

**PREVALENCIA DE HIPERGLICEMIA PERIOPERATORIA Y DESENLACES
EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPATICO ADULTO**

MARIA CLAUDIA ESCOBAR RUBIO, MD

TRABAJO DE GRADO
Presentado como requisito para optar al título de
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

FUNDACION CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
BOGOTÁ, COLOMBIA
2018

**PREVALENCIA DE HIPERGLICEMIA PERIOPERATORIA Y DESENLACES
EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPATICO ADULTO**

MARIA CLAUDIA ESCOBAR RUBIO, MD

Directores

FELIX RAMON MONTES

Especialista en Anestesia cardiotorácica

Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología

Tutor Metodológico

OSCAR MAURICIO PEREZ FERNANDEZ, MD

Especialista en Epidemiología y Medicina Interna

FUNDACION CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGIA

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

BOGOTÁ, COLOMBIA

2018

PREVALENCIA DE HIPERGLICEMIA PERIOPERATORIA Y DESENLACES EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPATICO ADULTO

AUTORES

María Claudia Escobar Rubio, MD

Residente de Anestesiología
Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología
Universidad del Rosario
E-mail: mariac.escobar@urosario.edu.co

Félix Ramón Montes, MD

Especialista en Anestesia Cardiorácica.
Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología
Universidad del Rosario
E-mail: felix.ramon.montes@gmail.com

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Departamento de Anestesiología y Anestesia Cardiorácica
Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología

Departamento de Cirugía de Trasplante
Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología

LISTA DE ABREVIATURAS

DM - Diabetes Mellitus
NODAT – Diabetes de nuevo inicio asociada a trasplante
TNF- α – Factor de Necrosis Tumoral alfa
UCI – Unidad de cuidado Intensivo.
SAMBA - Society for Ambulatory Anesthesia Consensus.
ADA/AACE – American Association of Clinical Endocrinologist and American Diabetes Association
ACP - American College of Physicians
VHC – Virus de Hepatitis C
VHB – Virus de Hepatitis B
NASH – Hígado graso no alcohólico.
OR – Odds Ratio
IC – Intervalo de confianza
IMC – Índice de Masa Corporal
HTA – Hipertensión arterial
IAM – Infarto agudo de miocardio
ACV – Ataque Cerebrovascular
EAP – Enfermedad Arterial Periférica
IRC – Insuficiencia Renal Crónica
MELD - Model for End-stage Liver Disease
GR – Glóbulos Rojos
CUP – Concentrado único Plaquetario
HbA1C – Hemoglobina glicosilada

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. Resumen	6
2. Introducción	7
3. Pregunta de Investigación	8
4. Justificación	9
5. Marco Teórico	10
5.1 Generalidades	10
5.2 Definición de hiperglicemia	10
5.3 Fisiopatología	11
5.4 Epidemiología de la hiperglicemia perioperatoria	14
5.5 Hiperglicemia perioperatoria y trasplante hepático	14
5.6 Hiperglicemia perioperatoria y desenlaces postrasplante	15
6. Objetivos	17
7. Metodología	18
7.1 Diseño del estudio	18
7.2 Población y muestra	18
7.3 Tamaño de la muestra	18
7.4 Criterios de inclusión y exclusión	19
7.5 Hipótesis	26
7.6 Recolección de Información	28
7.8 Plan de análisis	29
7.9 Aspectos Éticos	29
8. Resultados	30
8.1 Recolección de datos	30
8.2 Flujograma de proceso de recolección.	30
8.3 Análisis de la Población	31
8.4 Desenlaces primarios y secundarios	36
8.5 Análisis Multivariado	37
9. Discusión	43
10 Conclusiones	51
11. Limitaciones del estudio	52
Referencias	53
12. Anexos	57

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La hiperglicemia perioperatoria en pacientes sometidos a trasplante hepático no ha sido evaluada en términos de riesgo en la población colombiana sometida a trasplante hepático y en la literatura mundial la evidencia es escasa y controvertida sin embargo los efectos observados son de relevancia clínica en el pacientes trasplantado.

OBJETIVO: Determinar si existe asociación de riesgo con mortalidad, infección, NODAT y rechazo del injerto en los pacientes sometidos a trasplante hepático que presentan hiperglicemia en los años 2006-2017 en la FCI – IC.

METODOLOGIA: Estudio observacional con componente analítico de cohorte histórica. Se dividieron dos cohortes que se denominaron Grupo 1 y Grupo 2 según si presentaron o no hiperglicemia perioperatoria respectivamente. Se realizó un análisis univariado y bivariado para descripción de la población y posteriormente un modelo de regresión logística de nuestra variable de agrupación con cada uno de los desenlaces primarios y secundarios.

RESULTADOS: Se obtuvo el análisis sobre una población diana de 353 pacientes, la prevalencia observada de hiperglicemia perioperatoria fue de 41.6%, principalmente en pacientes no diabéticos. Con respecto a los desenlaces primarios y secundarios no se observó asociación independiente en cada uno de los modelos construidos, sin embargo se observó que la hiperglicemia durante las primeras 48 horas de manejo en UCI aumenta significativamente más el riesgo de NODAT.

CONCLUSIONES: Los resultados demuestran que la hiperglicemia perioperatoria más que una causa es un efecto fisiopatológico y que el adecuado control metabólico atenúa los efectos de riesgo que han sido descritos en la literatura.

Palabras clave: *Hiperglicemia perioperatoria, Trasplante hepático, NODAT, Infección postrasplante.*

1. INTRODUCCIÓN

La hiperglicemia es una variable clínica frecuente en el paciente hospitalizado y en el paciente quirúrgico. Teniendo en cuenta las características o eventos fisiopatológicos que desencadenan su presentación es de esperar que la prevalencia sea alta y variable según el tipo de intervención realizada. Actualmente, la hiperglicemia perioperatoria tiene una frecuencia de presentación que varía entre el 20 – 30% de los pacientes sometidos a procedimientos de cirugía general (1) y del 50 – 80% de aquellos sometidos a cirugía cardíaca (2). De estos pacientes cerca del 15 - 30% no tienen un diagnóstico previo de Diabetes Mellitus (DM), por lo que se ha denominado a este mecanismo “hiperglicemia por estrés” (3). Adicional a las cifras mencionadas, el impacto está relacionado con el incremento del riesgo de infección, re-intervención quirúrgica, complicaciones neurológicas y muerte, constituyéndose de esta manera en un factor de riesgo de importancia clínica y modificable (1)(4).

En pacientes sometidos a trasplante hepático, la hiperglicemia perioperatoria está asociada con desenlaces a corto y largo plazo que han sido estudiados, entre ellos el incremento del riesgo de infección postoperatoria, la disfunción o pérdida del injerto, enfermedad cardiovascular y aumento en la mortalidad (5). Las definiciones de hiperglicemia son arbitrarias y variables en la mayoría de los estudios publicados en esta población de pacientes, sin embargo el punto de corte definido en los estudios están dirigidos hacia mantener un control glicémico <150 mg/dl (6).

En Colombia los estudios en pacientes con hiperglicemia perioperatoria son limitados y el único estudio publicado hasta la fecha no discrimina los efectos de la hiperglicemia intraoperatoria con la medición en los desenlaces en términos de prevalencia (7).

Basado en estos análisis el objetivo de nuestro estudio es determinar la prevalencia y asociación de infección, mortalidad, rechazo o disfunción del injerto y NODAT entre otros en pacientes con hiperglicemia perioperatoria.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Está la hiperglicemia perioperatoria relacionada con una mayor frecuencia de infección, mortalidad, rechazo, disfunción o NODAT en pacientes sometidos a trasplante hepático adulto?

3. JUSTIFICACIÓN

La hiperglicemia en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos es un evento fisiopatológico relacionado con estrés del procedimiento, manejo anestésico, farmacológico y condiciones preoperatorias. En pacientes sometidos a trasplante hepático electivo la prevalencia es alta con cifras que superan el 90%, sin embargo, es variable según el punto de corte y nivel de glicemia obtenida (7)(8). Adicionalmente, esta manifestación está asociada con desenlaces desfavorables, incrementa el riesgo de infección, rechazo y mortalidad (9). Los estudios publicados hasta la fecha son principalmente retrospectivos y las limitaciones no están intrínsecamente relacionadas al tipo de diseño de los estudios publicados sino también con el tamaño de muestra, las pérdidas del seguimiento y los factores relacionados con el desenlace no tenidos en cuenta en algunos de ellos. Es por esto, que el objetivo de nuestro estudio es determinar el comportamiento glicémico de nuestra cohorte de pacientes sometidos a trasplante hepático desde el 2006 hasta el 2017, con una medición intraoperatoria en las fases preanhepática, anhepática y neohepática y cuáles son los factores relacionados con mal control glicémico durante estos procedimientos. Adicionalmente, realizar una aproximación con respecto a la frecuencia medida por prevalencia de eventos que podrían estar relacionados a hiperglicemia; entre ellos la infección, mortalidad, riesgo de rechazo y NODAT. En nuestra población, hasta la fecha no hay un estudio para determinar el comportamiento de esta variable metabólica y el único cercano genera una discusión teniendo en cuenta que sus resultados no son consistentes con lo publicado en la literatura mundial (7). Por lo anterior, nuestro objetivo es realizar una exploración del comportamiento glicémico con una metodología estricta reconociendo las limitaciones por ser un estudio retrospectivo, pero aprovechando el seguimiento estrecho realizado en la Fundación Cardioinfantil – IC en esta población de pacientes, determinando el impacto en términos de prevalencia y asociación sobre los desenlaces que se han descrito a la fecha y que son de importancia clínica; mortalidad, rechazo, infección y NODAT.

4. MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

Las alteraciones metabólicas de la glucosa son un evento fisiológico frecuente en los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos y está ampliamente demostrada una asociación clara entre la hiperglicemia perioperatoria y desenlaces clínicos adversos (10). De la población de pacientes que presentan hiperglicemia perioperatoria aproximadamente el 15 - 30% no son diabéticos (11), evento que ha sido nombrado “hiperglicemia por estrés” y, adicional a su presentación, se ha convertido en interés clínico determinar la probabilidad o incremento del riesgo de desarrollar DM en el seguimiento. Hasta la fecha los estudios publicados demuestran que aproximadamente el 30-60% de los pacientes tienen intolerancia a los carbohidratos posterior a su egreso hospitalario, y el 60% desarrollan DM a 1 año de seguimiento (12).

DEFINICIÓN

La hiperglicemia perioperatoria incluye el periodo preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio (13), sin embargo, el punto de corte para definir hiperglicemia es variable según el tipo de estudio y la población estudiada. Adicionalmente, las guías actuales no reconocen la hiperglicemia por estrés como un evento diferente a DM preexistente y no hay una distinción en el manejo y control glicémico entre pacientes médicos y quirúrgicos. Los datos son limitados e insuficientes con respecto a la estratificación del riesgo con el fin de adjudicar objetivos terapéuticos en cada una de estas situaciones.

Actualmente las definiciones más aceptadas en las guías de práctica clínica se resumen en la **Tabla 1**.

Guías	Cirugía ambulatoria	UCI
SAMBA (14)	Objetivo terapéutico: Niveles de glucosa intraoperatoria < 180mg/dl	
ADA/AACE (15)		Iniciar terapia con insulina, si glucosa >180 mg/dl Objetivo: 140-180 mg/dl
ACP (16)		Objetivos: glucosa 140-200mg/dl
Sociedad de cuidado crítico (17)		Objetivo: glucosa < 150mg/dl
Sociedad de cirugía de tórax (18)		Glucosa < 180mg/dl durante cirugía

Tabla 1: Recomendaciones, guías internacionales para manejo de hiperglicemia perioperatoria

FISIOPATOLOGIA

Los mecanismos subyacentes de la hiperglicemia perioperatoria no están completamente entendidos, así como los desenlaces desfavorables. Los niveles elevados de glucosa sanguínea generan compromiso en la función celular del neutrófilo y causan sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, ácidos grasos libres y mediadores de la inflamación (19), estos cambios fisiopatológicos contribuyen directamente al daño celular directo, vascular y del sistema inmune.

Estrés quirúrgico

Durante el estado de ayuno, los niveles de glucosa deben mantenerse entre 60 – 100 mg/dl. El estrés quirúrgico de la cirugía, los procedimientos y

medicamentos anestésicos alteran el balance regular de la producción de glucosa hepática y la utilización de la misma por los tejidos periféricos. Adicionalmente, un incremento en las hormonas contrareguladoras como lo son las catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona de crecimiento generan una liberación de citoquinas inflamatorias; entre ellas el TNF alfa, IL-1 e IL-6 (20). El cortisol incrementa la producción de glucosa hepática y estimula el catabolismo proteico, aumenta la gluconeogénesis hepática aumentando de esta manera los niveles de glucosa en sangre, además, las catecolaminas liberadas estimulan la producción de glucagón e inhiben la liberación de insulina por las células beta pancreáticas (21). Estas hormonas también tienen influjo en el metabolismo de los lípidos incrementando la producción de ácidos grasos libres los cuales inhiben la captación de glucosa por los tejidos (22) . El factor de necrosis tumoral alfa interfiere con la síntesis y translocación de receptores transportadores de glucosa 4, reduciendo así su captación por los tejidos periféricos (23) **(Figura 1)**.

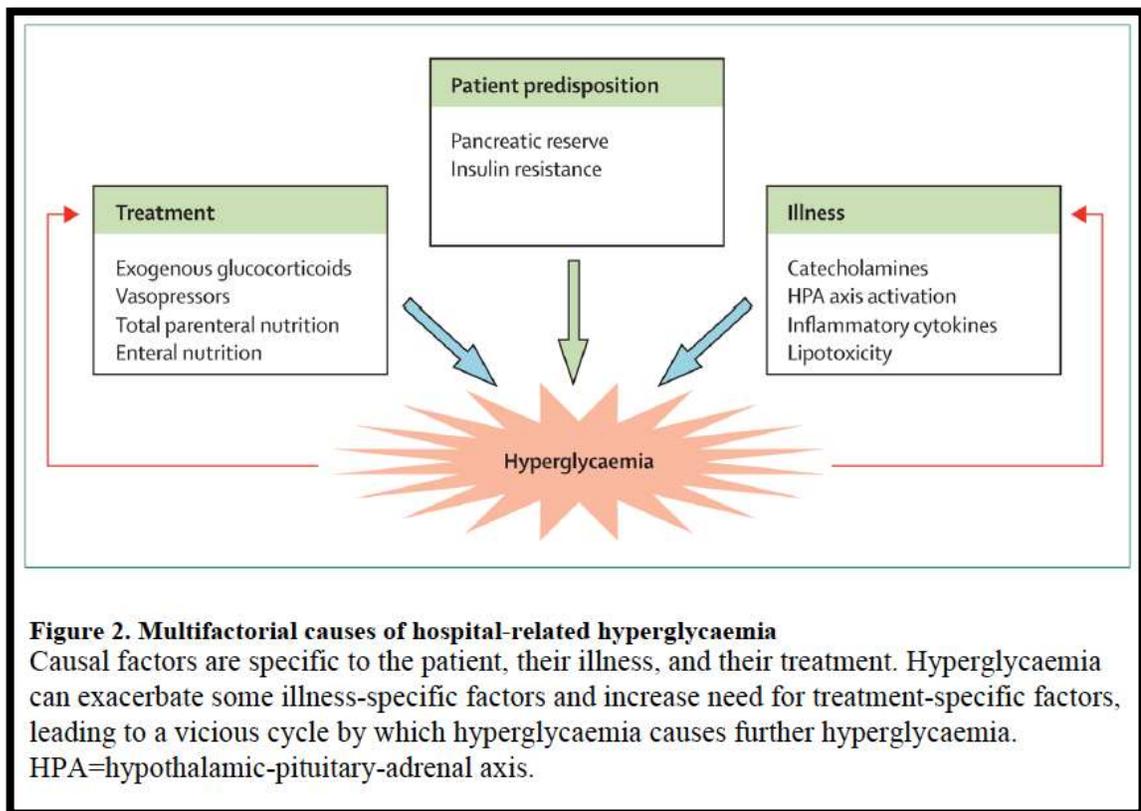


Figura 1: Fisiopatología de hiperglicemia perioperatoria. Tomado de: *Lancet*. 2009 May 23; 373 (9677), Dungan et al.

Todos estos eventos desencadenan alteración en la actividad de la insulina, con un estado relativo de resistencia la cual es más pronunciada en el primer día de postoperatorio y puede persistir hasta 21 días posterior a la cirugía (24).

La magnitud de la respuesta contrareguladora hormonal está relacionada con la severidad del procedimiento quirúrgico y el tipo de anestesia utilizado (25). La cirugía que involucra el abdomen y tórax están asociados con una pronunciada y prolongada duración de la hiperglicemia comparado con otro tipo de procedimientos (25), la anestesia general está más asociada con hiperglicemia y más altos niveles de catecolaminas, cortisol y glucagón que los procedimientos locales o epidurales y, adicionalmente, los agentes anestésicos volátiles inhiben la secreción de insulina e incrementan la producción de glucosa hepática (26).

EPIDEMIOLOGIA DE LA HIPERGLICEMIA PERIOPERATORIA

La hiperglicemia es reportada en 20 - 30% de los pacientes sometidos a procedimientos de cirugía general, y las cifras alcanzan el 80% de aquellos sometidos a cirugía cardiovascular (2). La mayoría de pacientes con hiperglicemia tienen antecedente de DM preoperatoria, sin embargo, del 15 - 30 % no tienen este antecedente. Estudios longitudinales realizados concluyen que aproximadamente 30 – 60% de los pacientes tienen intolerancia a los carbohidratos en el seguimiento postoperatorio y cerca del 60% desarrollan DM a 1 año. Las guías de la sociedad de endocrinología indican que los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos con HbA1C preoperatoria mayor o igual a 6.5% diferenciarían aquellos con DM de novo (12).

TRASPLANTE HEPATICO E HIPERGLICEMIA INTRAOPERATORIA

Los niveles de glucosa en pacientes sometidos a trasplante hepático exceden los 200 mg/dl y en algunos casos se observan cifras de hiperglicemia extrema > 300 mg/dl, hallazgos más frecuentes durante la fase neohepática (27). Adicional a los factores relacionados con la anestesia y el procedimiento quirúrgico, los pacientes con trasplante hepático tienen enfermedad hepática en estado terminal con alteraciones significativas en el metabolismo de la glucosa, sin mencionar los múltiples factores de riesgo diabetogénicos adicionales a los que son sometidos; entre ellos, estrés quirúrgico, corticoesteroides, soluciones glucosadas, transfusión de hemoderivados y vasopresores catecolaminérgicos.

En enfermedad hepática existe un incremento del riesgo de resistencia a la insulina. Aproximadamente el 30 - 60% de los pacientes cirróticos tienen desordenes metabólicos relacionados con la glucosa, hallazgo que se ha denominado “diabetes hepatogénica” (28), con resistencia a la insulina en el tejido muscular, hepático y adiposo e hiperinsulinemia. Factores preoperatorios

como la infección crónica por Virus de Hepatitis C (VHC) pueden tener implicaciones adicionales en estados de hiperglicemia en esta población, además, este virus genera resistencia a la insulina por vías fisiopatológicas diferentes al aumentar la regulación al alza de citoquinas como el TNF alfa, la fosforilación del receptor de la insulina tipo 1, genes de gluconeogénesis como la glucosa 6 fosfatasa y fosfoenolpiruvato carboxiquinasa 2 (29).

Durante el trasplante hepático las concentraciones de glucosa incrementan de forma sustancial en la fase preanehepática. Sin embargo, el aumento es significativamente más alto en la fase neohepática (9).

HIPERGLICEMIA PERIOPERATORIA Y DESENLACES POSTRASPLANTE HEPATICO

En 1996 se realizó una publicación sobre el metabolismo de la glucosa y la respuesta a insulina durante trasplante hepático. Este estudio confirmó la hiperglicemia progresiva durante el trasplante hepático, con un pico mayor después de la reperfusión, hallazgo que sugiere un estado de disminución de las concentraciones de insulina en esta fase y que explica este efecto (30). Sin embargo, las implicaciones son mucho mayores y los estudios se han concentrado en determinar si estos cambios fisiológicos generan un impacto a corto y largo plazo en el postoperatorio. Ammori et al realizan una revisión retrospectiva en pacientes sometidos a trasplante hepático con el fin de determinar el efecto del control metabólico sobre desenlaces clínicos. Para esto determinaron variables clínicas prequirúrgicas del donante, receptor y las concentraciones de glucosa sérica intraoperatoria, dividiendo la cohorte en dos grupos con control glicémico estricto y mal control, identificando que en los pacientes con mal control glicémico la incidencia de complicaciones postoperatorias son similares, sin embargo, si existe un significativo incremento de infección a 30 días postrasplante (48% Vs 30%, $p = 0.02$) e incremento en la

mortalidad (21.9% Vs 8.8%; $p = 0.05$) a 1 año del trasplante (5). Estudios posteriores confirman esta hipótesis y son consistentes con los resultados obtenidos, encontrando que la hiperglicemia intraoperatoria es un factor independientemente asociado con infecciones de sitio quirúrgico postoperatorias (31)(32).

Con respecto a la hiperglicemia intraoperatoria, riesgo de rechazo y disfunción del injerto los datos son inconsistentes (6). La plausibilidad biológica de este evento está relacionada con mecanismos inmunológicos. La hiperglicemia genera un aumento en la presentación antigénica y coestimulación, incrementa el daño isquémico y la respuesta inflamatoria de isquemia/reperfusión, genera una activación de células dendríticas con incremento en la expresión de moléculas de adhesión y producción de citoquinas (8). Wallia et al encuentra una asociación de riesgo entre el control glicémico óptimo postrasplante inmediato y una disminución del riesgo de rechazo subsecuente comparado con aquellos sin adecuado control glicémico (OR 0.05, IC95% 0.0015 -0.2) (33).

En nuestra población un estudio de cohorte retrospectiva de pacientes colombianos trasplantados no encontró asociación entre infección (OR 0.62, IC95% 0.16 -2.25), riesgo de rechazo (OR 1.49, IC95% 0.55-4.05) o tiempo de estancia hospitalaria (7).

Dentro de los determinantes de hiperglicemia intraoperatoria se han estudiado el género, la urgencia en el procedimiento, tiempo de cirugía, lactato sérico final intraoperatorio y adicionalmente cuando la hiperglicemia es refractaria al manejo médico se encontró una asociación con aumento del tiempo de recuperación funcional del hígado trasplantado (34)

Es importante mencionar que la mayoría de los estudios realizados a la fecha tienen naturaleza retrospectiva con las limitaciones que esto implica y los tamaños de muestra son pequeños, incluso algunos de ellos son reportados como series de caso.

5. OBJETIVOS

a. OBJETIVO GENERAL

- Determinar si existe asociación entre la hiperglicemia perioperatoria y la prevalencia de infección, mortalidad, rechazo y NODAT en pacientes sometidos a trasplante hepático donante cadavérico en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología desde Enero de 2006 hasta Diciembre de 2017.

b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar una descripción general de la población con trasplante hepático.
- Identificar la frecuencia de hiperglicemia perioperatoria en la población diabética y no diabética sometida a trasplante hepático.
- Describir el comportamiento cuantitativo de la glicemia durante la fase preanhepática, anhepática, neohepática y durante las 48 horas posteriores al trasplante.
- Determinar la prevalencia de infección, mortalidad, rechazo y NODAT en pacientes con trasplante hepático que presentaron hiperglicemia perioperatoria comparado con aquellos que no la presentaron.
- Establecer si existe asociación de riesgo entre los pacientes que se someten a trasplante hepático y el riesgo lesión renal aguda, tiempo de estancia hospitalaria y en UCI.
- Esclarecer si existen otros factores de riesgo intraoperatorios no evaluados en cohortes previas que tengan asociación directa o inversa con los desenlaces medidos.

2. METODOLOGÍA

a. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional con componente analítico de cohorte histórica de los pacientes sometidos a trasplante hepático adulto donante cadavérico en la Fundación Cardioinfantil desde el año 2006 hasta el 2017.

b. POBLACIÓN Y MUESTRA

- **Población elegible:** Pacientes llevados a trasplante hepático adulto con donante cadavérico en la FCI-IC durante el periodo de tiempo comprendido entre 2006 – 2017.
- **Población de estudio:** Pacientes de la población elegible que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

c. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluirán todos los pacientes llevados a trasplante hepático electivo durante el periodo de estudio, por lo que será un censo de pacientes y no se realiza cálculo de tamaño de muestra.

d. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Criterios de inclusión:

- Edad mayor o igual a 18 años.
- Pacientes sometidos a trasplante hepático donante cadavérico por cualquier etiología.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que presentaron muerte intraoperatoria o durante las primeras 48 horas del trasplante.

- Datos insuficientes en historia clínica.
- Trasplante dual.
- Pacientes sometidos a retrasplante.

e. TABLA DE DEFINICIÓN DE VARIABLES (Tabla 2)

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medida / categoría de respuesta
Variables clínicas del receptor				
Edad	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta el momento de la recolección de información. Medida en años cumplidos.	Registrada en la historia clínica	Nominal	años
Género	Agrupamiento de los individuos en dos grupos determinados por su característica sexual: Masculino o Femenino.	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. (F) 1. (M)
Índice de masa corporal	Razón matemática que relaciona la talla con el peso y se calcula así: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla (m)}^2$	Registrado en historia clínica o calculado a partir de datos de ingreso.	Numérico	Kg/m ²
Tiempo de hospitalización previo al trasplante	Días transcurridos desde el ingreso a la FCI y el trasplante hepático.	Registrado en historia clínica	Numérico	Días
Fecha ingreso hospitalización	Día de ingreso a la FCI	Registrado en historia clínica	Numérico	Fecha
Fecha egreso hospitalización	Día de salida de la FCI	Registrado en historia clínica	Numérico	Fecha

Fecha de cirugía	Día del trasplante	Registrado en historia clínica	Numérico	Fecha
Fecha ingreso UCI	Día de ingreso a la UCI luego del procedimiento.	Registrado en historia clínica	Numérico	Fecha
Fecha egreso UCI	Día de salida de la UCI luego del procedimiento.	Registrado en historia clínica	Numérico	Fecha
Antecedentes personales				
HTA	Criterios diagnósticos de Hipertensión arterial JNC 8	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
DM2	Según criterios de la ADA	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
EPOC	Definido por antecedentes	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
EAO	Definido por antecedentes	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
Hipotiroidismo	Definido por antecedentes	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
IAM	Definido en los antecedentes	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
ACV	Definido en los antecedentes	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
Dislipidemia	Definido en los antecedentes	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
Enfermedad cardiovascular	Presencia de antecedente (IAM, ECV, EAP)	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
ERC	Definida con TFG (tasa filtración glomerular) < 60 ml/min	Registrada en la historia	Nominal	0. No 1. Si

		clínica o calculada a partir de los datos de ingreso		
Estadio ERC	Definido en los antecedentes, HC	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
Diálisis	Definido en lo antecedentes, HC	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
Tipo diálisis	Definido en lo antecedentes, HC	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No aplica 1. Hemodiálisis 2. Peritoneal
Autoinmunes	Definido en lo antecedentes, HC	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
Cirrosis				
Child pugh Score	Puntaje usado para evaluar estado de síntesis hepática y pronóstico	Registrada en la historia clínica	Ordinal	1. Child A 2. Child B 3. Child C
MELD	Puntaje para valorar severidad de enfermedad hepática y pronóstico	Registrada en la historia clínica	Numérica	Puntos
Etiología de la Cirrosis				
Infección por VHC	Confirmada por laboratorio	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
Infección por VHB	Confirmada por laboratorio	Registro de historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
NASH	Confirmada por estudio histopatológico y/o historia clínica	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
Alcohólica	Requiere documentación de antecedente exposicional significativo	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
Autoinmune	Cirrosis confirmada por estudio histopatológico y marcadores de autoinmunidad	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si

Criptogénica	Etiología no identificada	Registrada en la historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
Variables relacionadas con la anestesia				
Hemoderivados				
Glóbulos rojos (GR)	Número de unidades de GR transfundidos durante el procedimiento y hasta las primeras 48 horas	Historia clínica y récord de anestesia	Numérica	Número de unidades
Concentrado único plaquetario (CUP)	Número de CUP transfundidos durante el procedimiento y hasta las primeras 48 horas	Historia clínica y récord de anestesia	Numérica	Número de CUP
Crioprecipitados	Número de crioprecipitados transfundidos durante el procedimiento y hasta las primeras 48 horas.	Historia clínica y récord de anestesia	Numérica	Número de crioprecipitados
Lactato inicial	Lactato al inicio de la cirugía	Record de anestesia	Numérica	mmol/l
Lactato final	Lactato al final de la cirugía	Record de anestesia	Numérica	mmol/l
Cambio lactato	Diferencia en el lactato final - inicio de cirugía	Record de anestesia	Numérica	mmol/l
Síndrome de reperfusión	Criterio diagnóstico de síndrome de reperfusión	Historia clínica y récord de anestesia	Nominal	0. No 1. Si
pH inicial	pH al inicio de la cirugía	Record de anestesia	Numérica	NS

pH final	pH al final de la cirugía	Record de anestesia	Numérica	NS
Variables relacionadas con el procedimiento				
Tiempo de cirugía (min)	Tiempo transcurrido desde el inicio de la incisión hasta cierre de piel.	Historia clínica y récord de anestesia	Numérica	Minutos
Tiempo de isquemia fría (min)	Tiempo desde el clampeo de la circulación hepática en el donante hasta la anastomosis vascular en el receptor	Historia clínica y récord de anestesia	Numérica	Minutos
Tiempo de fase anhepática (min)	Tiempo desde el clampeo de la circulación hepática en el receptor hasta la anastomosis vascular en el receptor	Historia clínica y récord de anestesia	Numérica	Minutos
Insulina e inmunosupresores				
Dosis de insulina intraoperatoria total	Número de UI (Unidades Internacionales de insulina utilizadas)	Historia clínica y récord de anestesia	Numérica	Minutos
Dosis de Metilprednisolona	Cantidad en mg/dl de esteroide utilizado intraoperatorio y durante las primeras 48 horas del POP.	Historia clínica y récord de anestesia	Numérica	Mg/dl
Variable de agrupación				
Glicemia en fase preanhepática	Niveles de glucosa en mg/dl en la fase preanhepática (incluye desde la inducción anestésica hasta la exclusión vascular y retiro del órgano enfermo)	Récord de anestesia – gases arteriales	Numérica	Mg/dl
Glicemia en fase anhepática	Niveles de glucosa en mg/dl en la fase anhepática (incluye desde la exclusión vascular hepática hasta la revascularización del injerto).	Récord de Anestesia y gases arteriales	Numérica	Mg/dl

Glicemia en fase neohepática	Niveles de glucosa en mg/dl en la fase neohepática (incluye desde la reperfusión hepática hasta el cierre de piel)	Récord de anestesia y gases arteriales	Numérica	Mg/dl
Hiperglicemia 48h UCI	Nivel de glucosa > 180 mg al menos en un momento en el periodo postoperatorio y primeras 48 h en UCI	Historia clínica	Numérico	0. No 1. Si
Hiperglicemia perioperatoria	Niveles de glucosa > 180mg/dl en al menos un momento durante el periodo intraoperatorio y POP hasta las primeras 48 horas.	Récord de anestesia e historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
Hipoglicemia	Niveles de glucosa < 60 mg/dl al menos en un momento en intraoperatorio y 48 horas post UCI.	Historia clínica	Numérico	0. No 1. Si
Variables de desenlace primario				
1. Infecciones				
Infección de vías urinarias	Infección documentada por clínica y aislamiento microbiológico y que se presenta posterior a las 48 horas del trasplante hepático	Historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
Neumonía	Infección documentada por criterios clínicos, radiográficos y/o aislamiento microbiológico y que se presenta 48 h posterior al trasplante hepático.	Historia clínica	Nominal	0. No 1. Si
Bacteriemia	Aislamiento microbiológico bacteriano en sangre (hemocultivos) y que se presenta 48 horas posterior al trasplante hepático, si es gramnegativo N*1 hemocultivo positivo, si es gram positivo N2 hemocultivos positivos.	Historia clínica	Nominal	0. No 1. Si

Colangitis	Infección de la vía biliar con requerimiento de intervención para drenaje con derivación biliar interna o CPRE, se presenta después de 48 horas del trasplante hepático.	Historia clinica	Nominal	0. No 1. Si
Infección del sitio quirúrgico	Infección en área quirúrgica presentada 48 horas después del trasplante y hasta los 30 días siguientes	Historia clinica	Nominal	0. No 1. Si
2. Mortalidad				
Mortalidad a 30 días	Mortalidad después de las 48 horas del trasplante y hasta los 30 días.	Historia clinica	Nominal	0. No 1. Si
Mortalidad a 7 días	Mortalidad después de las 48 horas del trasplante y hasta los 7 días.	Historia clinica	Nominal	0. No 1. Si
3. NODAT				
NODAT a 6 meses	NODAT en el seguimiento a los 6 meses del trasplante	Historia clinica	Nominal	0. No 1. Si
4.Rechazo del injerto				
Rechazo del injerto a 3 meses	Rechazo documentado por estudio histopatológico desde las 48 horas del trasplante y hasta los primeros 90 días del trasplante.	Historia clinica	Nominal	0. No 1. Si
VARIABLES DE DESENLACE SECUNDARIO				
Tiempo de estancia en UCI	Número de días desde el ingreso a UCI en el POP hasta el egreso a pisos de hospitalización.	Historia clinica	Numérica	Días
Tiempo de estancia hospitalaria	Número de días desde el ingreso a FCI hasta el egreso.	Historia clinica	Numérica	Días

Lesión renal aguda	Lesión renal aguda caracterizada por elevación de azoados por criterios KDIGO	Historia clinica	Nominal	0. No 1. Si
Reintervención	Necesidad de reintervención quirúrgica posterior a las primeras 48 horas del POP.	Historia clinica	Nominal	0. No 1. Si

f. HIPÓTESIS

Hipótesis nula:

La hiperglicemia perioperatoria en pacientes sometidos a trasplante hepático adulto donante cadavérico NO está asociada con riesgo de infección, rechazo y/o disfunción del injerto temprana, mortalidad y NODAT.

Hipótesis alterna:

La hiperglicemia perioperatoria en pacientes sometidos a trasplante hepático adulto donante cadavérico está asociada con incremento de riesgo de infección, rechazo y/o disfunción del injerto temprana, mortalidad y NODAT.

g. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Se diseñó un formulario de recolección de datos donde se incluyeron todas las variables descritas en la tabla 2 (ver Anexo 1). Se revisará cada una de las historias clínicas y récord de anestesia para la medición de hiperglicemia intraoperatoria y se realizará la revisión de la historia médica en UCI para la medición de la glicemia en las primeras 48 horas del postrasplante y el seguimiento de historia clínica de trasplante hepático para la definición de los eventos primarios (mortalidad, infección, rechazo y NODAT) y secundarios (Lesión renal aguda, Tiempo de estancia en UCI y tiempo de estancia

hospitalaria). Se extraerán los datos para, posteriormente, ser analizados en el programa SPSS v. 20.0 para su respectivo análisis estadístico.

h. PLAN DE ANÁLISIS

i. **Software:** Todos los análisis serán realizados en el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chiacgo, Illinois) versión 20.0 con licencia para la Universidad del Rosario.

ii. **Análisis univariado:**

Características de la población: Las variables clínicas cuantitativas según su distribución serán descritas con medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos de acuerdo con pruebas de normalidad y las variables categóricas serán descritas por medio de frecuencias y porcentajes.

El objetivo será definir las variables relacionadas con el evento de interés (**Definida como la variable de agrupación**) en este caso hiperglicemia perioperatoria, la medición será realizada a partir de la historia clínica obteniendo el reporte de gases arteriales de cada una de las fases (preanhepática, anhepática y neohepática) y que son estrictamente reportados en el record de anestesia, para ello se definirán las variables así:

- **Hiperglicemia intraoperatoria:** Definida como un valor de glicemia >180 mg/dl **reportada en gases arteriales en cualquiera de las fases preanhepática, anhepática y neohepática)**
- **Hiperglicemia postoperatoria:** Definida como cualquier valor de glicemia >180 mg/dl reportada en gases arteriales a nivel intraoperatorio y además durante las primeras 48 horas del procedimiento quirúrgico

Se realizará una división de la cohorte según los niveles de glicemia en dos grupos, así:

- ✓ **Grupo 1:** Pacientes que presenten al menos 1 valor de hiperglicemia intraoperatoria y/o postoperatoria (**hiperglicemia perioperatoria**)
- ✓ **Grupo 2:** Pacientes que no presenten hiperglicemia intraoperatoria y postoperatoria (**normoglicemia perioperatoria**)

Se determinará si la hiperglicemia perioperatoria incrementa la prevalencia de infección postoperatoria, mortalidad, rechazo del injerto y NODAT.

DEFINICION DE LAS VARIABLES DEPENDIENTES:

- **Infección perioperatoria:** Cualquier tipo de infección en el postoperatorio durante los primeros 30 días del trasplante.
- **Mortalidad:** Mortalidad temprana posterior a 48 horas del procedimiento y hasta los 30 días postrasplante.
- **Rechazo y disfunción del injerto temprana:** Confirmado por biopsia durante los primeros 3 meses del trasplante hepático.
- **Diabetes Mellitus NODAT:** Según los criterios diagnósticos de la ADA, en el seguimiento durante los primeros 6 meses.

Análisis multivariado

Inicialmente se representara la prevalencia de infección, mortalidad, rechazo, disfunción del injerto y NODAT para cada uno de los 2 grupos, en un análisis bivariado.

Para cada uno de los desenlaces (infección, mortalidad, rechazo, disfunción del injerto o Diabetes mellitus NODAT), se realizará un análisis de regresión logística, incluyendo en los modelos las variables que en análisis bivariado tengan una $p < 0.2$ o aquellas biológicamente plausibles. Finalmente, se presentarán en tablas los modelos que mejor expliquen los desenlaces con sus respectivos OR ajustados.

i. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizará dentro de las normas éticas de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y se cataloga como investigación sin riesgo. No se realizará ningún tipo de intervención sobre los pacientes, solo se revisará la información consignada en las historias clínicas.

En todo momento se mantendrá la confidencialidad de la identidad de los pacientes por parte de los investigadores incluyendo un registro en formulario y base de datos anónimo, asegurando que la información sólo sea utilizada con fines investigativos.

7. RESULTADOS

RECOLECCION DE DATOS

Se revisaron las historias clínicas correspondientes a los pacientes sometidos a trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología durante los años 2006 – 2017. Partiendo de los criterios de inclusión y exclusión se conformó la población de estudio identificando 353 pacientes que fueron nuestra población de estudio donde cada una de las variables se incluyó en nuestra base de datos preformada para llevar a cabo el análisis. (Figura 2)

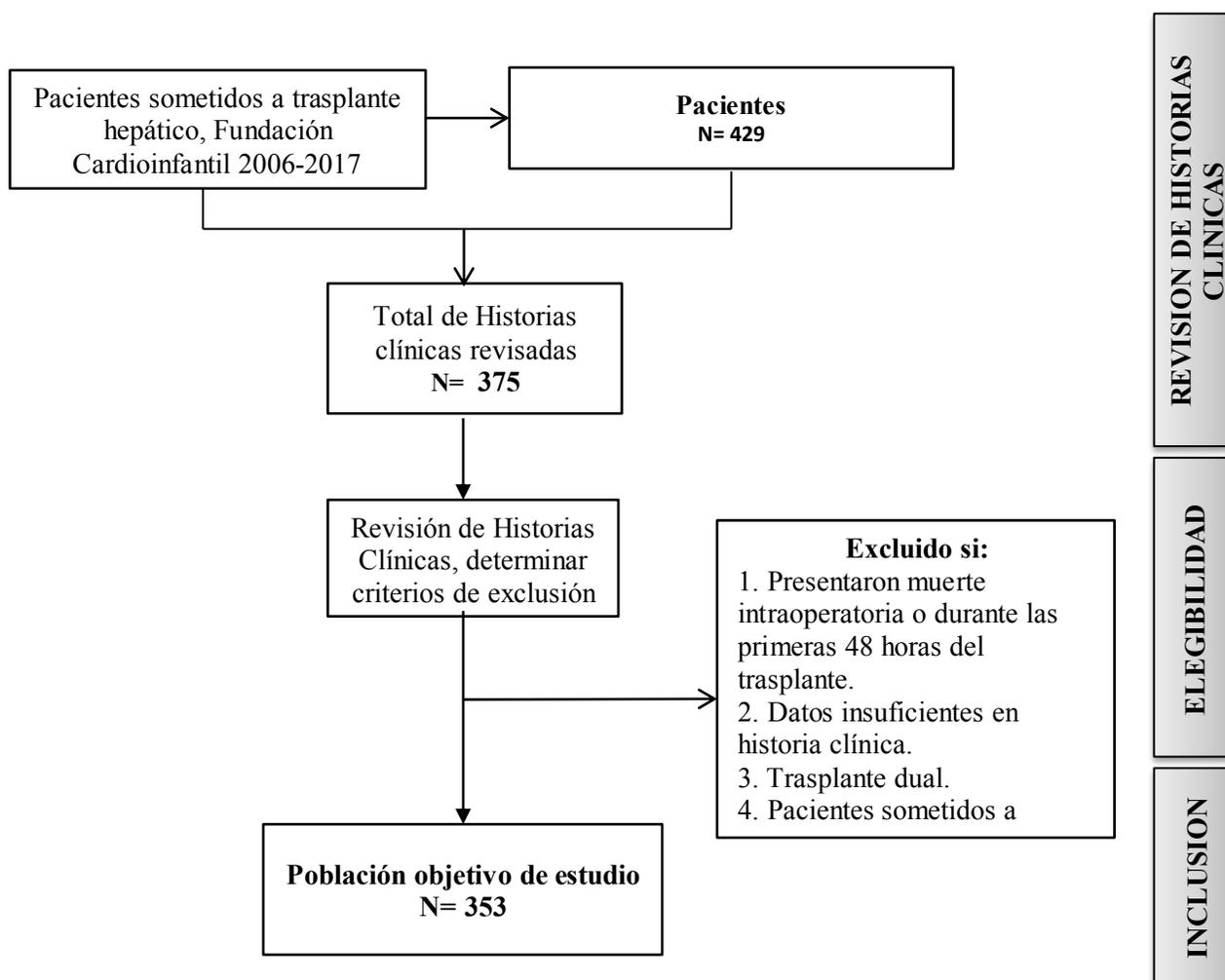


Figura 2. Flujograma de proceso de recolección de datos.

GRUPOS DE ESTUDIO

Nuestro estudio fue realizado sobre los pacientes sometidos a trasplante hepático en los años descritos y la variable de agrupación para la descripción de la población general se realizó de acuerdo a las definiciones de hiperglicemia perioperatoria, así:

- **Grupo 1:** Hiperglicemia perioperatoria
- **Grupo 2:** Normoglicemia perioperatoria

Inicialmente se realizó la descripción general de la población sin dicotomizar según esta variable de agrupación y posteriormente se realizó una separación de acuerdo a grupo 1 y grupo 2 de estudio para describir las principales diferencias entre los grupos, como parte del análisis bivariado.

ANÁLISIS DE LA POBLACION

Análisis general: En la tabla 3 se describen las características demográficas, comorbilidades, variables de la enfermedad hepática, características del intraoperatorio, transoperatorio, postoperatoria y los desenlaces, de toda la población de estudio. En el siguiente análisis se divide la cohorte según si presentaron o no hiperglicemia perioperatoria (**Grupo 1 vs Grupo 2**) y se determinó la distribución de las características y riesgos basales entre los dos grupos. (**Ver tabla 3**)

En general se observa que no hay una distribución completamente homogénea entre las variables de agrupación existiendo diferencias estadísticas a varios niveles; demográficamente en el peso, no obstante cuando observamos el IMC es una diferencia clínicamente no significativa, los dos grupos se encuentran en rango de sobrepeso. De la misma manera y como era de esperarse hay más pacientes diabéticos en el grupo 1, podría constituir una variable de confusión y por tal razón se incluyó en el análisis multivariado para ajustar los resultados. El 53% de los pacientes fueron hombres y el tiempo promedio de hospitalización previo al trasplante fue de 3 días, la comorbilidad más prevalente fue DM tipo 2 seguido por HTA e hipotiroidismo. La prevalencia de enfermedad cardiovascular definida como una variable compuesta fue del 4%, el 3% de los pacientes fueron

enfermos renales crónicos sin requerimiento de terapia de reemplazo renal y el 1% con alguna modalidad de terapia de reemplazo renal.

Tabla 3. Características de la población.

Características*	Población total (N=353)	Grupo 1 (Hiperglicemia perioperatoria) n = 147 (41.6%)	Grupo 2 (Normoglicemia perioperatoria) n = 206 (58.3%)	Valor p
VARIABLES DEMOGRÁFICAS				
Edad al momento de trasplante (años)*	52.36 (12.75)	54.08 (12.20)	51.13 (13.01)	0.03 †
Masculino n, (%)	187 (53.00)	78 (53.1)	109 (52.9)	0.532
Femenino n, (%)	166 (47.00)	69 (46.9)	97 (47.1)	
Peso (Kg)*	68.94 (13.68)	70.86 (12.98)	67.56 (14.03)	0.025 †
Talla (cm)*	163.0 (9.40)	164 (9.50)	163 (9.20)	0.137 †
IMC (kg/m ²)*	25.79 (4.16)	26.27 (3.93)	25.45 (4.29)	0.069 †
Tiempo de hospitalización previo a trasplante (días)	2.44 (8.28)	2.41 (8.58)	2.47 (8.09)	0.944 †
COMORBILIDADES				
HTA n, (%)	72 (20.40)	34 (23.10)	38 (18.40)	0.287 ‡
Diabetes mellitus 2 n, (%)	82 (23.20)	51 (34.7)	31 (15.0)	0.001 ‡
EPOC n, (%)	5 (1.40)	2 (1.40)	2 (1.50)	0.655 ‡
EAO n, (%)	8 (2.30)	2 (1.40)	6 (2.90)	0.279 ‡
Hipotiroidismo n, (%)	69 (19.50)	33 (22.40)	36 (17.50)	0.305 ‡
Infarto agudo de miocardio n, (%)	10 (2.80)	4 (2.7)	6 (2.90)	0.592 ‡
ACV n, (%)	2 (0.60)	1 (0.70)	1 (0.50)	0.66 ‡
Dislipidemia n, (%)	42 (11.90)	21 (14.30)	21 (10.20)	0.316 ‡
Enfermedad cardiovascular n, (%)	14 (4.0)	6 (4.10)	8 (3.90)	0.925 ‡
ERC sin TRR n, (%)	11 (3.10)	8 (5.40)	3 (1.50)	0.035 ‡
ERC estadio 2	1/11 (9.10)	0	1 (0.50)	0.999
ERC estadio 3	8/11 (72.70)	2 (1.40)	6 (2.90)	
ERC estadio 4	2/11 (18.20)	1 (0.70)	1 (0.50)	
Diálisis (todos en hemodiálisis) n, (%)	4 (1.10)	3 (2.00)	1 (0.50)	0.197 ‡
Autoinmunes n, (%)	7 (2.00)	1 (0.70)	6 (2.90)	0.246 ‡
<i>Abreviaturas: DE, Desviación estándar; Kg, Kilogramos; cm, centímetros; IMC, Índice de Masa Corporal; HTA, Hipertensión Arterial; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; EAO, Enfermedad Arterial Oclusiva Crónica; ACV, Ataque Cerebrovascular; ERC, Enfermedad Renal Crónica; TRR, Terapia de Reemplazo Renal</i>				

* Media \pm DE

†Para la comparación de medias entre grupo 1 Vs Grupo 2 con prueba t de Student

‡ Para prueba X^2 de Grupo 1 vs Grupo 2

Con respecto a la etiología de la cirrosis se observa una distribución homogénea, el 21% atribuida a causas mixtas, seguido de infección por VHC, alcohólica, y autoinmune. 43% de los pacientes tenían cirrosis Child Pugh B y cerca del 35% Child Pugh C, con un MELD promedio de 16; se realizó por tanto un análisis bivariado donde se define que con respecto a severidad y etiología de la enfermedad hepática entre el grupo 1 y 2 no se encontraron diferencias estadísticas, haciendo comparables los grupos respecto de estos factores al momento del trasplante (**Ver tabla 4**)

Tabla 4. Características de la etiología y severidad de la cirrosis previa al trasplante

Características	Población total (N=353)	Grupo 1 (Hiperglicemia perioperatoria) n = 147	Grupo 2 (Normoglicemia perioperatoria) n = 206	Valor p
SEVERIDAD DE ENFERMEDAD HEPÁTICA				
CP – A n, (%)	72 (20.70)	34 (23.10)	39 (18.90)	0.496 ‡
CP – B n, (%)	154 (43.60)	65 (44.20)	89 (43.20)	
CP – C n, (%)	126 (35.70)	48 (32.70)	78 (37.90)	
Puntaje MELD *	15.95 (6.92)	15.06 (6.59)	16.58 (7.09)	0.042†
ETIOLOGÍA				
Hepatitis C; n, (%)	68 (19.30)	27 (18.40)	41 (19.90)	0.823‡
Hepatitis B; n, (%)	20 (5.70)	8 (5.40)	12 (5.80)	0.878‡
NASH; n, (%)	33 (9.30)	18 (12.20)	15 (7.30)	0.114‡
Alcohólica; n, (%)	65 (18.40)	32 (21.80)	33 (16.0)	0.217‡
Autoinmune; n, (%)	56 (15.90)	22 (15.0)	34 (16.50)	0.696‡
Criptogénica; n, (%)	44 (12.50)	18 (12.20)	26 (12.60)	0.916‡
Otras; n, (%)	74 (21.0)	25 (17.0)	49 (23.80)	0.123‡
Abreviaturas: DE, <i>Desviación estándar</i> ; NASH, <i>Esteatohepatitis no alcohólica</i> ; MELD, <i>Model for End-Stage Liver Disease</i> ; CP, <i>Child Pugh</i> .				
* Media \pm DE				
†Para la comparación de medias entre grupo 1 Vs Grupo 2 con prueba t de Student				
‡ Para prueba X^2 de Grupo 1 vs Grupo 2				

Tabla 5. Hiperglicemia perioperatoria, características generales.

Características	Población total (N=353)	Grupo 1 (Hiperglicemia perioperatoria) n = 147 (41.6%)	Grupo 2 (Normoglicemia perioperatoria) n = 206 (58.3%)	Valor p
DESCRIPCION COMPORTAMIENTO GLICEMICO PERIOPERATORIO				
Glicemia, fase preanhepática (mg/dl)*	107.07 (40.35)	123.25 (54.96)	95.53 (17.96)	0.000†
Glicemia, fase anhepática (mg/dl)*	129.49 (45.15)	151.92 (55.02)	113.58 (27.15)	0.000†
Glicemia, fase neohepática (mg/dl)*	175.92 (47.96)	217.55 (40.90)	146.21 (25.08)	0.000†
Hiperglicemia 48h UCI (N=285) n, (%)		133 (46,6)	152 (53,4)	0,000‡
Dosis Insulina Intraoperatoria (UI)*	3.07 (6.89)	6.73 (9.05)	0.46 (2.59)	0.000†
Dosis metilprednisolona (mg)*	691.78 (311.27)	710.88 (297.96)	678.16 (320.459)	0.331†
Dosis insulina 48 horas UCI (UI)*	97.42 (86.33)	119.97 (86.39)	82.92 (83.41)	0.001†
Abreviaturas: DE, Desviación Estándar; UI, Unidades Internacionales; UCI, Unidad de Cuidado Intensivo.				
* Media ± DE				
† Para la comparación de medias entre grupo 1 Vs Grupo 2 con prueba t de Student				
‡ Para prueba χ^2 de Grupo 1 vs Grupo 2				

La prevalencia global de hiperglicemia perioperatoria en los pacientes sometidos a trasplante hepático entre el 2006 – 2017 en la FCI-IC es de 41.6%. Durante el intraoperatorio en las 3 fases preanhepática, anhepática y neohepática se encontraron mayores niveles de glicemia siendo máximos en esta última fase con un promedio de 107 mg/dl, 129 mg/dl y 175 mg/dl respectivamente. El 46% de 285 pacientes con datos disponibles presentaron hiperglicemia solamente durante las 48 primeras horas de estancia en UCI sin contar aquellos que presentaron el evento en el intraoperatorio. Las dosis de metilprednisolona aproximadas para cada paciente fueron de 700 mg, 3 UI de insulina promedio fueron usadas con cada paciente a nivel intraoperatorio y 97 UI durante la estancia en UCI. Al comparar Grupo 1 Vs Grupo 2 se identifican diferencias estadísticamente significativas con respecto a los niveles de hiperglicemia en todas las fases sin embargo con mayor diferencia en la neohepática, de la misma manera se observan mayores dosis de insulina utilizadas en el grupo 1. **(Ver tabla 5)**

Tabla 6. Características intraoperatorias de los pacientes sometidos a trasplante hepático.

Características	Población total (N=353)	Grupo 1 (Hiperglicemia perioperatoria) n = 147 (41.6%)	Grupo 2 (Normoglicemia perioperatoria) n = 206 (58.3%)	Valor p
VARIABLES INTRAOPERATORIAS				
Tiempo de cirugía (min)*	347.18 (102.48)	349.19 (87.45)	345.76 (112.16)	0.757
Tiempo isquemia fría (min)*	437.25 (129.15)	452.59 (136.32)	426.30 (122.94)	0.059
Tiempo de fase anhepática (min)*	57.07 (21.38)	56.39 (22.46)	57.55 (20.62)	0.616
Unidades de GR*	1.78 (2.28)	1.92 (2.26)	1.68 (2.30)	0.334
Unidades de plaquetas*	0.53 (0.80)	0.50 (0.78)	0.55 (0.81)	0.512
Unidades de crioprecipitados*	2.13 (4.20)	2.18 (4.56)	2.10 (3.93)	0.849
Dosis insulina 48 horas UCI (UI)*	97.42 (86.33)	119.97 (86.39)	82.92 (83.41)	0.001
Lactato inicial (mmol/l)*	1.82 (1.13)	1.98 (1.12)	1.71 (1.13)	0.029
Lactato final (mmol/l)*	3.58 (2.38)	4.05 (2.50)	3.25 (2.32)	0.002
Cambio Lactato (mmol/l)*	+1.76 (2.10)	+2.08 (2.24)	+1.54 (1.97)	0.018
Síndrome de Reperusión n, (%)	129 (36.50)	57 (38.80)	72 (35.0)	0.462
pH inicial*	7.42 (0.05)	7.41 (0.05)	7.42 (0.05)	0.122
pH final*	7.36 (0.12)	7.36 (0.07)	7.37 (0.14)	0.709
<i>Abreviaturas: DE, Desviación Estándar; GR, Glóbulos Rojos; UCI, Unidad de Cuidado Intensivo.</i> * Media ± DE † Para la comparación de medias entre grupo 1 Vs Grupo 2 con prueba t de Student ‡ Para prueba χ^2 de Grupo 1 vs Grupo 2				

El tiempo aproximado del procedimiento desde la inducción anestésica fue de 5,7 horas, con un tiempo de isquemia fría general de 7 horas y una fase anhepática no mayor a 60 minutos. Con respecto a los hemoderivados, los crioprecipitados fueron transfundidos en mayor medida, seguido por unidades de glóbulos rojos y por último concentrados plaquetarios, sin encontrar diferencias entre los grupos. Durante el procedimiento el cambio del lactato entre la fase preanhepática y neohepática fue de 2 mmol/L y el 36% de todos los pacientes presentaron síndrome de reperusión. Con respecto al pH se

encontró acidosis al final, sin embargo sin llegar a niveles críticos menores a 7.3 según las desviaciones estándar y sin diferencias entre grupos.

Entre el grupo 1 y grupo 2 identificamos diferencias significativas, con mayor tiempo de isquemia fría e hiperlactatemia en los pacientes que cursan con hiperglicemia perioperatoria. Las dosis de insulina fueron consecuentemente mayores en el grupo 1 y no se identificaron diferencias con respecto al soporte transfusional intraoperatorio entre los dos grupos **(Ver tabla 6)**

DESENLACES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

Tabla 7. Desenlaces primarios y secundarios, descripción general.

Características*	Población total (N=353)	Grupo 1 (Hiperglicemia perioperatoria) n = 147 (41.6%)	Grupo 2 (Normoglicemia perioperatoria) n = 206 (58.3%)	Valor p
DESENLACES PRIMARIOS				
<i>Infección, n (%)</i>	170 (48.20)	72 (49.0)	98 (47.60)	0.794‡
Infección Urinaria	69 (19.50)	32 (21.80)	37 (18.0)	0.374‡
Neumonía	48 (13.60)	22 (15.0)	26 (12.60)	0.526‡
Bacteriemia	82 (23.20)	38 (25.90)	44 (21.40)	0.325‡
Colangitis	25 (7.10)	10 (6.80)	15 (7.30)	0.863‡
Infección de sitio quirúrgico	8 (2.30)	2 (1.40)	6 (2.90)	0.279‡
Mortalidad global n, (%)	54 (15.30)	22 (15.0)	32 (15.50)	0.884‡
Mortalidad a 30 días	10 (2.80)	5 (3.40)	5 (2.40)	0.408‡
Mortalidad a 7 días	1 (0.30)	0	1 (0.50)	0.584‡
NODAT, n (%)	39 (11.00)	18 (12.20)	21 (10.20)	0.545‡
Rechazo Injerto, n (%)	36 (10.20)	13 (8.80)	23 (11.20)	0.477‡
DESENLACES SECUNDARIOS				
Tiempo estancia en UCI (días)*	4.49 (6.53)	5.39 (8.31)	3.85 (4.80)	0.045†
Tiempo estancia hospitalaria (días)*	18.44 (13.56)	18.47 (13.68)	18.42 (13.51)	0.972†
Lesión renal aguda, n (%)	82 (23.20)	34 (23.10)	48 (23.30)	0.970‡
Reintervención, n (%)	26 (7.40)	13 (8.80)	13 (6.30)	0.369‡
<i>Abreviaturas: DE, Desviación Estándar; UCI, Unidad de Cuidado Intensivo;</i>				
* Media ± DE				
† Para la comparación de medias entre grupo 1 Vs Grupo 2 con prueba t de Student				
‡ Para prueba χ^2 de Grupo 1 vs Grupo 2				

La complicación más prevalente observada fue la infección, el 48 % de todos los pacientes trasplantados presentan al menos 1 evento durante los primeros 30 días, siendo más frecuente la infección urinaria y bacteriemia. La mortalidad global de los pacientes sometidos a trasplante hepático fue de 15% y cerca al 3% en los primeros 30 días, la prevalencia de NODAT fue del 11% para un total de 39 casos y el 10% presentaron rechazo del injerto.

Cuando comparamos la distribución de los desenlaces entre el grupo 1 y grupo 2, no se identificaron diferencias clínicas o estadísticamente significativas, incluso con homogeneidad en la distribución de acuerdo a los subgrupos de etiología en cuanto a infección; bacteriemia, neumonía, infección urinaria o del sitio quirúrgico.

Dentro de los desenlaces secundarios de interés, se puede dilucidar que el tiempo promedio de estancia hospitalaria es de 18 días y en UCI cerca de 5 días posterior a la intervención, el 7% de los pacientes tuvieron que ser reintervenidos y el 20% presentó lesión renal aguda en el postoperatorio.

Al comparar los grupos si se observa una diferencia estadísticamente significativa con respecto al tiempo de estancia en UCI entre el grupo que presento hiperglicemia perioperatoria, sin otras diferencias identificadas entre los demás desenlaces, tanto primarios como secundarios. **(Ver tabla 7)**

ANALISIS MULTIVARIADO

Teniendo en cuenta los resultados iniciales con respecto a la prevalencia de hiperglicemia preoperatoria en los grupos expuestos a la intervención, se realizó un análisis multivariado para el cálculo de la medida de asociación ajustando por variables de confusión o fuentes de interacción y aquellas que fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado.

Para determinar si la hiperglicemia se comporta como un factor de asociación de riesgo independiente para cada uno de los desenlaces se construyó un modelo multivariado, siendo la hiperglicemia perioperatoria una variable independiente y no una variable desenlace.

MORTALIDAD

El modelo construido define como variables asociadas con mortalidad en trasplante hepático en orden de asociación la infección medida de forma global y lesión renal aguda, no se identificaron diferencias al introducir aquellas significativas descritas en estudios previos o de asociación de riesgo por plausibilidad como el síndrome de reperfusión o el MELD. Por otra parte integrando nuestra variable de interés, no se observa asociación directa independiente entre hiperglicemia y mortalidad. **(Ver tabla 8)**

Tabla 8. Asociación de hiperglicemia perioperatoria y otros factores con mortalidad en pacientes sometidos a trasplante hepático.

REGRESIÓN LOGÍSTICA, FACTORES ASOCIADOS CON MORTALIDAD.				
		IC 95%		
Modelo	ORA	Límite inferior	Límite superior	Sig.
Tiempo de estancia en UCI	1.030	1.008	1.098	0.062
Infección	2.390	1.255	4.570	0.008
LRA	2.360	1.180	4.720	0.014
Hiperglicemia perioperatoria	0.703	0.209	2.366	0.569
<i>Abreviaturas: ORA; Adjusted Odds Ratio, IC, Intervalo de Confianza, Sig, Nivel de significancia (Valor P); UCI, Unidad de Cuidado Intensivo, MELD , Model for End-Stage Liver Disease</i> Ajustado por: Edad, Genero, Antecedente de DM tipo 2.				

INFECCION

El modelo construido identifico que el tiempo de estancia hospitalaria, antecedente de infarto agudo de miocardio y la lesión renal aguda, son las variables que tiene asociación directa independiente con el riesgo de infección, siendo esta ultima la que tiene mayor fuerza de asociación. No se observó mayor riesgo de infección en los pacientes que presentaron hiperglicemia perioperatoria. **(Ver tabla 9)**

Tabla 9. Asociación de hiperglicemia perioperatoria y otros factores con infección en pacientes sometidos a trasplante hepático

FACTORES ASOCIADOS CON INFECCION. MODELO DE REGRESION LOGISTICA				
		IC 95%		
Modelo	ORA	Límite inferior	Límite superior	Sig.
LRA	2.45	1.41	4.24	0.001
Tiempo de estancia hospitalaria	1.03	1.01	1.05	0.002
IAM	4.97	1.02	24.2	0.047

Abreviaturas: ORA; Adjusted Odds Ratio, IC, Intervalo de Confianza, Sig, Nivel de significancia (Valor P); UCI, Unidad de Cuidado Intensivo.
OR, Ajustado por: Edad, Genero, Antecedente de DM tipo 2.

RECHAZO DEL INJERTO

El modelo de variables de asociación identificado en nuestro estudio con respecto al riesgo de presentar rechazo del injerto identifica dos variables importantes, la primera la infección por VHB con una tendencia de probabilidad 2 veces mayor de presentar rechazo y adicionalmente la cirrosis alcohólica como una variable estadísticamente significativa, sin embargo, con relación inversa con el riesgo de rechazo, no se encontraron asociaciones independientes al introducir infección, lesión renal aguda o dosis de inmunosupresión intraoperatoria utilizada. La hiperglicemia perioperatoria no se encontró asociada con mayor riesgo de rechazo en nuestra cohorte de estudio. **(Ver tabla 10)**

Tabla 10. Asociación de hiperglicemia perioperatoria y otros factores con rechazo del injerto en pacientes sometidos a trasplante hepático

FACTORES RELACIONADOS CON RECHAZO DEL INJERTO HEPATICO				
		IC 95%		
Modelo	ORA	Límite inferior	Límite superior	Sig.
Infección por VHB	2.640	0.780	2.640	0.070
Cirrosis alcohólica	0.120	0.017	0.920	0.042
Hiperglicemia Perioperatoria	0.750	0.340	1.610	0.400
Abreviaturas: ORA; Adjusted Odds Ratio, IC, Intervalo de Confianza, Sig, Nivel de significancia (Valor P); VHB, Virus de hepatitis B OR, Ajustado por: Edad, Genero, Antecedente de DM tipo 2.				

NODAT

El riesgo de NODAT es significativamente mayor cuando los pacientes presentan rechazo del injerto, aproximadamente 2 veces el riesgo y además se incrementa cuando los pacientes presentan hiperglicemia durante las primeras 48 horas de manejo en Unidad de cuidado intensivo, con una fuerza de asociación 7 veces mayor comparado con los pacientes que no presentan este evento, no obstante la precisión es baja teniendo en cuenta la amplitud del intervalo de confianza, también es mayor cuando los pacientes presentan síndrome de reperfusión. La hiperglicemia perioperatoria no constituyo una variable de asociación de riesgo. **(Ver tabla 11)**

Tabla 11. Asociación de hiperglicemia perioperatoria y otros factores con NODAT en pacientes sometidos a trasplante hepático

FACTORES ASOCIADOS CON NODAT				
Modelo	ORA	IC 95%		Sig.
		Límite inferior	Límite superior	
Alcohólica	1.59	0.68	3.72	0.27
Rechazo del injerto	4.18	1.73	10.09	0.01
Hiperglicemia 48 horas UCI	8.91	1.18	66.7	0.04
Síndrome de reperfusión	2.05	1.02	4.11	0.04
Hiperglicemia perioperatoria	1.05	0.51	2.14	0.88
Abreviaturas: ORA; Adjusted Odds Ratio, IC, Intervalo de Confianza, Sig, Nivel de significancia (Valor P); UCI, Unidad de Cuidado Intensivo. OR, Ajustado por: Edad, Género.				

DESENLACES SECUNDARIOS

Los desenlaces secundarios medidos fueron; tiempo de estancia hospitalaria, tiempo de estancia en UCI y lesión renal aguda. El primer modelo planteado nos refleja que la edad, el aumento del MELD, el síndrome de reperfusión, el número de unidades de glóbulos rojos transfundidos así como también la infección, incrementa la probabilidad de complicación por lesión renal aguda en el postoperatorio de trasplante hepático, siendo esta última característica la que presenta mayor asociación, no se observa asociación directa o inversa en los pacientes que presentaron hiperglicemia perioperatoria respecto a este desenlace. **(Ver tabla 12)**

Tabla 12. Asociación de hiperglicemia perioperatoria y otros factores con Lesión renal aguda en pacientes sometidos a trasplante hepático

FACTORES ASOCIADOS CON LESION RENAL AGUDA				
Modelo	ORA	IC 95%		Sig.
		Límite inferior	Límite superior	
Edad	1.04	1.021	1.075	0.001
MELD	1.07	1.026	1.115	0.001
Síndrome de reperfusión	2.16	1.22	3.83	0.008

Infecciones	2.37	1.31	4.27	0.004
Glóbulos Rojos	1.29	1.14	1.46	0.001
Hiperglicemia perioperatoria	0.84	0.46	1.54	0.58
<i>Abreviaturas: ORA; Adjusted Odds Ratio, IC, Intervalo de Confianza, Sig, Nivel de significancia (Valor P); UCI, Unidad de Cuidado Intensivo; MELD, Model for End-Stage Liver Disease OR, Ajustado por: Edad, Genero, Antecedente de DM tipo 2.</i>				

Para evaluar el segundo y tercer desenlace secundario, se realizó una dicotomización de la variable tiempo de estancia en UCI y se determinó la asociación respecto de la posibilidad de estancia postoperatoria mayor a 72 horas en la unidad. Se encontró como variable más asociada la lesión renal aguda y posteriormente en orden decreciente las infecciones, el MELD y por último el tiempo de cirugía, no se identificó asociación de riesgo con respecto a tener o no hiperglicemia perioperatoria.

Tabla 13. Factores asociados con estancia en UCI mayor de 72 horas en postoperatorios de trasplante hepático.

FACTORES ASOCIADOS CON ESTANCIA MAYOR A 72 HORAS EN UCI				
		IC 95%		
	OR	Límite inferior	Límite superior	Sig.
Infecciones	1.59	0.978	2.63	0.65
Tiempo de cirugía	1.004	1.001	1.006	0.002
MELD	1.06	1.031	1.108	0.008
lesión renal aguda	2.53	1.46	4.4	0.004
<i>Abreviaturas: ORA; Adjusted Odds Ratio, IC, Intervalo de Confianza, Sig, Nivel de significancia (Valor P); MELD, Model for End-Stage Liver Disease OR, Ajustado por: Edad, Genero, Antecedente de DM tipo 2.</i>				

8. DISCUSION

IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

Actualmente en la literatura mundial existe una brecha de información con respecto al diagnóstico y manejo de la hiperglicemia perioperatoria y el impacto clínico que genera en los pacientes sometidos a trasplante hepático, adicionalmente a nivel nacional los estudios reportados son limitados con respecto a esta variable de medición, sin una adecuada descripción en términos de prevalencia. Vale la pena señalar que no existe un consenso que defina el valor de glicemia umbral que se debe tener en cuenta para intervenir terapéuticamente en pacientes con hiperglicemia perioperatoria y trasplante hepático, incluso en la literatura disponible los puntos de corte son arbitrarios y muchas veces extrapolados de estudios en una población diferente de pacientes. Partiendo de lo anterior planteamos una pregunta de investigación sustentada inicialmente en una descripción general para posteriormente realizar un análisis de asociación de riesgo con respecto a los desenlaces más estudiados en pacientes con trasplante de órgano sólido (mortalidad, infección, NODAT y rechazo del injerto) y nuestra variable de medida; hiperglicemia perioperatoria, sin dejar atrás otros factores intraoperatorios no estudiados en publicaciones anteriores. El objetivo del estudio es ampliar la información, determinar el comportamiento en una población colombiana sometida a cirugía de alto riesgo como lo es el trasplante hepático, así como también realizar una descripción detallada de las asociaciones de enfermedad en este grupo de pacientes cuando presentan hiperglicemia perioperatoria.

EPIDEMIOLOGIA DE LA HIPERGLICEMIA PERIOPERATORIA Y RIESGOS EN TRASPLANTE HEPATICO

La hiperglicemia es un hallazgo frecuente en los pacientes hospitalizados y existen múltiples estudios donde se ha identificado como un factor de riesgo independiente con peores desenlaces clínicos (35). Cuando se trata de pacientes no diabéticos con enfermedad crítica varios estudios realizados durante los años 2000 – 2002 demostraron que el control glicémico estricto con objetivos de 80 - 110 mg/dl tiene beneficios con respecto a morbi-mortalidad intrahospitalaria en UCI (36), sin embargo estudios posteriores en contradicción con estas definiciones identificaron mayores tasas de hipoglicemia en este grupo de pacientes (37) y por tanto los criterios para definir control euglicémico en el paciente crítico fueron modificados (38).

En trasplante de órgano sólido se han estudiado poblaciones para determinar relación entre hiperglicemia perioperatoria y otros artículos verifican esta variable con otra forma de medida mediante el control metabólico intraoperatorio. En trasplante renal se ha encontrado una tasa del 70% de riesgo de rechazo a 30 días de la cirugía cuando la glicemia intraoperatoria es mayor a 140 mg/dl, esto es significativo cuando se compara con pacientes trasplantados con niveles de glicemia intraoperatoria menores a este punto de corte (39), asimismo otros estudios han identificado el mismo efecto cuando los niveles de glicemia perioperatoria son mayores de 200 mg/dl (40-41). En trasplante hepático también se han realizado estudios, donde se concluye que

mantener un adecuado control metabólico intraoperatorio está asociado con menor riesgo de infección postoperatoria y rechazo del injerto (33-42).

Al revisar la literatura en esta población de pacientes la prevalencia de hiperglicemia postoperatoria oscila entre el 63 - 95% (7 - 44), sin embargo vale la pena aclarar que las definiciones con respecto a los puntos de corte para diagnóstico y metodología de los estudios es completamente diferente. En nuestros pacientes aproximadamente 147 (41.6%) presentó hiperglicemia perioperatoria, de ellos 96 (58.4%) fueron no diabéticos lo que implica un mecanismo fisiopatológico importante y una variable que requiere un control metabólico estricto. Al comparar las diferentes cohortes con respecto a nuestros resultados en términos de características demográficas, comorbilidades se encuentran frecuencias similares, sin embargo como característica representativa en nuestro medio existe un porcentaje de frecuencia de presentación más alta de la etiología autoinmune en cirrosis y menor de las infecciones virales (45).

Nuestros pacientes previo al trasplante se encuentra con cirrosis CHILD B con mayor prevalencia, seguido del estadio C y A respectivamente, con un MELD promedio de 16, características similares a las observadas al evaluar estudios realizados en Colombia (7), sin embargo en términos de función hepática menos severos comparados con otras cohortes reportadas internacionales (46).

El comportamiento glicémico intraoperatorio es diferente en cada fase del trasplante, como se ha reportado se observan dos picos de incremento de las concentraciones de hiperglicemia en nuestra población. El primero es el

desencadenado desde la fase preanhepática hacia la fase anhepática y un segundo pico de la fase anhepática hacia la fase neohepática. Esta primera elevación corresponde a un mecanismo de hiperglicemia fisiológica con respuesta endocrina al estrés asociada a secreción de hormonas contrareguladoras; entre ellas noradrenalina, adrenalina y cortisol, uso de agentes vasopresores y transfusiones intraoperatorias. Por el contrario, la segunda fase está relacionada con la liberación de glucosa del órgano trasplantado (20). Si observamos las dosis utilizadas de inmunosupresión con metilprednisolona no se observan diferencias significativas entre los dos grupos evaluados, asumiendo el efecto hiperglicemiante de los esteroides podemos decir que con respecto a esta variable las poblaciones estudiadas permanecieron homogéneas, hallazgo desde el punto de vista estadístico de importancia ya que podría tener interacción causa – efecto.

A nivel intraoperatorio observamos mayor frecuencia de hiperlactatemia como variable de hipoperfusión, sin embargo con respecto al tiempo de isquemia fría, el pH y la frecuencia de síndrome de reperfusión, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, la hipoperfusión e hiperlactatemia están muy relacionados con el comportamiento metabólico en el primer pico de hiperglicemia entre la fase preanhepática y anhepática descrita.

DESENLACES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

En los pacientes sometidos a trasplante hepático se han estudiado factores asociados con mortalidad, infección, rechazo del injerto y NODAT. Sin embargo en las series reportadas no existe una detallada valoración de los riesgos basales, excluyendo las variables intraoperatorias en los análisis estadísticos finales. En términos generales el porcentaje de mortalidad en nuestra cohorte es del 15%, de infección el 48%, NODAT 11% y rechazo del injerto del 10%, bajo las definiciones especificadas en la metodología. Con respecto a la prevalencia de infección postoperatoria se observa una frecuencia similar que en otros estudios (46-39), sin diferencias al discriminar si el paciente presenta o no hiperglicemia perioperatoria. La infección más prevalente fue urinaria y bacteriemia, seguido por neumonía y colangitis, con un porcentaje de infecciones del sitio operatorio relativamente bajo. Al realizar el análisis multivariado se observa que los pacientes con mayor estancia hospitalaria, lesión renal aguda y antecedente de infarto agudo de miocardio, tiene mayor riesgo de mortalidad estadísticamente significativa, la hiperglicemia perioperatoria no se encontró asociada con este desenlace de forma directa o independiente vale la pena aclarar que dentro del modelo se incluyeron factores plausibles, estadísticamente significativos y aquellos que previamente han sido publicados como directamente asociados.

La mortalidad es multicausal y la frecuencia observada Vs la esperada según lo reportado en otras cohortes, fue similar (7), existe un incremento del riesgo de

mortalidad con el paso del tiempo, siendo máxima a los 30 días, por tanto es importante establecer que el manejo postoperatorio influye aún más en el riesgo de muerte en el paciente sometido a trasplante hepático. El modelo de regresión construido identifica 3 variables estadísticamente significativas asociadas de forma independiente, la lesión renal aguda, infección y tiempo de estancia en UCI, no siendo así nuestra variable de interés.

El riesgo de diabetes postrasplante NODAT es una de las variables que más se ha estudiado en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido, renal y hepático. Si observamos el análisis bivariado no se identifican eventos significativos en los pacientes con hiperglicemia perioperatoria sin embargo si una tendencia a ser mayor en términos de frecuencias. Al revisar el análisis multivariado observamos que existe una asociación directa con el riesgo de rechazo posiblemente explicado por una relación causa-efecto con el mayor uso de inmunosupresión, el síndrome de reperfusión como una variable nueva intraoperatoria asociada y como hallazgo importante en términos del objetivo de nuestro estudio, los pacientes con hiperglicemia durante las 48 horas de UCI si presentan un incremento del riesgo comparado con aquellos que no presentan este evento, a pesar de que la precisión es baja por tener un intervalo de confianza tan amplio sí existe relación con una tendencia previamente valorada en el análisis bivariado.

Uno de los desenlaces más estudiados en pacientes que presentan hiperglicemia perioperatoria es el riesgo de rechazo, en nuestra cohorte 10% de

los pacientes presentaron este desenlace, no obstante en términos de frecuencias no se observaron diferencias en cuanto a la prevalencia en los grupos de interés. El modelo de regresión identificó 3 variables, una asociación inversa protectora con relación al antecedente de cirrosis alcohólica y una tendencia a incrementar el riesgo en pacientes con antecedente de cirrosis por infección VHB, si tratáramos de explicar el evento podría estar asociado a un incremento del riesgo de reactivación de infección viral en contexto de inmunosupresión farmacológica postrasplante, en controversia con los estudios previamente referenciados no se identificó que la hiperglicemia perioperatoria constituya una asociación de riesgo de rechazo independiente.

Uno de los desenlaces secundarios con mayor importancia clínica que además influye en cuanto a morbilidad, incrementando el riesgo de infección, estancia en UCI y mortalidad es la lesión renal aguda. Dentro del análisis multivariado las variables identificadas con mayor riesgo de compromiso renal se encuentran la edad, el incremento del MELD, el síndrome de hipoperfusión, las infecciones y la transfusión de glóbulos rojos, esta última siendo un factor asociado novedoso no encontrado en otras cohortes estudiadas, en conjunto representan factores asociados a mayor hipoperfusión como variables explicativas del desenlace.

En términos de estancia en UCI, la infección postrasplante y la lesión renal aguda son las que determinan mayor asociación, sin dejar atrás el tiempo de cirugía y el MELD que tienen una relación directamente proporcional en número

de días de estancia.

No observamos en ninguno de los escenarios clínicos con respecto a desenlaces primarios y secundarios un papel independiente de riesgo o protección en los pacientes que presentan hiperglicemia perioperatoria, sin embargo si existe mayor riesgo de diabetes NODAT en pacientes que presentan hiperglicemia durante las primeras 48 horas postrasplante en UCI, el tiempo de cirugía con asociación directa en términos de estancia y la transfusión de glóbulos rojos como factor asociado a lesión renal aguda en el postrasplante, si bien esta última no es significativa en los desenlaces primarios si se correspondería con una variable indirecta al incrementar el riesgo de lesión renal aguda con sus implicaciones previamente mencionadas.

9. CONCLUSION

La hiperglicemia perioperatoria es una variable clínica de alta prevalencia en los pacientes sometidos a trasplante hepático, con un porcentaje elevado en la población no diabética. Si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cada uno de los desenlaces, primarios y secundarios vale la pena hacer un llamado al adecuado control metabólico intra y postoperatorio. No podemos descartar que no exista una asociación de riesgo teniendo en cuenta las limitaciones con respecto al diseño del estudio, así como tampoco que el efecto haya sido atenuado por el control metabólico en términos de dosis de insulina utilizadas y que por esta intervención no se haya observado asociación directa independiente. Sin embargo si se identificaron variables intraoperatorias no tenidas en cuenta en estudios previos que pueden generar aumento en la frecuencia y riesgo de mortalidad, infección, NODAT, rechazo, LRA y estancia en UCI. La hiperglicemia perioperatoria podría constituir una variable no robusta que impacte significativamente en la asociación con enfermedad o complicación, plausiblemente siendo un efecto más que una causa y que por tanto sus implicaciones estén en relación a pobre control en el procedimiento y durante la estancia, por ende se hace un llamado al adecuado control metabólico no solo intraoperatorio, también postoperatorio en UCI y durante la estancia en hospitalización, así como también un monitoreo en el seguimiento del paciente ambulatorio por incremento del riesgo de NODAT.

10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El sesgo de información va de la mano con el diseño retrospectivo del estudio, sin embargo se realizó un análisis univariado amplio y una revisión exhaustiva de la historia clínica evaluando el record de anestesia, los días de hospitalización, los laboratorios reportados durante la estancia, en reingresos y seguimiento ambulatorio. Adicionalmente teniendo en cuenta la metodología propia del diseño no es posible hablar de causalidad, en términos de asociación mayor probabilidad de un evento. Por tanto y bajo los resultados obtenidos no se puede hacer una recomendación clínica respecto a la mejor estrategia de manejo, no obstante si se pueden tener en cuenta estos factores para tratar de evitar probabilidad de asociación con los eventos mencionados

Posiblemente se requerirán estudios con naturaleza prospectiva para evaluar causalidad, riesgo y definir de forma certera factores predictivos de control intra y postoperatorios para disminuir la incidencia y prevalencia de las variables que más generan morbimortalidad en pacientes sometidos a trasplante hepático.

REFERENCIAS

1. Manuscript A. NIH Public Access. 2014;257(1):8–14.
2. Trial C, Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, et al. Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery : GLUCO-. 2015;38(September):1665–72.
3. Manuscript A. NIH Public Access. 2011;373(9677):1798–807.
4. Haven W, Perkal D. Long-term Glycemic Control and Postoperative Infectious Complications. 2015;141.
5. Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ. Effect of Intraoperative Hyperglycemia During Liver Transplantation. J Surg Res. 2007;140(2):227–33.
6. Blasi A, Beltran J, Martin N, Martinez-Pallí G, Lozano JJ, Balust J, et al. Transient hyperglycemia during liver transplantation does not affect the early graft function. Ann Hepatol. 2015;14(5):675–87.
7. Builes-Montaña CE, Montoya-Escobar JF, et al. Complications associated with hyperglycemia in liver transplant patients. Rev. Gastroenterol Mex. 2014 Jul-Sep;79(3): 180-5
8. Marvin MR, Morton V. Glycemic control and organ transplantation. J Diabetes Sci Technol. 2009;3(6):1365–72.
9. Kömürcü Ö, Fırat AC, Kaplan Ş, Torgay A, Pirat A, Haberal M, et al. Postoperative effects of intraoperative hyperglycemia in liver transplant patients. Exp Clin Transplant. 2015;13:335–9.
10. Manuscript A, Hyperglycemia P, With AP, Diabetes W. NIH Public Access. 2015;261(5):97–103.
11. Endoza JOSEM. Prevalence and Clinical Outcome of Hyperglycemia in the Perioperative Period in Noncardiac Surgery. 2010;33(8).
12. Utility of HbA 1c Levels for Diabetes Case Finding in Hospitalized Patients

With. 2002;(December 2001).

13. Bloom RD, Crutchlow MF. Transplant-associated hyperglycemia. *Transplant Rev.* 2008;22(1):39–51.
14. Joshi GP, Chung F, Vann MA, Ahmad S, Gan TJ, Goulson DT, et al. Society for Ambulatory Anesthesia Consensus. 2010;111(6):1378–87.
15. Moghissi ES, Korytkowski MT. AACE / ADA Consensus Statement American Association of Clinical Endocrinologists And American Diabetes Association CONSENSUS STATEMENT ON INPATIENT GLYCEMIC CONTROL. 2009;
16. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P. Clinical Guideline Use of Intensive Insulin Therapy for the Management of Glycemic Control in Hospitalized Patients : A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. 2011;(November 2010).
17. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. 2012;40(12):3251–76.
18. Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, Furnary AP, Engelman RM, Sadhu AR, et al. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series : Blood Glucose Management During Adult Cardiac Surgery. *ATS.* 2009;87(2):663–9.
19. Manuscript A. NIH Public Access. 2013;1–16.
20. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory Cytokine Concentrations Are Acutely Increased by Hyperglycemia in Humans Role of Oxidative Stress. 2002;2067–73.
21. Chan TM. The Permissive Effects of Glucocorticoid on Hepatic Gluconeogenesis. 1984;(12):7426–32.
22. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, et al. Rapid Publication Mechanism of Free Fatty Acid – induced Insulin Resistance in Humans. 1996;97(12):2859–65.

23. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor. 1994;91(May):4854–8.
24. Thorell A1, Efendic S, Gutniak M, Häggmark T LO. Insulin resistance after abdominal surgery. Br J Surg. 1994;Jan;81(1):59–63.
25. RS. C. The hyperglycaemic response to different types of surgery and anaesthesia. Br J Anaesth. 1970;Jan;42(1):45–53.
26. Rehman H, Mohammed K. Perioperative Management of. 2003;607–11.
27. Park CS. Predictive roles of intraoperative blood glucose for posttransplant outcomes in liver transplantation. World J Gastroenterol. 2015;21(22):6835–41.
28. García-Compean D1, Jaquez-Quintana JO M-GH. Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem. Ann Hepatol. 2009;8(1):13–20.
29. Infection HCV. Hepatitis C Virus Infection and Diabetes: Direct Involvement of the Virus in the Development of Insulin Resistance. 2004;840–8.
30. Shangraw RE, Hexem JG. Glucose and potassium metabolic responses to insulin during liver transplantation. Liver Transpl Surg. 1996;2(6):443–54.
31. Park C, Hsu C, Neelakanta G, Nourmand H, Braunfeld M, Wray C, et al. Severe intraoperative hyperglycemia is independently associated with surgical site infection after liver transplantation. Transplantation. 2009;87(7):1031–6.
32. Wallia A, Schmidt K, Johnson Oakes D, Pollack T, Welsh N, Kling-Colson S, et al. Glycemic Control Reduces Infections in Post-Liver Transplant Patients: Results of a Prospective, Randomized Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016;102(November 2016):jc.2016-3279.
33. Wallia A, Parikh ND, Molitch ME, Mahler E, Tian L, Huang JJ, et al. Posttransplant hyperglycemia is associated with increased risk of liver

- allograft rejection. *Transplantation*. 2010;89(2):222–6.
34. Chung HS, Lee S, Kwon SJ, Park CS. Perioperative predictors for refractory hyperglycemia during the neohepatic phase of liver transplantation. *Transplant Proc* 2014;46(10):3474–80.
 35. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(3):978–982
 36. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*.2001; 345(19):1359–1367.
 37. Infer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo, R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 360(13):1283–1297.
 38. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009; 32(6):1119–1131
 39. Thomas MC, Moran J, Mathew TH, Russ GR, Rao MM. Early peri-operative hyperglycaemia and renal allograft rejection in patients without diabetes. *BMC Nephrol*. 2000; 1:1.
 40. Thomas MC, Mathew TH, Russ GR, Rao MM, Moran J. Early peri-operative glycaemic control and allograft rejection in patients with diabetes mellitus: a pilot study. *Transplantation*. 2001; 72(7): 1321–1324.

41. Ganji MR, Charkhchian M, Hakemi M, Nederi GH, Solymanian T, Saddadi F, Amini M, Najafi I. Association of hyperglycemia on allograft function in the early period after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(4):852–854.
42. Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ. Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *J. Surg. Res.* 140(2), 227–233 (2007).
44. Özgür Kömürcü *et al.* *Experimental and Clinical Transplantation (2015) Suppl 1: 335-339,*
45. Werner KT, Mackey PA, Castro JC. Hyperglycemia during the immediate period following liver transplantation. 2016 Jan 27; 2(1):FSO97
46. Amisha Wallia, Kathleen Schmidt, Diana Johnson, et al. Glycemic Control Reduces Infections in Post–Liver Transplant Patients: Results of a Prospective, Randomized Study

12. ANEXOS

CRONOGRAMA

	MESES											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Desarrollo del protocolo de investigación	x	x										
Aprobación por el comité de investigaciones			x	x								
Recolección y tabulación en base de datos					x	x						
Análisis de datos							x					
Preparación de manuscrito								x	x			
Envío para publicación.										x		

PRESUPUESTO Y PERSONAL

a. Recurso humano:

Investigador: \$ 3.000.000

Estadístico: \$2.500.000

Epidemiólogo: \$2.500.000

b. Materiales

Papelería y materiales de escritura: \$2.000.000

Uso de Programa SPSS: 1.000.000

c. Servicios técnicos

Traducción: 1.500.000

Cargos para publicación: \$3.000.000

TOTAL: \$15.500.000