aqel BA, Byrne TJ, Chakkerla HA, Douglas DD, et al. New Onset Diabetes Mellitus in Living Donor versus Deceased Donor Liver Transplant Recipients: Analysis of the UNOS/OPTN Database. *J Transplant* [Internet]. 2013;2013:269096. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3800575&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>