



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Análisis de la Incidencia y Severidad de la Insuficiencia Renal Aguda en el Postoperatorio de Pacientes Trasplantados de Hígado y de su Influencia sobre la Mortalidad. Estudio Prospectivo Observacional de 396 Casos

D^a María Martínez Martínez

2021



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Análisis de la incidencia y severidad de la insuficiencia renal aguda en el postoperatorio de pacientes trasplantados de hígado y de su influencia sobre la mortalidad. Estudio prospectivo observacional de 396 casos

Directores: Dr. D. Pablo Ramírez Romero

Dr. D. José Ros Martínez

D^a María Martínez Martínez

2021



D. Aníbal Nieto Díaz, Catedrático de Universidad del Área de Obstetricia y Ginecología y **Presidente Comisión Académica programa doctorado** * en Ciencias de la Salud, INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 21 del Reglamento de doctorado de la Universidad de Murcia, el expediente completo de la tesis doctoral titulada "Análisis de la incidencia y severidad de la insuficiencia renal aguda en el postoperatorio de pacientes trasplantados de hígado y de su influencia sobre la mortalidad. Estudio prospectivo observacional de 396 casos", realizada por D^a María Martínez Martínez, bajo la inmediata dirección y supervisión de D. Pablo Ramirez Romero y D. José Ros Martínez, esta Comisión Académica, en sesión celebrada en fecha 22 de marzo de 2021, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 22 de marzo de 2021

Firmado con certificado electrónico reconocido.
La información sobre el firmante, la fecha de firma y el código de verificación del documento se encuentra disponible en los márgenes izquierdo e inferior

Doctorando: D^a. María Martínez Martínez

**Informe del Departamento para alumnos del RD 778/1998.*

**Informe de La Comisión Académica del Programa para alumnos del RD 56/2005 y RD 1393/2007.*

Mod: T-40

Código seguro de verificación: RUxFMhdE-TkqYGFJD-b1GCx1Gz-rgLBHYm6

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1



A mi marido Juan, la persona más importante, por estar ahí en todo momento y sin la cual no habría sido posible.

A mis hijas Martina y Alejandra, por todo el tiempo que no les he dedicado.

A mis padres, gracias a los cuales tengo la suerte de dedicarme a la Medicina.

A mi hermano por seguirme y ayudarme.

Agradecimientos

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que de una forma u otra han contribuido y hecho posible esta tesis:

Al Dr. José Luis Sanmartín, uno de los primeros y de los pocos médicos especializados en la atención durante el postoperatorio del paciente trasplantado hepático, por crear escuela y enseñar al resto de compañeros, entre los que me incluyo. Además de ser el responsable de mantener actualizada la guía de práctica clínica y creó la base de datos de trasplante hepático en la UCI, recogiendo incansablemente más de 250 variables de cada paciente trasplantado año tras año. Su entrega y generosidad ha hecho posible esta tesis y me ha enseñado el valor de la ingrata recogida de datos.

Al Dr. José Ros Martínez, mi compañero de sección y codirector de esta tesis, por dedicar su tiempo a ayudarme en este trabajo, por todo su apoyo y colaboración, por todo lo que sabe acerca de la estadística y enseñarme lo poco que sé yo y por no dejarme abandonar en ningún momento.

Al Profesor Pablo Ramírez, codirector de esta tesis, agradecer primero su trabajo como coordinador autonómico de trasplantes durante todos estos años en los que se ha desarrollado la tesis y su dedicación como cirujano, vigilante de los pacientes y para mí siempre accesible y resolutivo. Su paciencia y conocimiento son una suerte para los que trabajamos con él.

A todos los jefes de Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Virgen de la Arrixaca, gracias a ellos tenemos la suerte de trabajar en el que para mí es uno de los mejores lugares del hospital y en especial a mi actual jefe, el Dr. Rubén Jara por su gran labor.

A Pepe, Mónica y Rosa, actuales compañeros de sección, por ayudarme todo lo posible y en los últimos momentos liberarme de tareas asistenciales para poder dedicarlo a la investigación sacrificando parte de su tiempo libre. Gracias.

A todos mis compañeros de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Virgen de la Arrixaca, por su apoyo, gracias a ellos este es un gran Servicio.

A todo el personal que trabaja en la Unidad de Cuidados Intensivos, gracias a los cuales este es un gran Servicio.

Al Dr. Pascual Parrilla, que comenzó en Murcia el trasplante dejando una importante escuela.

A cirujanos y digestivos por su gran labor en todo el proceso del trasplante.

A todo el equipo que forma parte del trasplante, enfermeros, auxiliares, celadores, limpiadores, etc y en especial a la coordinación.

A todos los donantes de órganos y a los pacientes trasplantados.

RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

Introducción: El trasplante hepático (TOH) es la medida terapéutica más importante en el tratamiento de pacientes con enfermedad hepática en fase terminal. Una de las complicaciones más frecuentes en el postoperatorio del trasplante hepático es la lesión renal aguda (LRA), con múltiples los factores de riesgo identificados para su desarrollo, con incidencias dispares debido a la variabilidad en los sistemas de clasificación y con aumento de la morbimortalidad en los pacientes que la presentan.

Nuestro objetivo es conocer el impacto de la lesión renal aguda durante el postoperatorio del TOH sobre la función renal y hepática al año, factores de riesgo de la misma, mortalidad al año y supervivencia a largo plazo.

Metodología: Estudio de cohortes ambispectivo de pacientes trasplantados hepáticos desde enero de 2006 hasta diciembre de 2014 con un seguimiento a largo plazo hasta diciembre de 2019. Se realizará un seguimiento prospectivo al año y hasta finalización del estudio. La población son todos los pacientes mayores de 18 años que ingresan de forma consecutiva en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, España), hospital de tercer nivel, tras la realización de un trasplante hepático. Serán excluidos los retrasplantes, definidos como aquellos pacientes que previamente hayan recibido otro trasplante hepático, los trasplantes combinados de hígado y riñón y los pacientes que fallecen en las primeras 24 horas de su ingreso en UCI, todos ellos por ser considerados pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda.

Resultados: De un total de 369 pacientes incluidos en el estudio con una media de edad de 54,8(DE: 10,0), la mayoría son varones (77,0%) con un MELD medio de 15 (DE: 6,9), siendo la principal indicación del trasplante la cirrosis etanólica (51,6%). Se objetiva LRA en el 51,0% (IC 95% 46,1-55,9) de los cuales progresan a AKIN 1 (30,8%), a AKIN 2 (13,6%) y a AKIN 3 (6,5%). El valor medio de creatinina al año de los pacientes que desarrollaron previamente LRA es de 1,23 mg/dl (IC 95% 1,14-1,31) y de MDRD de 67,8 ml/min/1,73 m² (IC 95% 63,2-72,5). La bilirrubina media al año en los pacientes con LRA previa es de 1,70 mg/dl (IC 95% 0,98-2,41). La mortalidad global al año es del 25,3% (IC 95% 21,2-29,8) con mayor riesgo en aquellos con AKIN mayor de 1 (IR 2,38). Tras ajustar por factores de confusión en pacientes con LRA no aumenta el riesgo de

mortalidad a excepción de aquellos con AKIN mayor de 1 (IR 1,83). La supervivencia media es de 2161 días (IC 95% 1995-2327) siendo menor en los pacientes con AKIN>1.

Conclusiones: La LRA es una complicación frecuente tras el trasplante hepático, sobre todo en estadios leves AKIN 1 con múltiples factores de riesgo para su desarrollo. La aparición de la misma implica un aumento del riesgo de insuficiencia renal crónica y de un posible peor funcionamiento a largo plazo del injerto hepático además de implicar un aumento de la mortalidad ajustada por LRA con AKI mayor de 1 en el primer año y una disminución de la supervivencia a largo plazo, sobre todo aquellos pacientes con AKIN mayor de 1.

ABSTRACT

Introduction: Liver transplantation (LT) is the most important therapeutic measure in the treatment of patients with end-stage liver disease. One of the most frequent complications in the postoperative period of liver transplantation is acute kidney injury (AKI) with multiple risk factors identified for its development, with disparate incidences due to the variability in the classification systems and with increased morbidity and mortality in the patients who present it.

Our objective is to know the impact of acute kidney injury during the postoperative period of LT on kidney and liver function at one year, risk factors for it, mortality at one year and long-term survival.

Methodology: Ambispective cohort study of liver transplant patients from January 2006 to December 2014 with a long-term follow-up until December 2019. A prospective follow-up will be carried out at one year and until the end of the study. The population consists of all patients over 18 years of age who are admitted consecutively to the Intensive Care Unit of the Virgen de la Arrixaca University Hospital (Murcia, Spain), a third-level hospital after a liver transplant. Retransplants will be excluded, defined as those patients who have previously received another liver transplant, combined liver and kidney transplants and patients who die in the first 24 hours after admission to the ICU, all of them being considered patients with a higher risk of develop acute kidney failure.

Results: Of a total of 369 patients included in the study with a mean age of 54.8 (SD: 10.0), the majority were men (77.0%) with a mean MELD of 15 (SD: 6, 9), the main indication for transplantation being ethanolic cirrhosis (51.6%). AKIN is seen in 51.0% (95% CI 46.1-55.9) of which progress to AKIN 1 (30.8%), AKIN 2 (13.6%) and AKIN 3 (6, 5%). The creatinine value at one year of patients who previously developed AKI is 1.23 mg/dl (95% CI 1.14-1.31) and MDRD is 67.8 ml / min / 1.73 m² (95% CI 63 , 2-72.5). The mean bilirubin per year in patients with previous AKI is 1.70 mg/dl (95% CI 0.98-2.41). Global mortality at one year is 25.3% (95% CI 21.2-29.8), with a higher risk in those with AKIN greater than 1 (IR 2.38). After adjusting for confounding factors in patients with non-AKI, do not increases the risk of mortality except for those with AKIN greater than

1 (IR 1.83). Median survival is 2161 days (95% CI 1995-2327), being lower in patients with AKIN > 1.

Conclusions: AKIN is a frequent complication after liver transplantation, especially in mild AKIN 1 stage with multiple risk factors for its development. The appearance of it implies an increased risk of chronic renal failure and a possible worse long-term function of the liver graft in addition to implying an increase in mortality adjusted for AKI with AKI greater than 1 in the first year and a decrease in long-term survival, especially those patients with AKIN greater than 1.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AP: actividad de protrombina.

CBP: cirrosis biliar primaria.

CH: concentrados de hematíes.

CMV: citomegalovirus.

CNI: inhibidores de la calcineurina.

Crs: creatinina sérica.

DM: diabetes mellitus.

DE: desviación estándar.

ERC: enfermedad renal crónica.

FA: fosfatasa alcalina.

FG: filtrado glomerular.

GOT: glutamato oxalacetato transaminasa.

GPT: glutamato piruvato transaminasa.

Hb: hemoglobina.

HDA: hemorragia digestiva alta.

HF: hemofiltro.

HD: hemodiálisis.

HR: hazard ratio.

HTA: hipertensión arterial.

Hto: hematocrito.

IFI: infección fúngica invasiva.

IMC: índice de masa corporal.

INR: ratio internacional normalizada.

IQR: intervalo intercuartílico.

IV: intravenoso.

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*.

LRA: lesión renal aguda.

LT: *liver transplantation*.

MELD: *model for end-stage liver disease*.

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*.

MGR: miligramos.

ML: mililitros.

MMF: micofenolato de mofetilo.

NAFLD: enfermedad del hígado graso no alcohólico.

NRL: neurológico.

NTA: necrosis tubular aguda.

NO: óxido nítrico.

PFC: plasma fresco congelado.

pO₂: presión parcial de oxígeno.

RVS: resistencia vascular sistémica.

SD: *standard deviation*.

SDRA: síndrome de distres respiratorio del adulto.

SHR: síndrome hepatorenal.

SNG: sonda nasogástrica.

TAC: tomografía axial computerizada.

TAD: tensión arterial diastólica.

TAH: trombosis de la arteria hepática.

TAS: tensión arterial sistólica.

TAM: tensión arterial media.

TCCR: técnicas continuas de reemplazo renal.

TDE: técnica de depuración extra-renal.

TFG: tasa de filtrado glomerular.

TIPS: *transyugular intrahepatic portosystemic Shunt*.

TOH: trasplante hepático ortotópico.

TP: tiempo de protrombina.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

VEB: virus de Epstein-Barr.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VHB: virus de la hepatitis B.

VHC: virus de la hepatitis C.

VHS: virus del herpes simple.

VM: ventilación mecánica.

VO: vía oral.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	19
1.1 COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS.....	22
1.1.1. HEMORRAGIA POSTOPERATORIA.....	22
1.1.2. COMPLICACIONES VASCULARES.....	23
1.1.2.1. TROMBOSIS DE LA ARTERIA HEPÁTICA.....	23
1.1.2.2. ESTENOSIS DE LA ARTERIA HEPÁTICA.....	24
1.1.2.3. TROMBOSIS PORTAL.....	24
1.1.2.4. COMPLICACIONES DE LA VENA CAVA.....	25
1.1.3. COMPLICACIONES BILIARES.....	25
1.1.3.1. FUGA BILIAR.....	26
1.1.3.2. ESTENOSIS BILIAR.....	26
1.2. COMPLICACIONES MÉDICAS.....	26
1.2.1. COMPLICACIONES PULMONARES.....	27
1.2.1.1. DERRAME PLEURAL.....	27
1.2.1.2. ATELECTASIA.....	27
1.2.1.3. EDEMA PULMONAR.....	28
1.2.1.4. SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO DEL ADULTO (SDRA).....	28
1.2.1.5. NEUMONÍA.....	28
1.2.2. COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.....	29
1.2.3. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS.....	29
1.2.3.1. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS SEGÚN LA FORMA DE PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	30
1.2.3.2. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS SEGÚN LA ETIOLOGÍA.....	31
1.2.4. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL ALOINJERTO.....	33
1.2.4.2. RECHAZO HIPERAGUDO Y AGUDO.....	34
1.2.5. COMPLICACIONES INFECCIOSAS.....	35
1.2.5.1. INFECCIONES BACTERIANAS.....	35
1.2.5.2. INFECCIONES VÍRICAS.....	37
1.2.5.3. INFECCIONES FÚNGICAS.....	38
1.2.6. INSUFICIENCIA RENAL.....	40

1.2.6.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN	40
1.2.6.2. FACTORES DE RIESGO	43
1.2.6.3. LESIÓN RENAL AGUDA EN HEPATOPATÍA CRÓNICA.....	47
1.2.6.4. FACTORES DE RIESGO DE LESIÓN RENAL AGUDA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	50
1.2.6.5. CONSECUENCIAS DE LA LESIÓN RENAL AGUDO TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	55
2.HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	58
HIPÓTESIS.....	58
OBJETIVOS.....	59
3. MATERIAL Y MÉTODO	60
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	60
3.2. PERIODO DE REALIZACIÓN	60
3.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	60
3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	61
3.5. TAMAÑO MUESTRAL	61
3.6. RECOGIDA DE DATOS.....	61
3.6.1. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	61
3.6.1.1. VARIABLES DE EXPOSICIÓN.....	61
3.6.1.2. VARIABLES SECUNDARIAS	63
3.7. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	68
3.7.1. CIRUGÍA DEL DONANTE.....	68
3.7.2. CIRUGÍA DE BANCO	68
3.7.3. CIRUGÍA DEL RECEPTOR.....	69
3.7.4. PROTOCOLO POSTQUIRÚRGICO	70
3.8. FUENTES DE DATOS	72
3.9. SEGUIMIENTO	73
3.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	73
4.RESULTADOS	76
4.1. DESCRIPCION DE LA SERIE	76

4.2. CARACTERÍSTICAS BASALES	78
4.2.1. VARIABLES DEPENDIENTES DEL DONANTE	78
4.2.2. VARIABLES DEPENDIENTES DEL RECEPTOR.....	78
4.1.2.3. VARIABLES INTRAOPERATORIAS	80
4.2.1.4. VARIABLES POSTRASPLANTE	81
4.3. RIESGO DE LESIÓN RENAL AGUDA.....	83
4.4. FACTORES DE RIESGO DE DISFUNCIÓN RENAL AGUDA.....	85
<i>CARACTERÍSTICAS BASALES.....</i>	<i>85</i>
<i>CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS.....</i>	<i>86</i>
<i>CARACTERÍSTICAS POSTOPERATORIAS.....</i>	<i>87</i>
4.5. LESIÓN RENAL AGUDA Y FUNCIÓN RENAL AL AÑO DEL TRASPLANTE	90
4.6. LESIÓN RENAL AGUDA Y FUNCIÓN HEPÁTICA AL AÑO DEL TRASPLANTE	94
4.7. RIESGO DE MORTALIDAD AL AÑO.....	96
4.8. SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON LESIÓN RENAL AGUDA ..	103
5. DISCUSIÓN.....	106
6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	119
7. CONCLUSIONES.....	119120
8. BIBLIOGRAFÍA.....	126

1. INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático ortotópico (TOH) es la medida terapéutica más importante en el tratamiento de la cirrosis hepática de cualquier etiología, los tumores hepáticos (fundamentalmente el hepatocarcinoma) y la insuficiencia hepática aguda grave, cuando no sea posible utilizar otras medidas terapéuticas o éstas hayan fracasado, cuando la supervivencia y la calidad de vida esperables sean superiores tras el trasplante hepático y cuando no existan contraindicaciones absolutas para el mismo (1). En junio del año 1983 tras una conferencia de consenso celebrada en Bethesda es declarado de utilidad terapéutica demostrada y se extiende su realización por todo el mundo suponiendo un antes y un después en el pronóstico de estos enfermos.

En España, los resultados del TOH han ido mejorando progresivamente tanto por los avances quirúrgicos como por el mejor manejo anestésico y postoperatorio. Sin embargo, la posibilidad de desarrollar algunas complicaciones tras el TOH puede empeorar los resultados, por lo que es muy importante un seguimiento postoperatorio estrecho para lograr un diagnóstico y un tratamiento precoz y adecuado de las mismas con el objetivo de reducir la morbimortalidad asociada y mejorar la calidad de vida de los receptores de TOH.

Las complicaciones postoperatorias se consideran precoces cuando tienen lugar en el primer mes tras la realización de la cirugía y pueden estar relacionadas tanto con problemas médicos como quirúrgicos.

LESION RENAL AGUDA (LRA) EN PACIENTES CON TOH

En el postoperatorio inmediato del trasplante hepático se describen múltiples complicaciones entre las que cabe destacar la LRA. La incidencia de afectación de la función renal posterior al TOH varía según las series y también según los criterios usados en ellas para su definición, siendo más alta entre los pacientes que requieren retrasplante. En general es leve y transitoria, aunque puede llegar al fracaso renal (2).

IMPACTO DE LA LRA

Existe un gran número de publicaciones donde se habla sobre la presencia de LRA y su relación con el aumento de la mortalidad en el periodo postoperatorio, sobre todo de algunas cirugías específicas como la cirugía cardíaca (3,4). También existe evidencia de que otras complicaciones postoperatorias pueden aumentar la incidencia de LRA por lo que resulta difícil conocer el papel real de la LRA sobre la supervivencia, sobre todo en presencia de otros factores que aumenten la mortalidad y puedan a su vez ser factores de riesgo de LRA.

Es conocido que la LRA es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica y esta última lo es asimismo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal terminal y aumento de mortalidad (5).

Existen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de LRA en el postoperatorio del TOH entre los que se encuentran la enfermedad renal crónica previa, la inmunosupresión, cifras elevadas de creatinina sérica pretrasplante, la diabetes mellitus, la hipertensión, la hepatitis C, el síndrome hepatorenal previo, la hipotensión prolongada, la sepsis o el shock séptico, fármacos nefrotóxicos, disfunción primaria del injerto, niveles elevados de bilirrubina, los niveles de albúmina sérica preoperatorios, la duración del tratamiento con dopamina o el uso de diuréticos (6,7).

En el año 2007, para evitar las diferencias existentes a la hora de clasificar la LRA, se estableció la Red de Lesión Renal Aguda (*Acute Kidney Injury Network-AKIN*), modificando la nomenclatura y sustituyendo la clasificación RIFLE por un sistema de clasificación y estratificación que diferenciaba entre AKI estadio I, II y III e incluía una ventana de tiempo de 48 horas para el diagnóstico, garantizando que el proceso fuese agudo. Los criterios de diagnóstico para AKI incluyen una brusca (menos de 48 horas) reducción de la función renal, que se define como un aumento absoluto de la creatinina sérica mayor de 0,3 mg/dl o como un incremento porcentual de la creatinina sérica mayor del 50% (1,5 veces el nivel basal) o como una reducción del flujo de orina por debajo de 0,5 ml/kg/h durante 6 horas. A pesar de este esfuerzo en unificar criterios cabe destacar la publicación en 2012 del estudio COFRADE realizado en UCIs españolas,

Introducción

donde sólo el 39% de las mismas utilizaba los sistemas internacionales de consenso para el diagnóstico y la estratificación de riesgo de LRA (8).

En el año 2012 se publican también las últimas guías KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) donde se recogen las recomendaciones para el manejo de la LRA, cómo clasificarla, prevenirla y tratarla (9). A partir de este momento, cualquier publicación en la que se hable de LRA debe realizarse en base a estas guías con el objetivo de estandarizar criterios y poder comparar unos estudios con otros.

Los últimos datos revisados en nuestro hospital sobre la relación entre el trasplante hepático y la insuficiencia renal corresponden a los pacientes trasplantados entre los años 1991 y 1997. Desde entonces, el manejo de los pacientes trasplantados hepáticos ha avanzado considerablemente gracias al desarrollo de la anestesia, del control intraoperatorio de la coagulación y hemodinámico, a la mejora en las técnicas quirúrgicas y a la mejora en el control postoperatorio, incluyendo un manejo diferente ante el desarrollo de LRA. Todo ello podría haber contribuido a mejorar tanto el pronóstico de estos pacientes a corto y largo plazo como a disminuir también la incidencia de insuficiencia renal, por lo que consideramos de gran relevancia estudiar con detenimiento el impacto de la función renal sobre los resultados en pacientes trasplantados.

1.1 COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

Debido a la complejidad de la técnica quirúrgica y a la situación en la que muchos pacientes llegan al trasplante no es infrecuente encontrar este tipo de complicaciones. Entre las complicaciones precoces más frecuentes destacan la hemorragia postoperatoria, las complicaciones vasculares y las complicaciones biliares.

1.1.1. HEMORRAGIA POSTOPERATORIA:

La incidencia total del sangrado postoperatorio tras TOH se encuentra en algunas series en torno al 9%, lo que llega a traducirse en hasta un 12% de los casos en la causa de la mortalidad postrasplante(100, 11). Se suele producir en el postoperatorio inmediato, sobre todo en la primera semana, aunque en gran parte de las ocasiones el sangrado comienza en el periodo intraoperatorio (100). Se relaciona con mayor incidencia de complicaciones infecciosas (debido a politransfusión) así como a una menor supervivencia del órgano trasplantado debido a hipotensión y mala perfusión del injerto, provocando la isquemia del mismo (11).

El origen del sangrado es variable y depende de la funcionalidad del hígado trasplantado; si éste es normofuncionante, la causa suele deberse a un sangrado de la superficie retroperitoneal liberada durante la hepatectomía, de las anastomosis vasculares, del propio hígado donante por laceraciones, sangrado del lecho vesicular o de pequeñas ramas venosas no ligadas. Cuando existe disfunción del injerto se produce una importante alteración de la coagulación con aumento secundario del sangrado e hipoperfusión del órgano, desencadenando un círculo vicioso que conduce a una hemorragia difusa de difícil control (11,12).

La valoración de la cuantía del sangrado se llevará a cabo principalmente por el débito a través de los drenajes abdominales y parámetros hemodinámicos, pudiéndonos aportar datos adicionales la medición del hematocrito y del perímetro abdominal. Cuando la situación del paciente lo permita se debe realizar un diagnóstico de confirmación mediante tomografía axial computerizada (TAC) o ecografía abdominal.

Las opciones terapéuticas varían según la cuantía del sangrado y la situación clínica del paciente. En base a ello se podrá llevar a cabo un tratamiento conservador

Introducción

(dirigido a la corrección de la coagulopatía si existe), un tratamiento endovascular (mediante embolización) o un tratamiento quirúrgico (11,12).

1.1.2. COMPLICACIONES VASCULARES:

Las complicaciones vasculares tras el trasplante hepático se consideran un problema importante, puesto que pueden derivar en un fallo del injerto con la necesidad de retrasplante y en el peor de los casos en el fallecimiento del paciente. Por lo tanto, es crucial su reconocimiento y tratamiento temprano. A pesar de las mejoras en las técnicas quirúrgicas, la incidencia global varía entre el 0,8% y el 20% con una mortalidad del 11% al 60%. Las complicaciones arteriales son las más frecuentes presentando una incidencia entre el 4% y el 8%, siendo la trombosis de la arteria hepática y la estenosis de la arteria hepática las más importantes por su repercusión (12).

1.1.2.1. TROMBOSIS DE LA ARTERIA HEPÁTICA

La trombosis de la arteria hepática (TAH) es la complicación más frecuente con una incidencia del 2,5% al 15% y representa una de las principales causas de pérdida del injerto. Puede tener una presentación precoz que es la que ocurre en el primer mes tras el trasplante o tardía, cuando ocurre posteriormente (13,14).

La TAH se ha asociado con rechazo agudo, serología positiva del donante para citomegalovirus (CMV), politransfusión, uso de prótesis aórticas, variantes de la anatomía arterial que obligan a reconstrucciones complejas, así como a diferencias de calibre entre la arteria del donante y la del receptor. Otros factores de riesgo para algunos autores son la isquemia fría, los tiempos quirúrgicos prolongados y la reconstrucción biliar en Y de Roux (9).

Su presentación clínica es variable y depende del momento postoperatorio en el que se produce y de la existencia o no de vascularización colateral. Aunque puede no dar sintomatología, sobre todo en las formas tardías, en la mayoría de los casos se produce una alteración de la función hepática, con aumento de enzimas hepáticas y alteración de la coagulación, pudiendo dar lugar a infartos del parénquima hepático con necrosis de la vía biliar que deriven en abscesos hepáticos.

Introducción

Es muy importante realizar un diagnóstico precoz por las consecuencias y la gravedad del cuadro, por lo que ante la sospecha se debe realizar de forma urgente un eco-doppler de la arteria hepática y si hay dudas un angioTAC e incluso una arteriografía.

El tratamiento de elección en la mayoría de los casos es el retrasplante aunque en la actualidad la trombectomía precoz, ya sea de forma endovascular o mediante cirugía, puede ser una alternativa para algunos pacientes, siempre que no exista disfunción del injerto ni zonas de necrosis en el parénquima hepático (9).

1.1.2.2. ESTENOSIS DE LA ARTERIA HEPÁTICA

La estenosis de la arteria hepática se define como una reducción de la luz arterial superior al 50%. Ocurre entre un 5% y un 13% de los trasplantes hepáticos, generalmente es asintomática y se produce en la zona de anastomosis arterial, traduciendo un problema técnico la mayoría de las veces.

Aunque el tratamiento requiere en la mayoría de los casos el retrasplante, en algunos pacientes puede ser de utilidad la realización de angioplastia con balón o incluso la colocación de un “stent” (13).

1.1.2.3. TROMBOSIS PORTAL

La trombosis portal puede estar ya presente en el receptor antes del trasplante, lo que ocurre con una incidencia que varía ampliamente según las series publicadas, entre el 6% y el 64% por la variabilidad en el diagnóstico. Aunque no parece que tenga significación en la presencia de complicaciones de la vena porta una vez realizado el trasplante, sí que se asocia a otros problemas postoperatorios como puede ser la insuficiencia renal, la disfunción del injerto o las infecciones (12).

La trombosis de la vena porta en el postoperatorio precoz tiene una incidencia muy baja (1,2-1,8%). Suele manifestarse con inestabilidad hemodinámica, disfunción del injerto y producción de ascitis. Requiere un diagnóstico y tratamiento precoz por ser una complicación muy grave, pudiéndose realizar trombectomía y revascularización tanto quirúrgicas como percutáneas e incluso llegar al retrasplante si éstas últimas no son posibles o no han sido efectivas (14).

Introducción

1.1.2.4. COMPLICACIONES DE LA VENA CAVA

Las complicaciones de la vena cava son muy infrecuentes, pudiendo ocurrir la estenosis y la trombosis de la anastomosis de la vena cava tanto a nivel de la unión suprahepática como de la infrahepática (12).

La clínica varía según la localización, pudiendo debutar como un síndrome de Budd-Chiari o como un síndrome de vena cava inferior, con dolor abdominal, ascitis, deterioro de la función hepática e insuficiencia renal. El tratamiento puede ser de forma percutánea asociado a tratamiento anticoagulante siempre que no exista disfunción del injerto, en cuyo caso el único tratamiento efectivo será el trasplante (16).

1.1.3. COMPLICACIONES BILIARES:

Las complicaciones biliares son una fuente importante de problemas tras el trasplante hepático, así como una causa importante de morbimortalidad. Su incidencia oscila según las series entre el 16%-30% (17-20).

Entre los factores de riesgo para su aparición encontramos algunos problemas de la técnica quirúrgica, complicaciones relacionadas con el tubo en T de Kehr, trombosis de la arteria hepática, sangrado, daño secundario a la isquemia-reperfusión, incompatibilidad ABO, otros problemas inmunológicos, infecciones y factores relacionados con el injerto, como puede ser la edad del donante o si se obtuvo de un donante vivo o tras muerte cerebral o muerte en asistolia (21).

Los tipos de complicación biliar que podemos encontrar más frecuentemente son la fuga biliar y la estenosis biliar. Aunque la mayoría son asintomáticas, ambas pueden presentarse como un deterioro gradual de la función hepática, colangitis bacteriana aguda o peritonitis. Como técnicas de elección para su diagnóstico se encuentra la colangiografía, tanto trans-Kehr como transparietohepática, y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica que sirve tanto para diagnóstico como para tratamiento (22).

Introducción

1.1.3.1. FUGA BILIAR

La fuga biliar predomina en el postoperatorio precoz con una incidencia entre el 4,2% y el 10%, localizándose en la anastomosis biliar y en relación con problemas técnicos de la anastomosis o con problemas de la vascularización del colédoco distal del donante. Aunque de forma clásica su tratamiento ha sido quirúrgico, en los últimos años ha proliferado el uso de técnicas no quirúrgicas para su tratamiento, pudiendo llegar a requerir un retrasplante en casos complicados donde exista necrosis de la vía biliar por trombosis de la arteria hepática, grandes fugas o biliomas (12,22).

1.1.3.2. ESTENOSIS BILIAR

La estenosis biliar puede ser tanto anastomótica (7,7%-12%) como no anastomótica o isquémica (4,6-9%). Las primeras suelen ser consecuencia de factores técnicos mientras que las segundas están relacionadas con trombosis o estenosis de la arteria hepática, isquemia fría prolongada, infecciones por CMV, reconstrucción en Y de Roux y el uso de soluciones de preservación de baja viscosidad. Suelen cursar con ictericia obstructiva y el diagnóstico de confirmación es a través de colangiografía. Al igual que las fugas biliares pueden tratarse endoscópicamente, con dilatación de la zona estenosada con o sin colocación de endoprótesis, o de forma quirúrgica requiriendo de retrasplante en un alto porcentaje (18,22).

1.2. COMPLICACIONES MÉDICAS

Son varias las complicaciones médicas que se pueden producir en el postoperatorio precoz del trasplante hepático. Éstas pueden estar relacionadas con la situación clínica previa del receptor, con algunas características del donante o con la medicación que se precisa postrasplante. Entre las más importantes destacan las complicaciones pulmonares, las neurológicas, infecciones, rechazo agudo del injerto y el desarrollo de insuficiencia renal.

1.2.1. COMPLICACIONES PULMONARES:

Algunas condiciones previas del receptor como el estadio de la cirrosis, alteraciones pulmonares preexistentes y la presencia de otras comorbilidades, asociadas a eventos tanto intra como postoperatorios, son factores que predisponen al desarrollo de complicaciones pulmonares. En la mayoría de los casos su aparición condicionará un mayor tiempo de ventilación mecánica y por consiguiente una mayor estancia en la unidad de cuidados intensivos.

1.2.1.1. DERRAME PLEURAL

Es la alteración pulmonar más frecuente (18-76%). En la mayoría de los casos se produce en el lado derecho, con una cantidad variable de líquido acumulado y se diagnostica mediante radiografía de tórax. Suele tratarse de un trasudado y no suele ser grave, aunque si aumenta en cantidad puede dar lugar a insuficiencia respiratoria, tos y a la formación de atelectasias, predisponiendo al desarrollo de neumonía. El mecanismo de producción que se plantea con mayor fuerza es una disrupción del diafragma durante la hepatectomía, con paso de la ascitis hacia la cavidad pleural. Normalmente desaparece en las semanas siguientes al trasplante siendo asintomático, autolimitado y precisando drenaje torácico en muy pocas ocasiones (23,24).

1.2.1.2. ATELECTASIA

Es menos frecuente que el derrame pleural. Según las series tiene una incidencia entre el 3,7%. y el 22% y suele estar relacionada con la ventilación mecánica, el dolor, las secreciones mucosas y el nivel de conciencia bajo. El diagnóstico es radiológico y su tratamiento se basa principalmente en la prevención a través de medidas como el uso de fisioterapia respiratoria o de ventilación mecánica no invasiva tras la extubación en algunos casos (2).

Introducción

1.2.1.3. EDEMA PULMONAR

El edema pulmonar severo no es muy frecuente en el postoperatorio precoz del TOH, salvo que se produzca en el receptor una disfunción ventricular izquierda aguda o un fracaso renal con la consiguiente sobrecarga de volumen. Está relacionado con el aumento transitorio de la presión hidrostática a nivel capilar pulmonar, con la hipoalbuminemia, con la transfusión excesiva de plasma fresco congelado, con las transfusiones masivas, con el total de líquidos infundidos durante la cirugía y con alteraciones de la función renal. El diagnóstico es clínico, por criterios radiográficos, la relación pO_2/FiO_2 y datos hemodinámicos y el tratamiento dependerá de la causa que lo haya desencadenado (2,23).

1.2.1.4. SINDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO DEL ADULTO (SDRA)

Es una complicación poco frecuente que se desarrolla en las primeras 24 horas o en los primeros días tras el procedimiento. Suele ser secundario a un proceso séptico, aunque también se ha hablado de otras causas como la sobrecarga de fluidos, las transfusiones masivas, tiempos largos de cirugía, sangrado intraoperatorio importante o un síndrome severo de isquemia-reperfusión. El tratamiento es de soporte con ventilación mecánica protectora y restricción hídrica, con un pronóstico fatal al presentar una mortalidad en torno al 80%-100% (23).

1.2.1.5. NEUMONÍA

La neumonía se caracteriza por la aparición de infiltrado pulmonar, fiebre, leucocitosis y síntomas respiratorios como la tos, la expectoración o la disnea. Con una incidencia entre el 5%-38%, aunque según algunos artículos se diagnostica en un 14,4% y se sospecha en un 37,9%, es uno de los factores de riesgo que afecta a la morbimortalidad de forma más relevante tras el TOH (24).

En la mayoría de los casos está producida por bacilos gram negativos, aunque también se han aislado cocos gram positivos. Dentro de los factores de riesgo para su desarrollo se encuentran las transfusiones masivas en el periodo intraoperatorio, la existencia previa de encefalopatía, derrame pleural previo, aparición de SDRA

Introducción

postoperatorio y el fracaso renal agudo. En todos estos supuestos se puede retrasar la retirada de la ventilación mecánica, lo que contribuirá al desarrollo de infecciones respiratorias (23).

Su aparición implica a su vez un uso prolongado de ventilación mecánica, estancias prolongadas en UCI, la necesidad de traqueostomía, disfunción primaria del injerto y fracaso renal agudo con la consecuente necesidad de terapias de reemplazo renal (25).

Es de gran importancia un diagnóstico y tratamiento precoces para una evolución favorable, incluso con el uso de técnicas diagnósticas más invasivas que en otros pacientes si persisten los infiltrados bilaterales para poder diagnosticar gérmenes oportunistas.

1.2.2. COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES:

Las complicaciones cardiovasculares durante el postoperatorio precoz suelen estar relacionadas con patología previa. La complicación más frecuente es la aparición de hipertensión arterial, con una prevalencia entre el 35%-75%. Está asociada a la aparición de dolor, hipoventilación, fracaso renal o toxicidad farmacológica, aunque se postula que el mecanismo de acción es secundario a la vasoconstricción que se produce tras el trasplante hepático, probablemente por el aumento de endotelina 1, siendo la diabetes previa un factor de riesgo independiente para su desarrollo. El tratamiento es médico y depende de las comorbilidades asociadas (26-28).

1.2.3. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS:

Las complicaciones neurológicas presentan un importante incremento del riesgo de morbilidad y mortalidad y un impacto en la recuperación y en la calidad de vida tras el TOH. Además, aquellos pacientes que sufren complicaciones neurológicas presentan tiempos de hospitalización más prolongados y mayor riesgo de padecer infecciones. Tienen una incidencia entre el 10%-47%, aunque la mayoría de las series publicadas son retrospectivas (29,30).

Introducción

Bronster *et al.* clasifican las complicaciones neurológicas según la forma de presentación clínica o según la etiología (31).

1.2.3.1. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS SEGÚN LA FORMA DE PRESENTACIÓN CLÍNICA:

A. ALTERACIÓN DEL ESTADO DE CONSCIENCIA

La encefalopatía es según la mayoría de estudios publicados la complicación neurológica más frecuente tras el TOH (11,8%-48%). Algunos autores han demostrado que la presencia de encefalopatía activa en el momento del trasplante es un fuerte predictor de complicaciones neurológicas tras el mismo. La etiología es difícil de identificar, siendo en la mayoría de las ocasiones de origen multifactorial, relacionada con alteraciones metabólicas, fallo orgánico, infecciones o toxicidad farmacológica. La presentación clínica incluye alteraciones del sueño, apatía, confusión, disfunción autonómica, e incluso coma (29,32).

B. CONVULSIONES

Son la segunda complicación más frecuente (10%-40%) produciéndose en la mayoría de los casos en las dos primeras semanas tras el TOH, aunque parece existir una tendencia a disminuir en los últimos años probablemente por el mejor ajuste del tratamiento inmunosupresor. Pueden ser parciales o generalizadas y ocurrir con o sin lesiones estructurales cerebrales. Están relacionadas con infecciones, neurotoxicidad por inmunosupresión y con trastornos osmóticos. Otras etiologías posibles son la isquemia cerebral o la mielinolisis central. Es importante conocer su etiología para un tratamiento adecuado, aunque no se ha podido demostrar de elección ningún anticonvulsivante (29,32).

C. OTRAS

Puede aparecer cefalea y está relacionada con otros factores como la fiebre, la hipertensión o los inmunosupresores. El temblor es una complicación neurológica menor que es frecuente y suele estar en relación con el tratamiento inmunosupresor, disminuyendo o desapareciendo tras el ajuste de dosis. Suele ser fino, postural y responder al tratamiento con betabloqueantes. Además, en el postoperatorio de los pacientes de TOH podemos encontrar trastornos del sueño, neuropatías periféricas y síndrome de piernas inquietas (2,32).

1.2.3.2. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS SEGÚN LA ETIOLOGÍA:

A. COMPLICACIONES CEREBROVASCULARES

Este tipo de complicaciones ocurren aproximadamente en un 4% de los casos según las series publicadas, siendo más frecuentes las de tipo hemorrágico que las isquémicas. Dentro de los factores de riesgo para su aparición encontramos la alta prevalencia de trastornos de coagulación en los pacientes con enfermedad hepática y el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular como la hipercolesterolemia, la hipertensión o la diabetes relacionados con el tratamiento inmunosupresor. Así mismo la hipotensión intraoperatoria o las transfusiones masivas pueden producir daño cerebrovascular. El tratamiento más o menos agresivo depende de la patología y de la situación del paciente, teniendo una mortalidad entre el 57%-80% en caso de complicaciones hemorrágicas (2,32).

B. MIELINOLISIS CENTRAL PONTINA

Es una de las complicaciones neurológicas más severas tras el TOH. Es un síndrome clínico caracterizado por tetraplejía y parálisis pseudobulbar, acompañado frecuentemente de depresión del nivel de consciencia, pudiendo presentarse en los casos más severos el llamado "síndrome de cautiverio". Tiene una incidencia que varía según las series entre el 1,2% y el 30%, que en ocasiones puede subestimarse puesto

Introducción

que aparece junto a complicaciones como la sepsis o el rechazo. Suele presentarse entre tres y doce días tras la cirugía y más de la mitad de los casos se han descrito en trasplantes (33).

Aunque la etiología es incierta parece estar en relación con alteraciones hidroelectrolíticas, sobre todo con la rápida corrección de la hiponatremia o variaciones de la osmolaridad plasmática. El diagnóstico de sospecha se basa en la clínica y para su confirmación está indicada la resonancia magnética (32).

C. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL USO DE FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

La mayoría de complicaciones de este tipo se producen durante el primer mes, siendo la causa más frecuente de disfunción neurológica. Los fármacos más frecuentemente utilizados hasta ahora son los anticalcineurínicos, como la ciclosporina o el tacrólimus, OKT3 y los corticoides (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), aunque en nuestro medio en la actualidad los fármacos que se utilizan normalmente son tacrólimus, micofenolato de mofetilo, corticoides y basiliximab.

Los efectos tóxicos que producen ciclosporina y tacrólimus son variados y pueden afectar tanto al sistema nervioso central como al periférico. Éstos incluyen cefalea, confusión, crisis convulsivas, ceguera cortical, alucinaciones auditivas y visuales, espasticidad, temblor, parálisis y ataxia (32).

Los corticoides pueden causar complicaciones neuropsiquiátricas tanto por efecto directo como por la inmunosupresión que producen, sobre todo si se utilizan a dosis altas. Los problemas neurológicos más frecuentes son la miopatía y las alteraciones del comportamiento (32).

El OKT3 tiene raros efectos secundarios neurológicos como la meningitis aguda estéril, que se presenta como cefalea, rigidez de nuca y fiebre y un síndrome clínico similar a una encefalopatía, que cursa con deterioro del nivel de conciencia, mioclonías y convulsiones (32).

1.2.4. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL ALOINJERTO

Aunque la definición de esta complicación no está perfectamente consensuada ni estandarizada, sí se acepta que es una importante causa de morbimortalidad entre los receptores. Produce un aumento de estancia tanto en las unidades de cuidados intensivos como en el hospital, pudiendo llegar a provocar la pérdida del injerto. Un diagnóstico precoz permite un tratamiento y una disminución de dicha morbimortalidad.

Aunque no exista consenso, se acepta que la disfunción primaria del injerto es un fracaso funcional del hígado trasplantado dentro de los primeros meses del postoperatorio con diferentes grados de severidad, desde una mala función inicial con una incidencia entre el 5,2% y el 36,3% hasta un fallo primario del injerto que se presenta entre el 0,9% y el 7,2% (34).

La disfunción primaria del injerto o mala función inicial ocurre según algunos autores en los primeros días o semanas, suele ser reversible y se define por la alteración de parámetros de laboratorio como son la glutamato oxalacetato transaminasa (GOT), glutamato piruvato transaminasa (GPT), actividad de protrombina (AP), tiempo de protrombina (TP), razón internacional normalizada (INR) o bilirrubina. Dependiendo de los grupos, se define por niveles de GOT y GPT que van desde más de 1500 UI/L hasta más de 2500 UI/L, niveles de bilirrubina ≥ 10 mg/dl, INR $\geq 1,6$, AP $<50\%$ y TP >16 segundos (34-37).

El fallo primario del injerto es una situación catastrófica donde se produce una pérdida total de la función del injerto para la que el único tratamiento eficaz es el retrasplante. Se produce un aumento de las transaminasas en las primeras 24-48 horas tras el trasplante, un aumento en los niveles séricos de bilirrubina y un descenso o fallo en la función sintética del hígado trasplantado. Además, podemos observar encefalopatía, coagulopatía incorregible e hipoglucemia llegando a provocar hiperpotasemia, acidosis metabólica, fallo renal y fracaso multiorgánico (34).

La etiología es desconocida, si bien se ha hablado de múltiples factores que pueden estar relacionados con su aparición. Entre los factores propios del donante destaca el estado hemodinámico del mismo, la edad, la presencia de esteatosis hepática

Introducción

y su estado nutricional, si bien estos últimos no son concluyentes (2). Dentro del grupo de factores relacionados con el proceso de obtención del hígado del donante se incluye tanto el tiempo de isquemia fría como el tiempo de isquemia caliente, de tal forma que tiempos de isquemia caliente prolongados (>40 min) son un factor de riesgo independiente para la aparición de disfunción y fallo del injerto. Por último, se habla de factores relacionados con el receptor como una contribución controvertida a este proceso, considerándose la relación con transfusiones de hemoderivados perioperatorias, niveles elevados de bilirrubina, niveles de creatinina, reducción en la AP, hemodiálisis previa, obesidad o retrasplante (34).

El diagnóstico se basa en datos clínicos y analíticos. La realización de una biopsia en ocasiones no es concluyente puesto que los mismos datos histológicos también pueden aparecer en órganos que han sufrido lesiones de isquemia-reperfusión.

Algunos autores consideran que la disfunción es reversible si la mejoría de la función hepática se inicia como máximo al tercer día del postoperatorio. En el caso de disfunción del injerto se suele recuperar la función sin tratamiento específico, aunque se han propuesto varios como la prostaglandina E1 (alprostadilo), sin evidencia de reducción del riesgo de muerte o la necesidad de retrasplante, la prostaglandina I₂ y el óxido nítrico. Cuando se produce un fallo primario del injerto el único tratamiento efectivo es el retrasplante urgente (34).

1.2.4.2. RECHAZO HIPERAGUDO Y AGUDO

El rechazo celular hiperagudo es poco frecuente. Se produce cuando existe un fracaso funcional del injerto asociado a necrosis masiva y que está mediado por anticuerpos y por activación del complemento. Puede presentarse de forma fulminante o a lo largo de la primera semana. Suele estar asociado a trasplantes realizados con incompatibilidad ABO o pruebas cruzadas positivas (2).

El rechazo agudo está mediado por células y aparece en los primeros quince días tras la cirugía, aunque la definición de agudo no se refiere tanto al tiempo de aparición como a los hallazgos histológicos. El diagnóstico por tanto se realiza mediante biopsia donde se observa un infiltrado inflamatorio mixto con predominio mononuclear, inflamación subendotelial y colangitis linfocítica. Con una incidencia entre el 20% y el

Introducción

40% es una causa importante de disfunción del injerto. Una afectación severa o persistente puede producir una pérdida irreversible de los conductos biliares y de los vasos llegando a provocar rechazo crónico con pérdida del injerto. El tratamiento es mediante bolos de corticoides con disminución progresiva. En casos resistentes a esteroides puede iniciarse tratamiento con anticuerpos monoclonales antilinfocitarios OKT3 (38-40).

1.2.5. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Las complicaciones infecciosas continúan siendo una de las principales complicaciones y que más contribuyen a la morbilidad del paciente tras el TOH. Las más frecuentes en los primeros meses tras el TOH son las bacterianas seguidas de las víricas y por último las fúngicas. Pueden transmitirse a través del órgano donante o transfusión de hemoderivados (sobre todo las producidas por virus como el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC)), por reactivación de una infección previa o por invasión de microorganismos tanto exógenos como endógenos.

Dentro de los factores que predisponen a la aparición de una infección se encuentran la necesidad de reintervención, la excesiva exposición a microorganismos patógenos por la hospitalización prolongada y la alteración de los mecanismos de defensa del organismo que puede provocar tanto una mala situación pretrasplante como el uso de inmunosupresores para evitar el rechazo.

1.2.5.1. INFECCIONES BACTERIANAS

Las tasas de incidencia de infección bacteriana difieren entre centros, de acuerdo con la duración del seguimiento, el diseño del estudio y los diferentes entornos microbiológicos. Casi la mitad de todas las infecciones bacterianas ocurren dentro de los primeros dos meses después del trasplante. Los principales lugares donde se localiza la infección son el abdomen, que incluye el tracto biliar y la herida quirúrgica, el aparato respiratorio y el torrente sanguíneo con o sin infección relacionada con el catéter. Las bacterias entéricas gramnegativas comprenden una proporción importante de los

Introducción

organismos causantes, aunque los patógenos predominantes difieren entre los centros y entre áreas geográficas (41).

Las infecciones relacionadas con la intervención quirúrgica son las más frecuentes, pudiendo encontrar infección de la herida quirúrgica tanto profunda como superficial, abscesos intrahepáticos relacionados con isquemia hepática por estenosis o trombosis de la arteria, abscesos extrahepáticos por colecciones hemáticas y biliomas o colangitis como consecuencia de estenosis u obstrucción de la vía biliar (40).

La bacteriemia ha sido la principal causa de morbimortalidad, con origen tanto en infecciones de la cavidad abdominal como relacionadas con el uso de catéteres intravasculares y en menor frecuencia con el sondaje urinario (2).

En un intento de evitar la aparición de infecciones bacterianas, durante los dos primeros meses debemos intentar controlar algunos factores de riesgo procurando la preservación de la función renal, minimizar las complicaciones biliares, niveles adecuados de glucemia, manejo adecuado de la trombosis de la vena porta, prevención del rechazo agudo, una adecuada función respiratoria y la retirada temprana de catéteres innecesarios. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar cualquier signo y síntoma sutil de infección, ya que algunos marcadores tradicionales de infección, como la fiebre, pueden faltar en los receptores de TOH debido a la enfermedad hepática subyacente y a la inmunosupresión. Deben implementarse en el propio centro estrategias individualizadas para la prevención y tratamiento de infecciones bacterianas en el trasplante hepático, basadas en factores de riesgo del paciente, factores operativos, entornos nosocomiales, epidemiología microbiológica local, sensibilidad antimicrobiana específica del centro y medicina basada en la evidencia.

Intervenciones como la descontaminación intestinal selectiva, lactobacilos activos con fibra, lactobacilos inactivados con fibra o diferentes dosis de factor estimulante de colonias de granulocitos parece que no proporcionan beneficios significativos en la reducción de infecciones bacterianas y complicaciones de heridas (41).

Introducción

1.2.5.2. INFECCIONES VÍRICAS

CITOMEGALOVIRUS

El CMV es el patógeno viral más frecuente en el paciente trasplantado hepático. A pesar de los avances en las estrategias de profilaxis, el CMV es responsable de una importante morbilidad postrasplante. No sólo ejerce efectos clínicos directos, sino que también está asociado con el rechazo y predispone a los pacientes a otras complicaciones infecciosas graves, como pueden ser infecciones bacterianas y fúngicas invasivas.

La infección por CMV se refiere a la presencia de replicación viral activa mientras que la enfermedad por CMV se refiere a la infección sintomática y a la enfermedad invasiva de los tejidos. El principal factor de riesgo para la infección por CMV y la enfermedad posterior en receptores de trasplantes de órganos sólidos es el estado serológico del receptor en relación con el estado del donante: los receptores seronegativos tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad por CMV cuando reciben un órgano de un donante seropositivo. Los receptores seropositivos también están en riesgo de reactivación del CMV latente, independientemente del estado serológico del donante. Otros factores de riesgo importantes para la enfermedad por CMV son el rechazo del órgano y el tratamiento con anticuerpos antilinfocíticos, los pulsos de corticosteroides y las transfusiones masivas. Existen dos estrategias comúnmente utilizadas en la prevención de la enfermedad por CMV. Con el enfoque preventivo, los pacientes se someten a vigilancia semanal y la terapia antiviral sólo se administra cuando se detecta replicación viral. Con la profilaxis universal, todos los receptores en riesgo de CMV reciben valganciclovir oral o en algunos casos ganciclovir, generalmente durante 3 meses.

El espectro de la enfermedad por CMV varía desde una enfermedad inespecífica similar a la mononucleosis o a la influenza a menudo denominada síndrome CMV, hasta la enfermedad invasiva de los tejidos.

El síndrome CMV se presenta como una constelación de síntomas que incluye fiebre, malestar, dolores de cabeza y diarrea. Las alteraciones de laboratorio

Introducción

identificadas son habitualmente la leucopenia, trombocitopenia, linfocitosis atípica y ligera elevación de las enzimas hepáticas.

Por su parte, la manifestación más común de enfermedad invasiva de tejido es la afectación gastrointestinal que provoca ulceraciones mucocutáneas, esofagitis, gastritis, enteritis y colitis. Otras manifestaciones de enfermedad invasiva descritas son la hepatitis y la neumonitis. A diferencia de lo que ocurre en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la coriorretinitis por CMV es poco común en receptores de trasplantes de órganos sólidos. El diagnóstico de enfermedad invasiva tisular típicamente requiere la demostración histopatológica de inclusiones virales intranucleares o inmunotinción positiva para CMV. Aunque la PCR de ADN en suero suele ser positiva en el contexto de la enfermedad invasiva por CMV, con frecuencia se observan resultados negativos en el contexto de una enfermedad gastrointestinal aislada (42).

Actualmente el tratamiento de elección es ganciclovir intravenoso. Una vez que el paciente ha sido estabilizado clínicamente se debe considerar el cambio a valganciclovir oral. La duración de la terapia no está estandarizada y debe individualizarse a la respuesta clínica. El CMV resistente a ganciclovir requiere terapia con foscarnet o cidofovir (42).

VIRUS DEL HERPES SIMPLE

La infección por virus del herpes simple (VHS) suele manifestarse en las dos o tres primeras semanas tras la cirugía en forma de aftas orolabiales y lesiones genitales, siendo rara la afectación visceral (generalmente hepatitis o esofagitis). El tratamiento de elección es el Aciclovir (2).

1.2.5.3. INFECCIONES FÚNGICAS

Las infecciones micóticas son infrecuentes pero graves, asociándose a una elevada mortalidad. Suelen producirse en pacientes trasplantados con mal pronóstico por otras causas médicas o quirúrgicas.

Introducción

Aunque varias especies de hongos pueden infectar a los receptores de trasplantes de hígado, con mucho la más común es la especie *Candida* seguida de la especie *Aspergillus* y finalmente otros hongos raros. La candidiasis y la aspergilosis típicamente ocurren en periodos precoces después del trasplante, coincidiendo con el momento en que la intensidad de los regímenes inmunosupresores es más alta y el estado inmunitario del receptor se debilita más por la enfermedad y por el procedimiento quirúrgico y se ve continuamente amenazado por el entorno microbiológico del hospital. El retraso en el diagnóstico de las infecciones fúngicas es un factor importante que se asocia con un mal pronóstico en los receptores de trasplante de hígado.

Dentro de los factores de riesgo asociados con infecciones fúngicas se encuentran la insuficiencia renal, especialmente si requiere diálisis, el tratamiento antirrechazo, viremia o enfermedad por CMV, catéter vascular o urinario permanente, manipulación del tracto biliar y complicaciones biliares, insuficiencia hepática aguda y disfunción primaria del injerto, tiempo quirúrgico prolongado, retrasplante, hospitalización preoperatoria prolongada, estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI), uso preoperatorio de antibióticos de amplio espectro, transfusión de hemoderivados intraoperatorios, colonización fúngica y laparotomías repetidas después del trasplante. La identificación de factores de riesgo para infección fúngica invasiva (IFI) en receptores de trasplante hepático podría facilitar el uso oportuno de agentes antifúngicos profilácticos o preventivos, evitando así el desarrollo de una IFI o diseminada (43).

Actualmente se recomienda la profilaxis antifúngica a corto plazo después del trasplante de hígado, al menos en pacientes que se considera que tienen un alto riesgo. Se suele realizar con fluconazol o con anfotericina B (2).

1.2.6. INSUFICIENCIA RENAL

1.2.6.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La incidencia de lesión renal aguda (LRA) tras el trasplante hepático varía según las series y los criterios utilizados para su definición.

La LRA se define por una disminución abrupta de la función renal que incluye, pero no se limita, al fracaso renal agudo. Es un síndrome clínico amplio, que abarca diversas etiologías, como las enfermedades renales específicas (por ejemplo, nefritis intersticial aguda, enfermedades renales glomerulares agudas y vasculíticas), condiciones no específicas (por ejemplo, isquemia, lesión tóxica), así como la patología extrarrenal (p. ej., azotemia prerrenal y nefropatía obstructiva postrenal aguda). Varias de estas condiciones pueden coexistir en el mismo paciente. El hecho más importante y respaldado por la evidencia epidemiológica es que incluso la LRA leve y reversible tiene importantes consecuencias clínicas, ya que se asocia con una elevada mortalidad y tiene un efecto independiente sobre el riesgo de muerte (44,45).

La LRA es una complicación frecuente de la enfermedad crítica, a pesar de los avances en el tratamiento y en la comprensión de la patogenia, sin embargo, hay aspectos que continúan siendo objeto de controversia, confusión y falta de consenso, como son la definición, la elección, validez y relevancia de los modelos animales de LRA y la elección de puntos finales fisiológicos y clínicos apropiados para ensayos de nuevos tratamientos de LRA. Así como los principios que deben regir el manejo de fluidos en pacientes con LRA o el uso de la tecnología de la información para optimizar todas las áreas de atención en este campo.

En el año 2004 se publicaron las recomendaciones del grupo Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) para la estratificación del riesgo en la lesión renal aguda según los criterios RIFLE, donde se recogían tres niveles de disfunción (riesgo, daño y fallo), según el incremento de la cifra de creatinina sérica (Cr_s) o la disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y la disminución del volumen de diuresis y dos niveles de resultado (pérdida y enfermedad renal terminal) en función del tiempo de dependencia del tratamiento de depuración extra-renal (TDE) (46).

Introducción

Según los criterios **RIFLE** (Figura 1) se define:

- **Risk (riesgo):** incremento de la creatinina sérica de 1.5 veces el valor basal o una disminución en el índice de filtrado glomerular mayor del 25% con un gasto urinario menor a 5 ml/kg/h durante 6 horas.
- **Injury (lesión):** incremento de la creatinina sérica de 2 veces el valor basal o una disminución en el índice de filtración glomerular mayor del 50% con un gasto urinario menor de 5 ml/kg/h durante 12 horas.
- **Failure (fallo):** incremento de 3 veces el valor basal de la creatinina sérica o una disminución de más del 75% en el índice de filtración glomerular o una creatinina sérica mayor a 4 mg/dl con un gasto urinario menor de 3 ml/kg/h sostenido por 24 h o anuria durante 12 h. La definición de LRA crónica reagudizada se incluye en esta clasificación.
- **Loss (pérdida):** se considera cuando el fallo renal agudo persiste por más de 4 semanas.
- **End stage kidney disease (enfermedad renal terminal):** es el fallo renal sostenido por más de 3 meses.

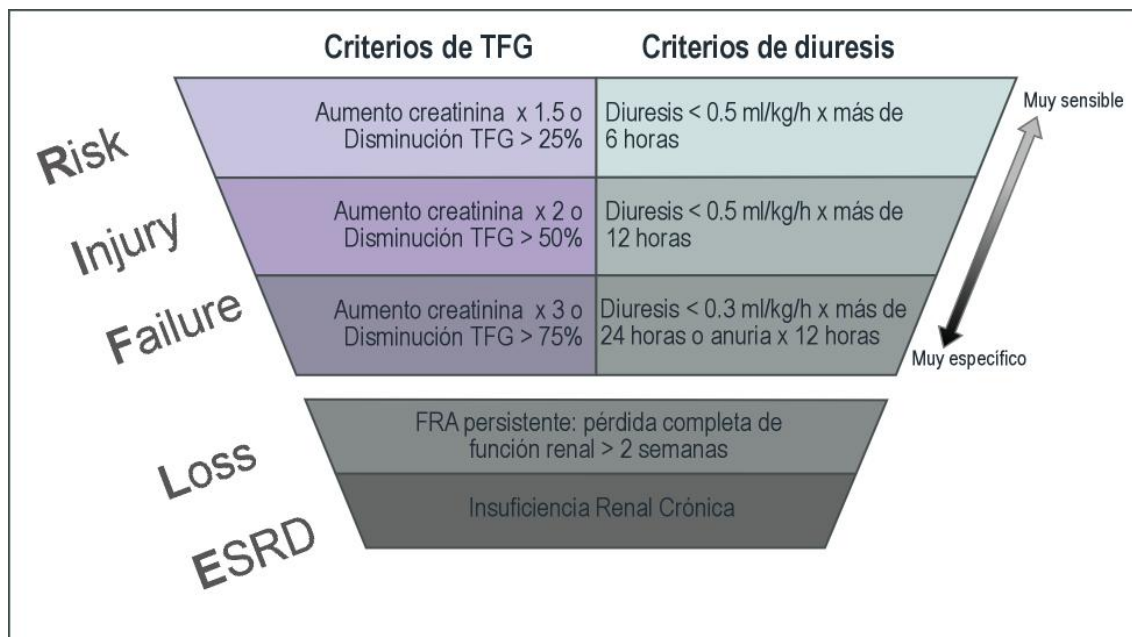


Figura 1

Introducción

Los criterios RIFLE han sido validados con respecto a la mortalidad en numerosos estudios tras su publicación, encontrado un aumento progresivo de riesgo paralelo a la escalada en el grado de lesión renal aguda (47). Sin embargo, presentan algunas limitaciones como la necesidad de conocer la determinación previa de creatinina, la falta de correspondencia entre la creatinina sérica y el filtrado glomerular, debido a la relación hiperbólica abierta entre estas dos variables y el retraso temporal en el incremento de creatinina, con la consiguiente posibilidad de clasificación errónea en los estratos de la escala de RIFLE pero sobre todo, la falta de equivalencia de los dos componentes de la definición con igual ponderación (de los que sólo se ha de cumplir uno de ellos para ser asignado al estrato) en términos de pronóstico vital, ya que mientras que el criterio de creatinina es un marcador potente de mortalidad en UCI no ocurre lo mismo con la reducción del volumen de diuresis. La LRA grave puede existir a pesar del gasto urinario normal (no oligúrica), pero los cambios en la producción de orina pueden ocurrir mucho antes de que aparezcan los cambios bioquímicos (48,49).

Debido a estas limitaciones en el año 2007 el grupo Acute Kidney Injury Network (AKIN) propuso una revisión de los criterios diagnósticos y de la clasificación de severidad de la escala RIFLE para la insuficiencia renal aguda, además de modificar su denominación a lesión renal aguda (50). Quedando así unos criterios diagnósticos que incluían un perfil de desarrollo temporal de menos de 48 horas, con un incremento de creatinina de más del 50% y disminución del volumen de diuresis por debajo de 0,5 ml/h durante 6 horas, además de un incremento absoluto de creatinina por encima de 0,3 mg/dl (ya que en estudios epidemiológicos previos se demostró que incrementos tan pequeños de la cifra de creatinina sérica eran predictores independientes de mortalidad, aumento de estancia media hospitalaria y de los costes (51).

Según los criterios **AKIN** (Figura 2), se define:

- AKIN I: aumento de Crs $> 0,3$ mg/dl o $\times 1,5$ o disminución del volumen de diuresis $< 0,5$ ml/kg/h durante 6 horas.
- AKIN II: aumento de Crs $\times 2$ o disminución del volumen de diuresis $< 0,5$ ml/kg/h durante 12 horas.
- AKIN III: aumento de Crs $\times 3$ o Crs > 4 mg/dl o disminución del volumen de diuresis $< 0,3$ ml/kg/h durante 24 horas o anuria durante 12 horas.

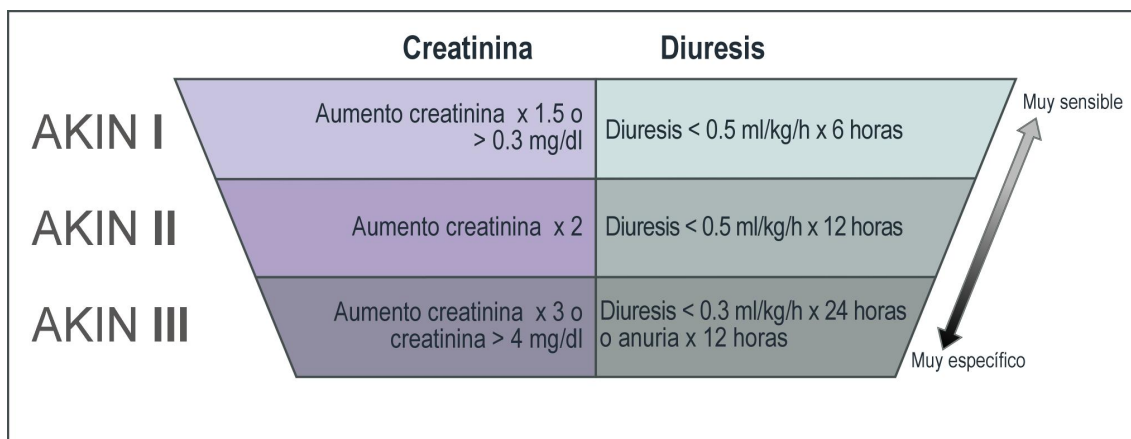


Figura 2

Parece que, comparado con el sistema RIFLE el uso de la clasificación AKIN no mejora sustancialmente la sensibilidad y la predicción precoz de LRA en la población ingresada en UCI, ya que sigue dependiendo de otras variables de daño renal que se manifiestan relativamente tarde y que tampoco reflejan la naturaleza o lugar de la agresión renal (52).

En 2012 se publica la última guía para el manejo de la insuficiencia renal aguda (KDIGO) orientada a los profesionales que atienden a adultos y niños en riesgo de LRA, incluida la LRA inducida por contraste (IC-AKI). El desarrollo de la guía sigue un proceso explícito de revisión y evaluación de la evidencia y contiene capítulos sobre definición, evaluación de riesgos, prevención y tratamiento. La definición y estratificación de AKI se basan en la clasificación RIFLE y AKIN. Los capítulos de tratamiento cubren los enfoques farmacológicos para prevenir o tratar la LRA y el tratamiento del reemplazo renal. Además, se discuten las limitaciones de la evidencia y se proporcionan sugerencias específicas para futuras investigaciones (53).

1.2.6.2. FACTORES DE RIESGO

El riñón es un órgano capaz de tolerar la exposición a diferentes insultos sin sufrir un cambio estructural o funcional significativo. Por esta razón, cualquier cambio agudo en la función renal a menudo indica un trastorno sistémico grave y predice un mal pronóstico. El riesgo de LRA aumenta tanto por la exposición a factores que la producen como por la presencia de factores que aumentan la susceptibilidad. Es la interacción

Introducción

entre la susceptibilidad y el tipo y grado de exposición a los insultos lo que determinará el riesgo de aparición de LRA.

Conocer los factores de riesgo individuales puede ayudar a prevenir la LRA. La susceptibilidad del paciente se puede evaluar antes de ciertas agresiones como la cirugía o la administración de agentes potencialmente nefrotóxicos. En consecuencia, algunos factores de susceptibilidad podrán modificarse y las exposiciones contempladas evitarse o adaptarse para reducir el riesgo.

La posibilidad de desarrollar LRA después de la exposición a un mismo insulto difiere entre las personas. Esto se atribuye a una serie de factores de susceptibilidad que varían ampliamente de individuo a individuo. En las guías KDIGO se nombran una serie de factores de susceptibilidad según estudios observacionales que abordan diferentes entornos con respecto al tipo, la gravedad, la duración y la multiplicidad de los insultos. Si bien esta heterogeneidad proporciona información sobre algunos factores de susceptibilidad que son comunes en diversas poblaciones, la generalización de los resultados de un entorno particular a otro es incierta.

El hecho de que alrededor del 30% de los pacientes que se recuperan de una lesión renal aguda presente un riesgo mayor de ERC (enfermedad renal crónica), enfermedad cardiovascular y muerte requiere la identificación de los factores de riesgo que pueden identificar a dichos pacientes, con la esperanza de proporcionarles medidas preventivas oportunas (54-56). Así mismo es importante evaluar a los pacientes que han sufrido una agresión (por ejemplo, sepsis, trauma) y realizar un seguimiento en aquellos pacientes de alto riesgo hasta que éste haya disminuido.

Factores de Susceptibilidad según guías KDIGO (53):

- **Deshidratación:** La contracción del volumen extracelular es el factor de riesgo más consistente y de hecho, más fácilmente modificable para el desarrollo de LRA tras la exposición a casi cualquier insulto. La evaluación del estado del volumen mediante una adecuada recogida de antecedentes, examen físico y datos de laboratorio es la medida más importante que un médico puede observar para prevenir la LRA. La verdadera deshidratación (pérdida de agua) debe tratarse con fluidos hipotónicos (agua

Introducción

libre por vía enteral o dextrosa i.v.), mientras que la depleción de volumen (volumen plasmático circulante reducido) debe tratarse con fluidos isotónicos.

- **Hipoalbuminemia:** la hipoalbuminemia es un factor de riesgo independiente de LRA y de mortalidad (57).

- **Edad avanzada:** La definición de "edad avanzada" varía entre diferentes estudios, desde 65-75 años. La edad avanzada se ha asociado con el riesgo de desarrollar LRA adquirida en el hospital y LRA adquirida en la comunidad. El efecto negativo de la edad avanzada se extiende a lo largo de las fases posteriores de LRA, incluidas las secuelas a largo plazo.

- **Sexo femenino:** Contrariamente a la mayoría de los trastornos renales crónicos, es el sexo femenino el que conlleva un mayor riesgo de LRA. Esto ha sido documentado por grandes estudios observacionales de LRA adquirida en el hospital, que incluye la exposición a cirugía cardíaca, a contrastes o el uso de aminoglucósidos.

- **Raza negra:** La raza negra es un factor de riesgo en LRA asociada al VIH. Sin embargo, este efecto no ha sido confirmado en LRA adquirida en el hospital.

- **AKI anterior:** Algunos estudios han incluido una LRA previa como factor de riesgo para episodios posteriores. Sin embargo, no está claro si es en realidad la ERC no diagnosticada, en lugar de la LRA en sí, el factor de riesgo que conlleva la susceptibilidad posterior. Las guías concluyen que son necesarios más estudios para abordar esta cuestión.

- **Enfermedad renal crónica:** Es el antecedente más consistente asociado con alto riesgo en casi todos los estudios relevantes que abordan la LRA adquirida en el hospital o en la comunidad, en el contexto de casi todas las exposiciones. La ERC preexistente aumenta el riesgo de no recuperación de LRA.

Introducción

- **Diabetes mellitus:** es un importante factor de riesgo tanto en la comunidad como en el hospital, especialmente en asociación con cirugía cardíaca o exposición a medios de contraste radiológico.

- **Enfermedad cardíaca:** La disfunción cardíaca es un factor de riesgo para la nefropatía por contraste. Así mismo la cirugía cardíaca y la necesidad de balón de contrapulsación son factores de riesgo adicionales. La fracción de eyección es el criterio más exacto, con un límite del 35% en cirugía cardíaca y del 50% en la nefropatía por contraste. La existencia de disfunción cardíaca implica un mayor riesgo de secuelas a largo plazo, incluida la insuficiencia renal crónica y un aumento de mortalidad.

- **Enfermedad pulmonar:** La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un factor de riesgo reconocido de LRA en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y se incluye en varios sistemas predictivos de puntuación de riesgo. Así mismo el uso de ventilación mecánica tanto en infecciones nosocomiales como adquiridas en la comunidad se asocia con un riesgo excepcionalmente alto.

- **Otras comorbilidades:** La hepatopatía crónica es un factor de riesgo para el desarrollo de LRA en individuos infectados por VIH, en particular los coinfectados con VHC y en la nefrotoxicidad por ciertos aminoglucósidos. El mieloma múltiple es un factor de riesgo conocido de LRA, particularmente después de la exposición a una depleción de volumen, fármacos citotóxicos o material de radiocontraste. También se reconocen el cáncer, la enfermedad del tejido conjuntivo y el alcoholismo como factores de riesgo para una recuperación incompleta en 1 año.

- **Exposiciones específicas:** Hay una serie de exposiciones comunes que se saben asociadas con una alta incidencia de LRA. Entre los más importantes se encuentran la sepsis, la cirugía cardíaca y los medios de radiocontraste.

1.2.6.3. LESIÓN RENAL AGUDA EN HEPATOPATÍA CRÓNICA

La LRA en pacientes con cirrosis parece ser común, particularmente con enfermedad hepática avanzada. Sin embargo, la incidencia exacta es desconocida y probablemente se subestima (58). Esto puede explicarse por el hecho de que los pacientes con cirrosis tienden a tener niveles de creatinina en suero falsamente bajos debido a la disminución de la síntesis de creatinina hepática y a la disminución de la masa del músculo esquelético (59).

La LRA en pacientes con cirrosis acompaña con frecuencia a complicaciones tales como la peritonitis bacteriana y la sepsis, hipovolemia por hemorragia gastrointestinal o tratamiento diurético excesivo, administración de fármacos nefrotóxicos/agentes de contraste y desarrollo de síndrome hepatorenal (SHR) (58, 60). La aparición de SHR en pacientes con cirrosis y ascitis tiene una mortalidad cercana al 100% en el SHR tipo 1 sin tratamiento específico. Sin embargo, esto parece haber mejorado con la terapia de terlipresina y albúmina (61). El desarrollo de LRA en pacientes con cirrosis tiene una importancia pronóstica significativa. En pacientes con cirrosis ingresados en el hospital por hemorragia digestiva alta aguda, el desarrollo de LRA conforma un factor predictivo de muerte independiente (62).

El mecanismo subyacente al desarrollo de LRA en la enfermedad hepática avanzada y la cirrosis es complejo e incluye interacciones entre las alteraciones de la circulación arterial sistémica, la hipertensión portal, la activación de los factores vasoconstrictores y la supresión de los factores vasodilatadores que actúan sobre la circulación renal (58,63,64). La fisiopatología de la insuficiencia renal funcional en el fallo hepático agudo es similar a la de la cirrosis (65), si bien los pacientes con fallo hepático agudo pueden desarrollar hipertensión portal, pero en menor grado que en aquellos con cirrosis. La vía común de la disfunción renal es el desarrollo de una intensa vasodilatación arterial sistémica, que sigue a una liberación mayor de vasodilatadores endógenos, especialmente óxido nítrico (NO), que escapa de la circulación esplácnica a la circulación sistémica a través de derivaciones portosistémicas (63,64,66). La vasodilatación sistémica conduce a una reducción de la resistencia vascular sistémica (RVS) y al consiguiente gasto cardíaco elevado y circulación hiperdinámica. Sin embargo, el aumento en el gasto cardíaco puede ser inadecuado para compensar la caída en la

Introducción

RVS, especialmente en las situaciones de insuficiencia hepática aguda, resultando en hipotensión (67). En algunos pacientes con cirrosis, especialmente los alcohólicos, la presencia de cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca puede hacerlos más susceptibles al compromiso renal secundario a la hipoperfusión (68).

A medida que la enfermedad hepática progresa, existe una vasoconstricción extrema del lecho vascular renal que predispone a los riñones al desarrollo de SHR (69). La presencia de ascitis a tensión puede deteriorar aún más la perfusión renal. La vasoconstricción continua y la resistencia vascular elevada da como resultado la contracción del mesangio, con una reducción en el área de la superficie glomerular, lo que conduce a la necrosis tubular aguda (NTA) (70).

Las causas de disfunción renal aguda en los pacientes con enfermedad hepática pueden ser de origen prerrenal o renal.

Los pacientes con enfermedad hepática avanzada son susceptibles a la hiperazoemia prerrenal, secundaria al desarrollo de hipovolemia relativa y al volumen sanguíneo central efectivo reducido. Puede ser inducida por hemorragia del tracto gastrointestinal por várices, úlceras pépticas, gastropatía u otras fuentes, diuresis excesiva, vómitos, diarrea, o puede agravarse por paracentesis de gran volumen sin reemplazo de volumen intravascular (58, 62,64). Las infecciones bacterianas y el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos también pueden precipitar la azoemia prerrenal en estos pacientes (58, 71). Además, el desarrollo de shock séptico deteriora aún más la función renal (71, 72).

Las causas de enfermedad renal intrínseca que se pueden observar relacionadas con la enfermedad hepática son numerosas siendo de mayor importancia la NTA y el SHR.

La NTA con lesión renal aguda en pacientes con enfermedad hepática estable a menudo es consecuencia de agresiones como el shock hipovolémico, procedimientos quirúrgicos mayores o el uso de fármacos nefrotóxicos o agentes de contraste, infección o sepsis. Las anomalías renales funcionales asociadas con enfermedad hepática avanzada y cirrosis aumentan la susceptibilidad de los riñones al desarrollo de NTA. Estas anomalías renales pueden ser de origen isquémico o tóxico. El mecanismo de la lesión renal es similar en ambos, y resulta de una reducción en la TFG debido a la presión capilar glomerular alterada, la integridad alterada del epitelio tubular y la obstrucción

Introducción

tubular por moldes compuestos de células epiteliales desprendidas, restos celulares y pigmentos (hemoglobina y mioglobina). Además, también existe relación entre la ictericia obstructiva o los niveles muy altos de bilirrubina y el desarrollo de NTA (73).

En cuanto al SHR, se pueden identificar dos patrones. El SHR tipo 1 se caracteriza por una reducción rápidamente progresiva de la función renal, definida como el incremento de la creatinina sérica inicial > 1.5 mg / dL o una reducción del 50% en la TFG a < 20 ml / min durante un período de 2 semanas. Los factores precipitantes incluyen peritonitis bacteriana espontánea, procedimientos quirúrgicos mayores y hepatitis alcohólica aguda. Sigue un curso fulminante con desarrollo de oliguria, encefalopatía e hiperbilirrubinemia marcada y se asocia con mal pronóstico y mortalidad elevada. El SHR tipo 2 se caracteriza por un curso más benigno, con una reducción estable de la TFG durante semanas o meses, que acompaña a la ascitis resistente a los diuréticos y a gran retención de sodio (73).

Los criterios diagnósticos de SHR han sido propuestos por el Club Internacional de la Ascitis (Tabla 1) (74). Sólo los criterios principales son necesarios para el diagnóstico, mientras que los criterios menores son de apoyo. El diagnóstico de SHR es de exclusión y se basa principalmente en el nivel de creatinina sérica, a pesar de que no proporciona un reflejo preciso de la TFG en pacientes con cirrosis.

El trasplante de hígado es el tratamiento óptimo para pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal. El resultado inmediato del trasplante ortotópico de hígado depende de varios factores, incluida la función renal pretrasplante y las condiciones hemodinámicas en los períodos quirúrgicos y postoperatorios (75). La prevalencia de insuficiencia renal en los pacientes antes del trasplante varía, aunque muchos de ellos pueden presentar SHR que es una condición potencialmente reversible.

La insuficiencia renal previa al trasplante es un marcador de mal pronóstico (76). La razón del peor pronóstico de estos pacientes puede estar relacionada con la persistencia de la circulación hiperdinámica después del trasplante de hígado y con el hecho de que estos pacientes parecen ser más susceptibles al daño de la inmunoterapia con ciclosporina o tacrolimus. Además, la insuficiencia renal pretrasplante aumenta la incidencia de sepsis postoperatoria, la necesidad de diálisis pre y postoperatoria, la estancia en la unidad de cuidados intensivos y las tasas de supervivencia de pacientes e injertos a corto plazo (76, 77).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal.

<p>Criterios mayores</p> <ol style="list-style-type: none">1. Enfermedad hepática avanzada crónica o aguda, con insuficiencia hepática e hipertensión portal.2. Una baja tasa de filtración glomerular, indicada por una creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl o un aclaramiento de creatinina menor de 40 ml/min.3. Ausencia de shock, pérdida de fluidos, infección bacteriana o tratamiento actual con medicamentos nefrotóxicos.4. Ausencia de mejoría sostenida de la función renal tras la suspensión de los diuréticos y la expansión del volumen plasmático con 1,5 litros de solución salina isotónica.5. Proteinuria inferior a 500 mg/día y ausencia de alteraciones ecográficas indicativas de uropatía obstructiva o enfermedad renal parenquimatosa. <p>Criterios adicionales</p> <ol style="list-style-type: none">1. Volumen urinario inferior a 500 ml/día.2. Sodio urinario inferior a 10 mEq/l3. Osmolalidad urinaria mayor que la osmolalidad plasmática.4. Sedimento de orina: menos de 50 hematíes por campo.5. Sodio sérico menor de 130 mEq/l
--

1.2.6.4. FACTORES DE RIESGO DE LESIÓN RENAL AGUDA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Estudios recientes han demostrado una amplia variedad de factores de riesgo para el desarrollo de LRA tras el TOH por lo que su etiología se considera multifactorial. Cada vez hay más pruebas de que la LRA post-TOH se asocia con peores resultados de receptores e injertos a corto y largo plazo (78-80) y el posterior desarrollo de enfermedad renal crónica (81,82). Además, la LRA post-TOH también se asocia con una mayor duración de la estancia en el hospital y una mayor utilización de los recursos de atención médica y aumento de los costos de la atención hospitalaria (79,83).

Introducción

El riesgo de LRA después del trasplante de hígado se ha reconocido durante varias décadas, produciéndose desde los inicios de TOH en casi el 95% de los receptores (81). Más recientemente, desde la introducción del sistema de puntuación del modelo para la enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) como base para la asignación del hígado, se estima que la incidencia de LRA post-TOH se produce entre el 11 al 68% de los receptores (78,6,85-87). Este amplio rango de incidencias publicadas generalmente se debe a las diferentes poblaciones estudiadas y al uso de diferentes definiciones, lo cual complica la comparación y la interpretación significativa de los resultados de estos estudios.

En un esfuerzo por desarrollar medidas preventivas, la investigación en los últimos años se ha centrado en identificar a los pacientes en riesgo de LRA post-TOH. Lo más probable es que la LRA sea de origen multifactorial con factores que dependan de los receptores, del injerto, factores perioperatorios y postoperatorios.

1.2.6.4.1. FACTORES DEPENDIENTES DEL RECEPTOR:

Como se ha descrito anteriormente los pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal tienen un mayor riesgo de desarrollar LRA, que se asocia a su vez con complicaciones graves, fracaso multiorgánico y una marcada disminución en la supervivencia a corto plazo (88). Una etapa más avanzada de enfermedad hepática antes del trasplante de hígado aumenta el riesgo de complicaciones posteriores, incluida la LRA. Varios estudios han demostrado una asociación entre la puntuación MELD, sobre todo aquellos que tienen un MELD más alto y el desarrollo de lesión renal tras el trasplante (78,92,93). La mayoría de los pacientes con puntuaciones MELD superiores a 30 requieren técnicas de reemplazo renal tras el trasplante (89,94). Sin embargo, cuando los componentes de la puntuación MELD se analizaron individualmente, solo el INR pre-TOH se asoció fuertemente con el desarrollo de lesión renal aguda tras el trasplante (90). Esto sugiere que la gravedad de la enfermedad hepática, como se refleja en el puntaje MELD, se asocia con LRA post-TOH.

La importancia de la función renal como predictor de supervivencia a corto plazo en pacientes con enfermedad hepática también se refleja en que la creatinina sérica es un componente clave de la puntuación MELD. Sin embargo, hay evidencias

Introducción

contradictorias sobre el impacto de la disfunción renal pre-TOH en la aparición de LRA post-TOH. En general, una sola medición preoperatoria de creatinina sérica no parece ser un factor de riesgo importante para la LRA post-TOH (80,85,89-91). Por otro lado, los niveles de creatinina sérica pre-TOH parecen ser más altos en pacientes con etapas más avanzadas de LRA post-TOH (78). Del mismo modo, los pacientes con LRA pre-TOH tienen un mayor riesgo de deterioro de la función renal tras el trasplante (85). Estos hallazgos sugieren que la disminución de la función renal, ya sea LRA o ERC, es de hecho un factor de riesgo para LRA post-TOH, pero este riesgo no se refleja adecuadamente en una sola medición de creatinina sérica antes del trasplante.

Se ha estudiado además si existe una relación entre la etiología de la enfermedad hepática y la LRA tras el TOH, que de momento no se ha encontrado (95-97). A pesar de estos resultados, parece que puede existir cierta relación entre la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y el desarrollo de LRA tras el trasplante. En uno de los estudios se señala la relación del peso mayor de 100 kg y de la DM previa, ambos relacionados a su vez con la NAFLD, y factores de riesgo para el desarrollo de LRA post-TOH (80, 98-100).

En los receptores de trasplante de hígado se han asociado niveles preoperatorios de albúmina sérica por debajo de 3.5 g / dL con LRA post-TOH (85, 86,99). Así mismo se han estudiado otros factores dependientes del receptor como pueden ser la edad, el sexo, la raza, niveles bajos de plaquetas y sodio, presencia de ascitis, grado de encefalopatía o enfermedad parenquimatosa renal asociada previa, encontrando cierta relación entre el desarrollo de LRA post-TOH y algunas de ellas pero sin llegar a ser factores independientes para su desarrollo (80,85,100-102).

1.2.6.4.2. FACTORES DEPENDIENTES DEL INJERTO

Se ha planteado la hipótesis de que la lesión por isquemia-reperfusión hepática es uno de los factores que pueden estar relacionados con la LRA (103), debido a la respuesta inflamatoria sistémica que produce. Esta lesión se traduce en niveles elevados de GOT tras el trasplante, que se han correlacionado a su vez con la gravedad de la lesión renal (104). Además, existen otros factores que influyen en la lesión por reperfusión, como la edad del donante, los tiempos de isquemia fría y caliente o la esteatosis del

Introducción

injerto que también se han relacionado con el desarrollo de LRA tras el trasplante (91,103-105).

Recientemente, también se ha demostrado que la disfunción temprana del aloinjerto está asociada con la LRA post-TOH (105). En general, estas observaciones refuerzan la hipótesis de que la calidad del injerto y la lesión por isquemia-reperfusión podrían ser determinantes importantes de la lesión renal.

1.2.6.4.3. FACTORES PERIOPERATORIOS

El trasplante de hígado es una cirugía de alto riesgo, con factores conocidos para el desarrollo de LRA como la hipotensión, la hipoperfusión tisular y la pérdida de sangre (106). En varios estudios se demuestra la relación entre la LRA post-TOH y la cantidad de sangre perdida o la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes (89, 107,108).

Tras la fase de reperfusión del injerto, la mayoría de los pacientes experimentan cierto grado de hipotensión que generalmente se resuelve en 30 a 60 minutos y que se denomina síndrome postreperfusión (109). Se caracteriza por una disminución en la resistencia vascular sistémica y un aumento de la resistencia vascular pulmonar que produce hipotensión y deterioro del gasto cardíaco, siendo un factor de riesgo independiente para LRA post-TOH (99, 103, 110). Durante esta fase y durante el postoperatorio inmediato es de suma importancia el manejo de fluidos, siendo la estrategia óptima desconocida tanto por el tipo de fluido a utilizar como por la cantidad del mismo (111,112).

Otro de los factores que se han propuesto como un riesgo para LRA tras el TOH ha sido la hiperglucemia perioperatoria (99), relacionada con resultados adversos sobre todo en pacientes críticos. En un estudio publicado se habla más de la variabilidad de la glucosa perioperatoria que de la hiperglucemia en sí tras el trasplante hepático, relacionándose con el desarrollo de LRA (113).

1.2.6.4.4. FACTORES POSTOPERATORIOS

Los inhibidores de la calcineurina (CNI) son la base de los regímenes de inmunosupresión después del trasplante de hígado, conocidos por su nefrotoxicidad tanto aguda como crónica. Ante esta condición se han desarrollado varios protocolos

Introducción

para su introducción tras el TOH (114). Cuando se evalúa la introducción de CNI en dosis reducida y retrasada (4-6 días después del trasplante) parece que se observa una mejoría de la función renal a corto plazo en comparación con su introducción en el primer día postoperatorio (115, 116). También se ha demostrado que la sobreexposición a los CNI es un factor de riesgo para LRA sin llegar a conocer los niveles que la producen (78,89,99,105,107). Por lo tanto, la minimización del CNI sigue siendo una estrategia postoperatoria importante para prevenir la LRA después del trasplante hepático.

La hipoalbuminemia se ha asociado con el desarrollo de LRA en una amplia gama de estudios clínicos (117). Como se señala anteriormente en los receptores de trasplante de hígado se han asociado niveles bajos preoperatorios de albúmina sérica con el desarrollo posterior de LRA. Además, se ha publicado que los niveles de albúmina sérica por debajo de 3 g / dL en el segundo día postoperatorio se asocian con una mayor incidencia de LRA y con una mayor mortalidad (98). Se desconoce si los niveles de albúmina sérica antes y después de la cirugía son un factor de riesgo independiente para LRA o simplemente un epifenómeno de comorbilidad, estado nutricional, función del injerto o inflamación, por lo que se ha estudiado si la administración de albúmina exógena es beneficiosa en estos pacientes sin llegar a demostrar ningún beneficio (118).

Entre las variables postoperatorias que pueden influir también en el desarrollo de LRA se encuentran la infección bacteriana y la reintervención quirúrgica, ambos factores de riesgo independientes para LRA en un periodo más tardío (entre la segunda y la cuarta semana tras el trasplante). Hablamos de las infecciones bacterianas de origen nosocomial, que además son la principal causa de muerte en los dos meses tras el trasplante, produciendo shock séptico y causando LRA con necesidad de técnicas continuas de reemplazo renal. Así mismo la reintervención implica otra agresión en el delicado equilibrio fisiológico de un paciente convaleciente de TOH. La anestesia y la cirugía en sí producen cambios hemodinámicos y hormonales que conducen la LRA postoperatoria (85).

Introducción

1.2.6.5. CONSECUENCIAS DE LA LESIÓN RENAL AGUDO TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO:

La lesión renal aguda se asocia con varias complicaciones inmediatas que incluyen sobrecarga de volumen, acidosis metabólica y alteraciones electrolíticas. Aunque la mayoría de los pacientes finalmente muestran recuperación, muchos de ellos no vuelven a su función renal basal. En los últimos años se ha demostrado que la aparición de LRA es un factor de riesgo independiente para complicaciones a largo plazo, como la enfermedad renal crónica, la enfermedad renal en etapa terminal e incluso la muerte (119).

1.2.6.5.1. MORTALIDAD

El efecto perjudicial de la LRA después del trasplante de hígado se publicó hace varias décadas, con una incidencia de ERC del 1% del 52% y una mortalidad hospitalaria de hasta el 90% en los receptores que requieren técnicas de reemplazo renal (84). Desde entonces, los cambios en la cirugía, la atención perioperatoria y el manejo de la inmunosupresión han mejorado los resultados. Sin embargo, la LRA sigue siendo un importante factor de riesgo de morbilidad y mortalidad. Varios estudios han abordado la influencia de la LRA post-TOH en la supervivencia del paciente, pero debido a las definiciones diferentes y no estandarizada, los resultados son distintos, no comparables e inconsistentes (6, 79, 80).

El primer estudio que utilizó criterios RIFLE para clasificar la LRA tras el TOH informó de una supervivencia a 30 días y 1 año mayor en receptores con RIFLE-I en comparación con receptores con RIFLE-F. Además, RIFLE-F se asoció con un riesgo ajustado de muerte más de 2.5 veces mayor dentro de los primeros 30 días (78). Sin embargo, la gran proporción de pacientes con RIFLE-F con disfunción renal previa al trasplante podría haber influido en este resultado negativo. En otro estudio, entre receptores con función renal normal en el trasplante, la muerte de aquellos con RIFLE-F fue del 5% a los 30 días, en comparación con la ausencia de muertes en pacientes con RIFLE-I y no hubo diferencias en las tasas de mortalidad a 1 año. Además, los pacientes con RIFLE-F requirieron técnicas de reemplazo renal significativamente mayor y con mayores estancias en el hospital (109).

Introducción

En un estudio que utilizó criterios AKIN, la mortalidad a 28 días y 1 año fue mayor en los pacientes que habían presentado LRA tras el trasplante en comparación con los que no lo habían presentado. Además, la supervivencia estimada a 1 año disminuyó progresivamente según habían presentado AKIN I, II y III (120).

Aunque algunos estudios no lograron mostrar una asociación entre la gravedad y la supervivencia de LRA, esto podría explicarse por la inclusión de poblaciones heterogéneas (121,122) o porque los criterios utilizados en el nivel AKIN I son muy sensibles y poco específicos.

A pesar de todo, un estudio reciente confirmó, como se había observado anteriormente, que la aparición de LRA leve se asocia con una disminución de la supervivencia del paciente después del trasplante de hígado (103).

1.2.6.5.2. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica es una complicación importante a largo plazo dentro de los 10 años posteriores al trasplante de hígado y también se asocia con un mayor riesgo de muerte (81,123,124).

Se ha demostrado que la LRA post-TOH aumenta el riesgo a largo plazo de ERC después del trasplante de hígado en un estudio retrospectivo que utiliza los criterios KDIGO para AKI (121). Además, la incidencia de ERC y la necesidad de técnicas de reemplazo renal a los 3 meses y 1 año después del trasplante fue significativamente mayor entre los pacientes que desarrollaron LRA (80).

Después del trasplante de hígado, 10-22% de los pacientes requieren técnicas de reemplazo renal. Sin embargo, sólo una pequeña proporción progresa a enfermedad renal terminal (122,125). Además, se sabe que la mayoría de los pacientes dependientes de técnicas de reemplazo renal previo al trasplante se recuperan, progresando un pequeño porcentaje a enfermedad renal terminal en los siguientes 6 meses, aumentando el riesgo conforme aumentaban los días de sustitución de la función renal (126).

1.2.6.5.3. OTRAS CONSECUENCIAS

Además de la mortalidad y la enfermedad renal crónica, el desarrollo de LRA posterior al trasplante también se asocia con una mayor duración de la ventilación mecánica, mayor estancia en UCI y mayor estancia hospitalaria, multiplicando los costes que ello conlleva (78-80,83,86,120), así como mayores tasas de reintervención y complicaciones infecciosas (108, 120).

En general, la LRA tras el trasplante hepático se asocia con una peor supervivencia del paciente y un mayor riesgo de enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal, con un aumento de la estancia hospitalaria y con aparición de complicaciones no renales, incluso en aquellos pacientes que solamente han experimentado una ligera alteración de la función renal.

2.HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Los cambios en los últimos años en el manejo postoperatorio de los pacientes trasplantados de hígado, han podido contribuir a la mejora de resultados en la función renal y hepática, tanto en el postoperatorio inmediato como al año de la realización del trasplante y, su repercusión en el pronóstico y la mortalidad.

Desde el uso de las nuevas definiciones de LRA se ha observado un aumento de la incidencia de LRA al utilizar criterios muy sensibles. Este aumento de la sensibilidad puede suponer una pérdida de la especificidad, dado que se diagnostican pacientes con mínimo ascenso del valor basal de creatinina que se recuperarán sin presentar nuevas alteraciones de la función renal, lo que puede suponer un menor impacto sobre la mortalidad.

La hipótesis de este estudio es que la presencia de LRA en el postoperatorio de pacientes que ingresan en UCI tras ser trasplantados de hígado afecta a los resultados a largo plazo, a pesar de los cambios en el manejo anestésico, quirúrgico y de inmunosupresión.

Para contrastar esta hipótesis hemos diseñado un estudio de cohortes, prospectivo y observacional, realizado en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de 32 camas de un hospital universitario terciario, de enero de 2006 a diciembre de 2014, con los siguientes objetivos.

Hipótesis de trabajo y objetivos

OBJETIVOS

El objetivo general de este proyecto es conocer la importancia de tener LRA durante el postoperatorio de TOH en la supervivencia del paciente y del injerto.

Los objetivos específicos son:

1. Conocer el riesgo de lesión renal aguda en pacientes sometidos a trasplante hepático.
2. Determinar los **factores de riesgo de lesión renal** aguda en pacientes sometidos a trasplante hepático.
3. Estudiar la **repercusión de la lesión renal aguda postrasplante en la función renal al año.**
4. Estudiar la **repercusión de la lesión renal aguda postrasplante en la función hepática al año.**
5. **Estimar el riesgo de mortalidad al año** de los pacientes según el nivel de LRA en el postoperatorio de trasplante hepático.
6. **Estimar la supervivencia a largo plazo** de los pacientes trasplantados con LRA.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

La tesis doctoral se ha diseñado como un estudio de cohortes ambispectivo de pacientes trasplantados hepáticos, donde se analiza el riesgo que comporta desarrollar fracaso renal agudo en el postoperatorio sobre la supervivencia del injerto y la mortalidad a largo plazo. Se realizará un seguimiento prospectivo al año y hasta finalización del estudio.

3.2. PERIODO DE REALIZACIÓN

El periodo de estudio es 2006-2019, limitando la inclusión de pacientes a aquellos sometidos a trasplante hepático que ingresan en UCI desde enero de 2006 hasta diciembre de 2014, para poder realizar un seguimiento a largo plazo hasta diciembre de 2019.

3.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población son todos los pacientes que, tras ser sometidos a trasplante hepático, ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, España), hospital de tercer nivel. Este hospital es centro de referencia en trasplante hepático tanto en la Comunidad de Murcia como en la provincia de Albacete.

Los pacientes que se incluyen en lista de trasplante hepático son evaluados inicialmente en la Comisión de Trasplantes del hospital que revisa si cumplen los requisitos, tras lo cual firman un consentimiento informado específico para acceder a la lista previa al trasplante y para la realización de la intervención.

3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyen todos los pacientes mayores de 18 años que ingresan de forma consecutiva en la Unidad de Cuidados Intensivos tras la realización de un trasplante hepático. Serán excluidos los retrasplantes, definidos como aquellos pacientes que previamente hayan recibido otro trasplante hepático, los trasplantes combinados de hígado y riñón y los pacientes que fallecen en las primeras 24 horas de su ingreso en UCI, todos ellos por ser considerados pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda.

3.5. TAMAÑO MUESTRAL

Se calculará el tamaño de la cohorte necesario para comprobar si la LRA aumenta el riesgo de mortalidad tras el trasplante en un 50% ($RR=1,5$) mediante una prueba bilateral con un riesgo del 5% y con una potencia del 80%, asumiendo que el riesgo de muerte en los pacientes trasplantados no expuestos a LRA es del 20%. Se utilizará el método normal con la corrección de Fleiss. Se utilizará para su cálculo el comando de usuario *nsize* de Stata. Así mismo se calculará por el mismo método la potencia del estudio resultante según el tamaño muestral reclutado.

3.6. RECOGIDA DE DATOS

3.6.1. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

3.6.1.1. VARIABLES DE EXPOSICIÓN

La **variable exposición** será el desarrollo de **lesión renal aguda (LRA)**, que se define según los criterios AKI-KDIGO: brusca reducción de la función renal (menos de 48 horas) con aumento absoluto de la creatinina sérica de 0,3 mg/dl o más, o un incremento porcentual del 50% o más (1,5 veces el nivel basal) o una reducción del flujo de orina ($<0,5$ ml/kg/h durante 6 horas). Se establecen tres estadios:

Material y método

- **AKI 1:** incremento de creatinina 1.5 veces el valor basal o incremento absoluto mayor de 0.3 mg/dL o diuresis menor de 0.5 ml/kg/h durante 6 horas.
- **AKI 2:** incremento de creatinina 2 veces el valor basal o diuresis menor de 0.5 ml/kg/h durante 12 horas.
- **AKI 3:** incremento de creatinina 3 veces el valor basal o diuresis menor de 0.3 ml/kg/h durante 24 horas o anuria de más de 12 horas.

Se utilizará el sistema clínico informático **Intellivue** Critical Care and Anesthesia™ ICCA (Philips) que registrará el valor de creatinina pretrasplante, creatinina postrasplante, creatinina más alta y diuresis. El sistema implementa un algoritmo que asigna a los pacientes el valor de la escala AKI-KDIGO en base a incrementos de creatinina o decrementos de diuresis.

Las **variables efecto** serán:

- **Función renal** al año: mediante la recogida de las cifras de creatinina al año.
- **Función hepática** al año: mediante la determinación analítica de cifras de bilirrubina y actividad de protrombina al año.

Esta revisión se realiza de forma rutinaria, fuera del ámbito de este estudio, en todos los pacientes trasplantados. En caso de no asistencia, se buscará información en historia médica electrónica y se llamará por teléfono para recabar información.

- **Mortalidad:** recogida al año y **supervivencia** al finalizar el estudio. Para conocer dichos datos se determinará el estado del paciente al año y al finalizar el estudio (exitus o no), recogiendo la fecha de exitus si lo hubiera.

Material y método

3.6.1.2. VARIABLES SECUNDARIAS

VARIABLES DEPENDIENTES DEL DONANTE:

1. **Edad del donante:** expresado en años cumplidos en el momento de la donación.
2. **Horas de isquemia fría:** medido en horas. Es el intervalo transcurrido entre la perfusión del órgano, con la solución de preservación fría, y el desclampaje arterial en el receptor, con el paso de sangre del receptor por el órgano del donante tras finalizar la anastomosis venosa y arterial.

VARIABLES DEPENDIENTES DEL RECEPTOR:

1. **Edad:** en años decimales, calculada a partir de fecha de nacimiento y fecha de ingreso en UCI.
2. **Sexo:** Hombre y mujer, 0 para hombre y 1 para mujer.
3. **Índice de masa corporal (IMC):** se calcula a partir de los datos recogidos de talla y peso dividiendo el peso expresado en kilogramos entre el cuadrado de la estatura en metros y sirve para evaluar los riesgos relacionados con un peso insuficiente o excesivo.
4. **Antecedentes de diabetes mellitus (DM):** diagnóstico de DM previo al trasplante.
5. **Antecedentes de hipertensión arterial (HTA):** diagnóstico de HTA previo al trasplante recogido en la historia clínica.
6. **Antecedentes de hemorragia digestiva alta (HDA):** existencia de algún episodio de hemorragia digestiva previa.
7. **Antecedentes de ascitis:** presencia de ascitis en el momento del trasplante, reflejado en hoja quirúrgica.
8. **Antecedentes personales de encefalopatía:** episodios previos de encefalopatía según conste en la historia clínica del paciente.
9. **Antecedentes personales de alcoholismo:** pacientes con antecedentes de alcoholismo independientemente de la causa de la cirrosis.

Material y método

10. **Antecedentes personales de cardiopatía:** pacientes con cardiopatía previa al trasplante.
11. **MELD:** *Model for end-stage Liver Disease*. Sistema de puntuación que mide la severidad de la enfermedad hepática crónica. Utilizado inicialmente para predecir la muerte en pacientes que habían sido sometidos a TIPS (transyugular intrahepatic portosystemic shunt) y posteriormente para determinar el pronóstico y para priorizar a los pacientes en espera de trasplante al ver su utilidad. Es un modelo matemático de predicción de supervivencia basado en valores de laboratorio rutinarios (bilirrubina, INR y creatinina). Es más objetivo y preciso que la clasificación de Child-Pugh y sus valores van de 6 a 40 puntos; a menor puntuación mejor pronóstico (127,129).

La fórmula mediante la cual se calcula el MELD es la siguiente:

$$\text{MELD} = 9,57 (\text{Ln Creatinina}) + 3,78 (\text{Ln Bilirrubina}) + 11,2 (\text{Ln INR}) + 6,43$$

Consideraciones:

- El rango de valores va de 6 a 40.
- El valor mínimo es 1 para cada una de las variables.
- Se usa para pacientes mayores de 12 años.
- El valor se redondea al entero más cercano.
- Si el paciente ha sido sometido a diálisis (al menos 2 veces durante la semana anterior), el valor de creatinina a considerar es 4 mg/dL.
- A pesar de un score bajo, el hecho de presentar hiponatremia y ascitis persistente también implican aumento en la ratio de mortalidad. (130)

12. **Etiología de la enfermedad:** origen de la enfermedad hepática por la que se indica el trasplante hepático.
13. **Insuficiencia renal crónica:** pacientes con insuficiencia renal crónica previa al trasplante, independientemente de si precisan hemodiálisis convencional o no.

Material y método

14. **Diálisis pretrasplante:** número total de pacientes incluidos en diálisis previo a la realización del trasplante y porcentaje.
15. **Creatinina pretrasplante:** cifras de creatinina en sangre, medida en mg/dl.

VARIABLES INTRAOPERATORIAS:

1. **Transfusión de hemoderivados intraoperatorios:** número de hemoderivados en el periodo quirúrgico. Se dispone de las unidades de cada uno por separado y en conjunto.
2. **Diálisis intraoperatoria:** número de pacientes en los que ha sido necesaria realizar diálisis durante el procedimiento del trasplante y su porcentaje.
3. **Síndrome postreperfusión:** número de pacientes en los que se ha objetivado un síndrome postreperfusión y ha sido documentado en la hoja de anestesia por disminución de la presión arterial media superior al 30 % durante más de un minuto en los primeros cinco minutos tras la revascularización del injerto respecto a la presión arterial media previa a la revascularización.

VARIABLES POSTRASPLANTE:

1. **Horas de ventilación mecánica (VM):** tiempo medido en horas que permanece ventilado y conectado al respirador el paciente tras el trasplante.
2. **Tacrólimus:** número de pacientes que son tratados con tacrolimus como inmunosupresor tras el trasplante y porcentaje. Hasta el año 2012 el protocolo de inmunosupresión se basa en doble terapia con anticalcineurínicos junto con corticoides en dosis decreciente, utilizando ciclosporina si el paciente ingresa en día impar y tacrólimus si lo hace en día par. Posteriormente se ha estado realizando doble terapia, dando prioridad a tacrólimus y utilizando solamente ciclosporina en caso de que trate de un retrasplante y el paciente la tomase previamente.

Material y método

3. **Ciclosporina:** pacientes tratados con ciclosporina posterior al trasplante.
4. **Micofenolato de Mofetilo (MMF):** pacientes tratados con MMF tras el trasplante. Es un inhibidor selectivo de la proliferación de linfocitos B y T que no causa neurotoxicidad ni nefrotoxicidad y se usa ampliamente para disminuir tanto dosis de anticalcineurínicos como de esteroides (137).
5. **Basiliximab:** pacientes a los que no se ha podido administrar tratamiento inmunosupresor con anticalcineurínicos por insuficiencia renal. Basiliximab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de IL-2 que se puede usar para reducir el uso de anticalcineurínicos en pacientes con enfermedad renal pretrasplante o para minimizar el uso de esteroides.
6. **Alprostadilo (Prostaglandina E1):** pacientes en los que se ha utilizado el fármaco por sospecha de disfunción del injerto. Durante el periodo de estudio (actualmente en desuso) se incluye en el protocolo de trasplante hepático el uso de alprostadilo en caso de fallo o disfunción primaria del injerto cuando se objetiva una GPT >1000-1500 o existe una alteración de la coagulación con actividad de protrombina (AP) menor o igual del 40%, puesto que parecía efectivo su uso en el daño por isquemia-reperfusión en pacientes con resistencia vascular arterial elevada y función del injerto deprimida de forma temprana tras el trasplante. Dependiendo de la respuesta, se suspende por mejoría cuando la GPT es menor de 150 o con normalización de la actividad de protrombina. En el fallo del injerto se suspende si no hay mejoría a las 48 horas y se valora retrasplante y en la disfunción del injerto se suspenderá a los 5-7 días si persiste alta la GPT y se evalúan otras causas como por ejemplo el rechazo.
7. **Estancia en UCI:** obtenido mediante la diferencia de la fecha de ingreso y de alta.
8. **Transfusión de hemoderivados en UCI:** uso de hemoderivados durante la estancia en UCI y tipo de hemoderivado.
9. **Furosemida:** uso de furosemida durante su estancia en UCI.
10. **Disfunción primaria del injerto:** pacientes con alteración de la función del injerto definida por la presencia del GPT por encima de 1000 pero menor de 2500, una actividad de protrombina menor del 40% o factor V menor del 50%, hiperbilirrubinemia, ausencia de encefalopatía y función renal conservada.

11. **Fallo primario del injerto:** definido como una función hepática insuficiente para mantener con vida al paciente tras la realización del trasplante llevando al fallecimiento o al retrasplante en los primeros 7 días del postoperatorio. Clínicamente se caracteriza por una producción de bilis nula o insuficiente, citolisis con GPT mayor de 2500, coagulopatía con AP menor del 30% o factor V menor del 50%, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia, encefalopatía, acidosis metabólica, hiperpotasemia y lesión renal aguda.
12. **Rechazo agudo:** pacientes que presentan rechazo agudo en UCI, confirmado por biopsia o con alta sospecha clínica tratado con bolos de esteroides.
13. **Trombosis de arteria hepática:** diagnosticado de trombosis de arteria hepática tanto por ecografía abdominal como TAC con contraste y/o arteriografía.
14. **Hipertensión arterial tras el TOH:** pacientes con presencia de cifras tensionales elevadas tras el TOH que han requerido tratamiento durante su estancia en UCI.
15. **Reintervención quirúrgica:** necesidad de reintervención del paciente durante su estancia en la UCI.
16. **Infección:** presencia de cuadro clínico infeccioso bacteriano durante su estancia en UCI ya sea sepsis, neumonía o infección de la herida quirúrgica.
17. **Glucosa postrasplante:** niveles de glucosa postrasplante medida en mg/dl.
18. **Bilirrubina al alta de UCI:** valores de bilirrubina al alta de la Unidad medido en mg/dl.

3.7. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

A continuación, describiremos el protocolo realizado en nuestro centro, tanto quirúrgico como postquirúrgico:

La técnica quirúrgica realizada para el trasplante comprende tanto la fase de extracción del hígado del receptor como el implante en el donante. Es de suma importancia la coordinación tanto del equipo que realiza el explante como el que realiza el implante ya sean ambos procedimientos en el mismo o en distintos hospitales.

3.7.1. CIRUGÍA DEL DONANTE

La inmensa mayoría de los pacientes incluidos en este estudio han recibido injertos procedentes de donantes en muerte encefálica, puesto que es en los últimos años en los que ha adquirido importancia la donación en asistolia en nuestro centro.

La vía de abordaje para la extracción multiorgánica es a través de una incisión que llega desde el esternón hasta el pubis, utilizándose retractores torácicos y abdominales para poder exponer todos los órganos. A partir de este momento se realiza una exploración rutinaria para descartar lesiones que puedan contraindicar la donación y si es necesario se extraen muestras tanto para biopsia como para cultivo. Una vez identificadas las estructuras vasculares se procede a la heparinización del donante. Posteriormente se canula aorta infrarrenal y porta, se clampa aorta infradiafragmática, se secciona la cava inferior y se exanguina al cadáver para infundir la solución de preservación. A partir de este momento se realiza enfriamiento del órgano con suero fisiológico y hielo y se procede a la extracción del mismo (138).

3.7.2. CIRUGÍA DE BANCO

Es la cirugía que se realiza para preparar el órgano donante previo al implante en el receptor. Se realiza con la solución de preservación, donde se encuentra el injerto entre 2 y 4 grados centígrados. Durante la misma se realiza disección de las estructuras tanto venosas como arteriales y de la vía biliar (139).

3.7.3. CIRUGÍA DEL RECEPTOR

A. HEPATECTOMÍA:

Mediante incisión subcostal bilateral se accede a la cavidad abdominal, realizándose una minuciosa exploración. Tras disección de los ligamentos se identifican las estructuras del hilio hepático. Se liga arteria hepática y sus ramas, se secciona vía biliar y se disecciona la porta. La técnica actual de elección es la técnica de “Piggy-Back” o de preservación de la vena cava (140) donde se preserva la vena cava mediante la ligadura y sección de las venas retrohepáticas de drenaje directo en la cava y sección del ligamento hepatocava derecho e izquierdo, tras esto se puede acceder a las tres venas suprahepáticas que se disecan completamente. En este momento se liga y se secciona proximalmente la porta. Finalmente, se claman venas suprahepáticas y se seccionan para extraer el hígado enfermo del receptor. En la mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio se ha realizado esta técnica aunque en los que proceden de los primeros años se realizó la técnica clásica donde se realiza una disección circunferencial de la cava infrahepática, tras lo cual el hígado se encuentra sostenido por la porta y la cava. Los principales inconvenientes que tiene esta técnica son las consecuencias hemodinámicas que se derivan en el receptor con hipotensión y daño renal tras el pinzamiento de la cava y la congestión esplácnica (141).

B. IMPLANTE:

Comienza con la anastomosis de las venas suprahepáticas a la cava suprahepática del donante tras lo que se realiza la anastomosis de la porta. Posteriormente se cierra la vena cava infrahepática y se desclampa la cava suprahepática en primer lugar y posteriormente la cava, para reperfundir el injerto. Seguidamente se procede a la reconstrucción de la arteria hepática y a la anastomosis de la vía biliar (cuando no es posible realizar la anastomosis biliar se realiza una hepático-yeyunostomía). Termina con la colocación de los drenajes y el cierre de la pared abdominal (142).

3.7.4. PROTOCOLO POSTQUIRÚRGICO

A. INGRESO:

Al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos se realiza la historia clínica detallada incluyendo todos los antecedentes personales del paciente y el estudio pretrasplante. Así mismo se solicita analítica completa al ingreso con bioquímica (que además de los parámetros de sodio, potasio, cloro y glucosa incluye enzimas de citolisis y colestasis, magnesio, fósforo, procalcitonina y proteína C reactiva), hemograma y coagulación y posteriormente analíticas seriadas en las siguientes horas y días. Se realiza radiografía de tórax y se reflejan parámetros hemodinámicos del catéter de Swan-Ganz. Se toma nota de constantes horarias, diuresis horaria y niveles de glucemia. Se refleja medición horaria de drenajes y se deja sonda nasogástrica a débito.

B. MEDICACIÓN GENERAL:

- 1) Ranitidina 1 ampolla (50 mgr) intravenosa (IV) cada 8 horas.
- 2) Nistatina (Mycostatin ®): 5 ml por sonda nasogástrica (SNG) o vía oral (VO) cada 8 horas.
- 3) Norfloxacin 200 mg SNG o VO cada 12 horas.
- 4) Vitamina K (fitomenadiona) 1 ampolla (10 mgrs) IV cada 8 horas (en días sucesivos y dependiendo de las pruebas de coagulación se mantendrá, reducirá o suspenderá).
- 5) Profilaxis antibiótica: Se realizará con:

- Amoxicilina-Clavulánico 500 mg iv c/ 6 horas.

Se mantendrá la profilaxis antibiótica hasta la retirada de los drenajes abdominales a las 48-72 horas por parte de los cirujanos. Si tras 72 horas no se han retirado se puede suspender. En pacientes alérgicos a betalactámicos se utiliza Ciprofloxacino 400 mg. iv c/12 horas.

6) Otros:

- Medicación que el paciente tome de forma crónica, que precise y no sea hepatotóxica.
- Medicación no incluida en protocolo pero que pueda precisar por las características del paciente (gluconato cálcico, sulfato magnésico, etc).
- Líquidos necesarios y suficientes para mantener estabilidad hemodinámica.

Material y método

- Transfusión de hemoderivados si fuese necesario.
- Nutrición:
 - + Si el paciente está extubado: Si existe peristaltismo intestinal, se iniciará tolerancia oral y alimentación progresiva, a partir de las 24 h. Todo serán productos cocinados o comercializados. No se debe tomar ningún producto crudo (zumos naturales, frutas crudas, frutos secos, verduras ni ensaladas, etc)
 - + Si el paciente persiste intubado y existe peristaltismo intestinal, si hay sonda nasoyeyunal, a partir de la 8-10 h, a través de la luz yeyunal (si está bien situada) o si existe SNG, a partir de las 24 h, se iniciará nutrición enteral.

C. INMUNOSUPRESIÓN:

1. PERIODO PREOPERATORIO

Metil-prednisolona: 1000 mg, iv. Puede administrarse en dosis única antes de la laparotomía, o en dos dosis, 500 mg antes de la laparotomía y 500 mg en el momento de la reperfusión del injerto.

2. PERIODO POSTOPERATORIO INMEDIATO

El tratamiento inmunosupresor de la mayoría de los pacientes que reciben un TOH se realizará con la triple terapia, que consiste en:

- Corticoides (en pauta descendente)
- Micofenolato-Mofetilo (inicialmente IV y posteriormente VO)
- Inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina, se administrará

Ciclosporina solo en el caso de Re-TOH y si fuera ese el fármaco usado previamente como inmunosupresor). En nuestra serie existe un gran número de pacientes que han recibido tratamiento con Ciclosporina debido a que los primeros años en el protocolo dependiendo de si el paciente ingresaba en día par o impar se le asignaba Ciclosporina o tacrólimus. A lo largo de los años ha cambiado y actualmente se realiza de forma preferente con tacrólimus.

- En aquellos pacientes con problemas importantes intraoperatorios o en las primeras horas del postoperatorios como por ejemplo hemorragia severa, lesión renal

Material y método

aguda, disfunción primaria del injerto u otros problemas que puedan hacer recomendable no usar inhibidores de la calcinurina, se retrasa su uso y se realiza la inmunosupresión con Basiliximab. También se utilizará este tipo de inmunosupresión cuando se ha realizado el trasplante en un paciente con insuficiencia hepática aguda, insuficiencia renal pretrasplante, retrasplante, en enfermedades crónicas no cirróticas del hígado, pero con ascitis y/o encefalopatía y en trasplante hepático de donante vivo.

En el caso de TOH con donante y receptor no Isogrupo sanguíneo por código "0" se realizará cuádruple terapia con Basiliximab, corticoides, Micofenolato de Mofetilo y anticalcineurínicos. En esta última circunstancia se valora además la administración de una dosis única de Rituximab y Gammaglobulina Inespecífica durante 10 días consecutivos.

En los primeros años de la serie los pacientes que presentaban insuficiencia renal tanto previo al trasplante como en el postoperatorio inmediato se retrasaba la introducción de anticalcineurínicos. Actualmente en estos casos se utiliza Basiliximab, por lo que la cantidad de pacientes de la serie en los que se ha introducido puede ser escasa.

3.8. FUENTES DE DATOS:

Se ha definido una hoja de recogida de datos de todos los trasplantes hepáticos que ingresan en la UCI donde constan todas las pruebas diagnósticas y de laboratorio realizadas durante el procedimiento y en el postoperatorio. Así mismo se incluyen datos recogidos del sistema informático de la unidad de cuidados intensivos que durante el periodo de estudio han sido dos, CareView e ICCA. Se cumplimentan tanto los datos de ingreso, como de estancia y al alta.

Los sistemas CareView e ICCA reciben los valores analíticos directamente del sistema informático de laboratorio. Además, reciben datos censales de forma automática. Permiten recuperar cualquier información codificada de forma automática (valores analíticos, fármacos, constantes vitales) o manual (HTA, DM, etc). Estos datos son exportados a una base de datos creada a tal efecto, que permite a su vez la introducción de datos de seguimiento y la exportación de la matriz de datos al software de análisis estadístico.

3.9. SEGUIMIENTO

Los datos del seguimiento se obtienen de la visita programada del trasplante a través del sistema informático del hospital (Selene). Esta consulta de revisión periódica se realiza siempre en todos los pacientes sometidos a TOH. Se obtienen los valores de actividad de protrombina, bilirrubina, creatinina y si están en programa de diálisis, para estimar el estado de la función hepática y renal. Se revisará el historial médico electrónico hasta la fecha en busca de cualquier información sobre ingresos, exploraciones radiológicas y analíticas. Así mismo se recogen los datos en cuanto a fecha de fallecimiento que consta en el sistema. Los pacientes que no han acudido a la última cita programada o se desconoce su estado (vivo, muerto) son llamados por teléfono para intentar averiguar su situación.

3.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recogidos serán analizados con Stata 16.1 (StataCorp, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845 US). Los valores perdidos serán estudiados, no aceptando que sean superiores al 10% de los datos. No se aceptarán valores perdidos en las variables dependientes, debiendo completarse en su totalidad. Se realizarán pruebas lógicas y de rango para detectar errores, mediante un listado de los mismos con el número de identificación que se verificarán y corregirán.

La previsión inicial de tamaño muestral es de 170 pacientes en el grupo sin lesión renal y de 176 pacientes en el grupo de exposición, suponiendo un total de 346 pacientes. Una vez completado el estudio y se conozca el número de casos de los grupos con y sin AKI, se calculará la potencia real del estudio resultante para un riesgo alfa del 5% y prevalencia entre los no expuestos del 20%, según los parámetros especificados en el cálculo muestral.

Para el primer y segundo objetivo se dividirá la muestra según desarrollen o no LRA, como factor de exposición. Se calculará en primer lugar, el riesgo de LRA y los distintos grados de severidad de la misma, con su intervalo de confianza por el método Wilson.

Material y método

Para el segundo objetivo se realizará un análisis univariado de las variables estudiadas para ver su posible asociación con una mayor frecuencia de LRA. Las variables cuantitativas serán evaluadas mediante pruebas de normalidad gráficas dado el tamaño muestral previsto. Aquellas variables con distribución normal, se describirán mediante medias y desviación estándar, comparándose mediante Test de T de Student. Las variables que vulneren el supuesto de normalidad, se describirán mediante mediana e intervalo intercuartílico (P25-P75) y se compararán mediante el Test U de Mann-Whitney. Las variables de recuento se describirán como totales y proporciones expresadas en porcentaje. Se considerará que existen diferencias significativas si tienen un valor p menor de 0,05.

Para el tercer objetivo se usará la creatinina al año del trasplante como variable resultado (variable dependiente). Se estimará el filtrado glomerular al año con la creación de la variable M.D.R.D., a partir de la creatinina al año, edad y sexo. La comparación entre grupos se efectuará mediante aproximación normal con la prueba no paramétrica W de Wilcoxon (U de Mann-Whitney). Se calculará el intervalo de confianza no paramétrico de la mediana de las diferencias de media con el método de Hodges-Lehmann (144).

El cuarto objetivo se evaluará mediante la bilirrubina total al año y la actividad de protrombina al año. Para la estimación de diferencia de medias, construcción de intervalos de confianza y significación estadística, al igual que el anterior objetivo, se usarán pruebas no paramétricas.

La mortalidad al año (quinto objetivo) de las cohortes, por cualquier causa, se estimará mediante el cálculo de riesgos y riesgos relativos, con su intervalo de confianza. Se determinarán las tasas brutas de mortalidad y riesgos de incidencia de mortalidad con una confianza del 95%. El ajuste estadístico de riesgos por los factores de confusión y factores modificadores de efecto (interacciones) seleccionados, se hará mediante regresión de Cox. La elección de dichos factores se basará en significación estadística, determinada mediante el test de razón de verosimilitudes (*chunk test*). Una vez determinado el modelo máximo, que incluya todos los factores de confusión y modificadores de efecto, se pretende elegir un modelo reducido, según el principio de parsimonia. Para la elección del modelo reducido, se tendrá en cuenta el criterio de

Material y método

Maldonado y Greenland, aceptándose el modelo reducido si el cambio de la razón de odds es inferior al 10% respecto a la OR obtenida con el modelo máximo (145).

Finalmente, para el sexto objetivo, se analizará la supervivencia de las cohortes mediante el modelo de Kaplan-Meier. Se utilizará el test de Breslow, que da más importancia a los pacientes que presentan el evento al principio del estudio.

4.RESULTADOS

4.1. DESCRIPCION DE LA SERIE

Durante el periodo de estudio, desde enero de 2006 hasta diciembre de 2014, se han realizado un total de 449 trasplantes hepáticos en 411 pacientes, en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Cumpliendo con los criterios de exclusión, 38 pacientes fueron excluidos por ser retrasplantados. Los pacientes que necesitan retrasplante, a menudo bajo urgencia código 0, suelen ser tener mayor gravedad y mayor incidencia de LRA. Lo mismo sucede con aquellos que fallecen en las primeras 24 horas; 6 pacientes de nuestra serie fueron excluidos por este motivo. El trasplante combinado de hígado y riñón tiene unas connotaciones especiales por lo que 7 pacientes han sido excluidos. Por último, los pacientes menores de 18 años que correspondían a un total de 2 también han sido excluidos. La exclusión de estos pacientes tiene por objetivo reducir posibles sesgos de selección.

Se incluyeron un total de 396 pacientes a los que se realizó trasplante hepático, de los cuales 202 han desarrollado LRA en el postoperatorio inmediato. (Fig. 3).

El cálculo de tamaño muestral, para una prueba bilateral con riesgo del 5% y para una potencia del 80%, asumiendo un riesgo de muerte del 20% en los no expuestos y utilizando el método normal con la corrección de Fleiss, sería de 170 pacientes en el grupo sin lesión renal y 176 pacientes expuestos, con un total de 346 pacientes. En nuestro estudio se han obtenido un total de 396 pacientes, correspondiendo al grupo de exposición a la LRA 202 y 194 en el de no exposición, lo que resulta en mayor potencia (85,9%).

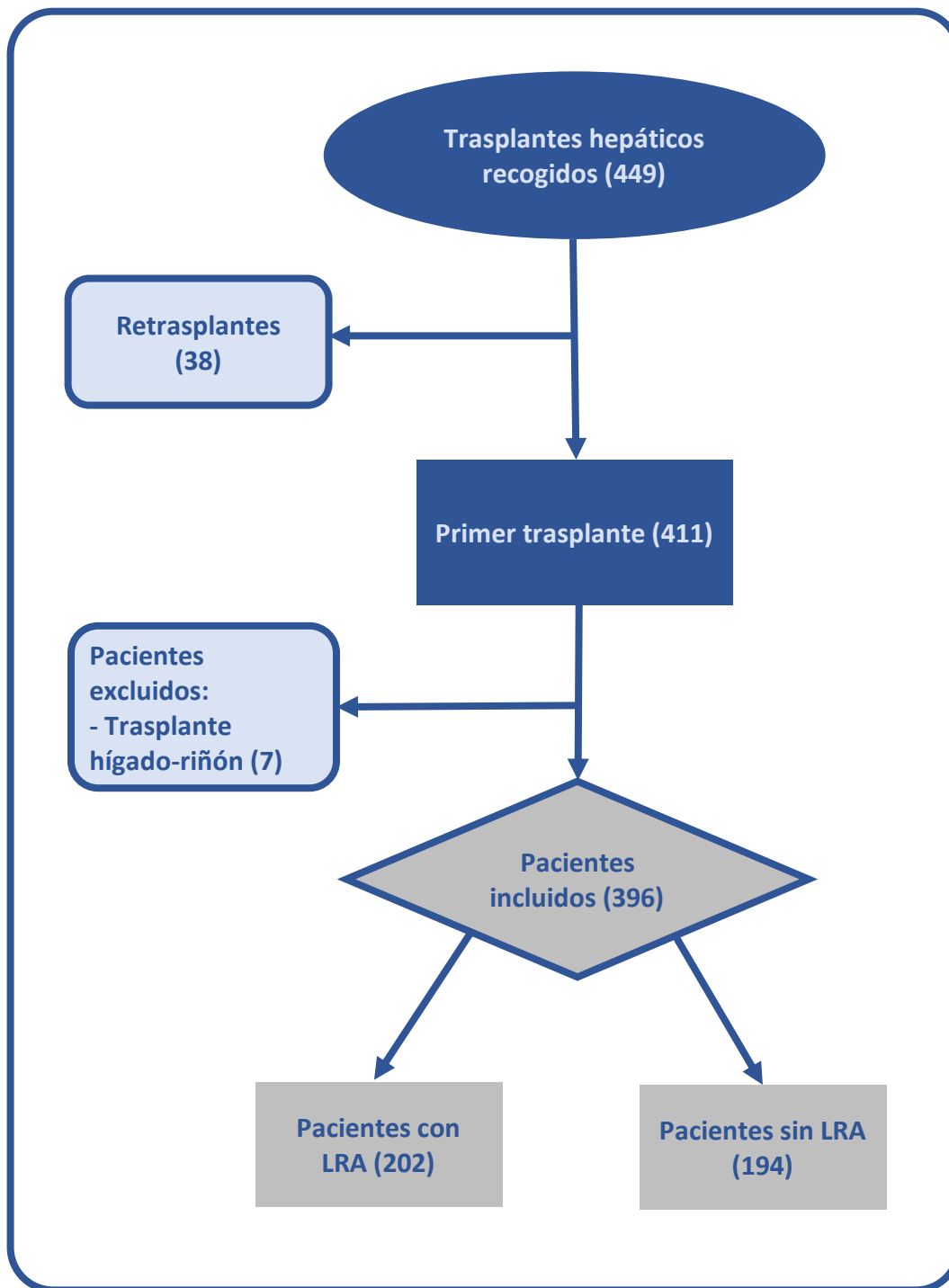


Figura 3: Diagrama de flujo de inclusión de pacientes.

4.2. CARACTERÍSTICAS BASALES

4.2.1. VARIABLES DEPENDIENTES DEL DONANTE:

La media de edad de los donantes en años cumplidos es 58,2 con una desviación estándar (DE) de 16,9 en nuestra serie y con una mediana de 62 con un rango intercuartílico (IQR) de 47-72. Las horas de isquemia fría que presentan los órganos donados tienen una media de 4,7 (DE: 2,5) siendo la mediana de 4.1 (3-6).

4.2.2. VARIABLES DEPENDIENTES DEL RECEPTOR

La media de edad de los pacientes trasplantados en años decimales es 54,8 (DE: 10,0) con una mediana de 56,2 (49,1-62,5), predominando el género masculino con un total de 305 hombres (77,0%) frente a 91 mujeres (23,0%) y con un índice de masa corporal (IMC) con una mediana de 26,3 (24,0-29,4) (Tabla 1).

	Total	%/IQR
n	396	
Edad *	56,2	(49,1-62,5)
Peso *	75	(68-85)
Talla *	170	(165-175)
IMC *	26,3	(24,0-29,4)
Mujeres ⁺	91	23,0
Hombres	305	77

Tabla 1: * En las variables Edad, Peso, Talla e IMC se ha utilizado la mediana (intervalo intercuartílico). + En el resto se muestra el número total (porcentaje).

Entre los antecedentes personales y comorbilidades de interés de los pacientes estudiados destacan los representados en la tabla 2. Un total de 98 pacientes (25,3%) presentaban DM previo al trasplante. Se incluyen 101 pacientes (26,0%) con HTA previa y predomina entre todos ellos la presencia de ascitis con un total de 187 pacientes (52,1%). La encefalopatía está presente en 146 (40,8%), así como el alcoholismo en 196 pacientes (55,1%), independientemente de la causa de la cirrosis.

Resultados

	Total	%
DM	98	25,3
HTA	101	26
HDA	101	28,2
Ascitis	187	52,1
Encefalopatía	146	40,8
Alcoholismo	196	55,1
Cardiopatía	29	8,1
Insuficiencia renal crónica	35	8,9

Tabla 2: Antecedentes personales y comorbilidades

La puntuación media del MELD es de 15,0 con una desviación estándar de 6,9 y la mediana de nuestros pacientes corresponde a 13,3 (10,2-17,1). Cabe destacar un MELD más alto de forma significativa en las mujeres, con una media de 14,7 (DE: 6,2) en hombres y en mujeres un MELD medio de 16,2 (DE: 8,7).

La principal indicación para la realización del trasplante es la cirrosis alcohólica en 204 pacientes (51,6%), en 110 pacientes (27,8%) cirrosis por VHC, 29 pacientes (7,3%) presentan cirrosis por VHB, 18 (4,6%) se han trasplantado por insuficiencia hepática aguda, 15 pacientes (3,8%) presentan cirrosis biliar primaria (CBP), 105 pacientes (26,6%) tienen hepatocarcinoma, 7 pacientes (1,8%) metástasis hepáticas, otros 7 pacientes (1,8%) otro tipo de carcinoma y por último 51 pacientes (12,9%) se incluyen como otras causas de enfermedad hepática (Tabla 3).

Resultados

	Total	(%)
Alcohol	204	51,5
VHC	110	27,8
VHB	29	7,3
CBP	15	3,8
Hepatocarcinoma	105	26,5
Metas hepáticas	7	1,8
Otros carcinomas	7	1,8
Otras causas	51	12,9

Tabla 3: Causa de la hepatopatía.

En cuanto a la función renal pretrasplante, la media de creatinina es de 1,26 (DE: 4,5) con una mediana de 0,9 (0,7-1,1). 35 pacientes (8,8%) tenían antecedentes de ERC estando en diálisis 3 de ellos, suponiendo un bajo porcentaje (0,8%).

4.1.2.3. VARIABLES INTRAOPERATORIAS:

Durante el procedimiento quirúrgico los pacientes de la serie precisan transfusión de hemoderivados con una media de 6,2 (DE: 4,16) concentrados de hematíes con una mediana de 5 (3-8), una media de 6,4 (DE: 8,1) pools de plaquetas con una mediana de 2 (0-10) y una media de 5,9 (DE 4,4) unidades de plasma fresco congelado (PFC) con una mediana de 5 (2-9).

Además, es necesario realizar diálisis intraoperatoria a un total de 12 pacientes (3,0%). Un total de 33 pacientes (8,3%) ha presentado síndrome postreperfusión (Tabla 4).

	Total	(%)/IQ
Diálisis intra-Qx	12	3,0
Hemoderivados intra-Qx*	15	(8-25)
Sd. Postreperfusión	33	8,3

Tabla 4: Variables intraoperatorias. *Hemoderivados totales incluyendo hematíes, plasma y plaquetas.

Resultados

4.2.1.4. VARIABLES POSTRASPLANTE:

En el periodo de estudio la mayoría de los pacientes han recibido tratamiento inmunosupresor tras el trasplante con tacrólimus, un total de 317 pacientes (80,7%). 84 pacientes (21,4%) han sido tratados con ciclosporina y 98 pacientes (27,7%) han recibido además del primer inmunosupresor, micofenolato de mofetilo. Así mismo se ha decidido utilizar Basiliximab indicado por protocolo en 7 pacientes (2%) (Tabla 5)

	Total	(%)
Tacrolimus	317	80,7
Ciclosporina	84	21,4
Micofenolato	98	27,7
Basiliximab	7	2

Tabla 5: Inmunosupresión.

Debido a la intervención quirúrgica compleja que es un trasplante hepático y dado que los pacientes trasplantados presentan coagulopatía previa durante la estancia en UCI, en el postoperatorio inmediato se ha transfundido una media de 1,6 (DE: 3,3) concentrados de hematíes con una mediana de 0 (0-2), una media de 1,2 (DE: 3,3) pools de plaquetas con una mediana de 0 (0-0) y una media de 1,5 (DE:3,0) unidades de plasma fresco congelado (PFC) con una mediana de 0 (0-2). El total de hemoderivados transfundidos en UCI tiene una media de 4 (DE: 7,4) con una mediana de 0 (0-5).

Tras el trasplante se diagnostican de disfunción primaria del injerto un total de 64 pacientes (16,2%) y de fallo primario del injerto 9 pacientes (2,3%). De todos ellos se pauta tratamiento con alprostadilo en 65 (18,0%).

Dentro de las complicaciones que presentan los pacientes de nuestra serie y durante su ingreso en UCI se encuentran además el rechazo agudo en 9 de ellos (2,3%). 12 pacientes (3,0%) se diagnostican de trombosis de la arteria hepática y se objetiva un alto porcentaje de hipertensión arterial (171 pacientes, 43,2%). Así mismo precisan reintervención quirúrgica de forma precoz 26 pacientes (6,6%).

Durante su estancia en la Unidad se documenta infección en un total de 25 (6,3%) pacientes incluyendo sepsis, neumonía, infección de la herida quirúrgica y otras infecciones.

Resultados

Además, muchos de los pacientes presentan tendencia a la oliguria por lo que se han tratado, tras optimización de medidas y repleción de volumen, con furosemida un total de 193 pacientes (48,7%).

En el postoperatorio inmediato tras ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos los pacientes permanecen intubados y conectados a ventilación mecánica una media de 69,1 (DE: 215,9) con una mediana de 20 horas (12-32), siendo la media de días de estancia en UCI de 7,3 (DE 21,0) y la mediana de 4 con un intervalo intercuartílico de 3 a 5 (Tabla 6).

	Total	IQR
Horas VM	20	12-32
Estancia	4	3-5

Tabla 6: Variables postoperatorias

En cuanto a los parámetros bioquímicos recogidos destacamos unos valores medios de glucosa al alta de UCI de 173,0 (DE: 50,8) con una mediana de 168,5 con un intervalo intercuartil de (136,0-199,0). La media de bilirrubina total al alta de UCI es de 3,3 (DE: 5,2) siendo la mediana de 1,8 (1,1-3,5).

Resultados

4.3. RIESGO DE LESION RENAL AGUDA

Primer objetivo:

“Conocer el riesgo de lesión renal aguda en pacientes sometidos a trasplante hepático”.

Los pacientes incluidos que presentaron LRA fueron 202, representando el 51.01%, con intervalo de confianza del 95% del 46.1% al 55.9%. Algo más de la mitad presentan criterios diagnósticos de LRA (Tabla 7).

Lesión renal aguda	Frecuencia	%	IC 95%
No	194	48.99	44.10-53.90
Si	202	51.01	46.10-55.90
Total	396	100.00	

Tabla 7: Riesgo de Lesión Renal aguda durante el postoperatorio

Estudiando la severidad de la LRA, encontramos que 122 pacientes presentaron AKIN 1 sin progresar a grados mayores, suponiendo el 30.8% del total. 54 progresaron a AKIN 2 (13.6 % del total, IC 95% de 10.6 a 17.37). Solamente 26 pacientes presentaron AKIN 3, representando el 6.5% del total de pacientes. (Tabla 8).

AKIN máximo	Frecuencia.	%	IC 95%
0	194	48.99	44.10-53.90
1	122	30.81	26.46-35.52
2	54	13.64	10.60-17.37
3	26	6.57	4.52-9.45
Total	396	100.00	

Tabla 8: Riesgos de los distintos grados de severidad.

Resultados

Visualmente se aprecia la tendencia a menor frecuencia de grados de mayor severidad (Fig. 4).

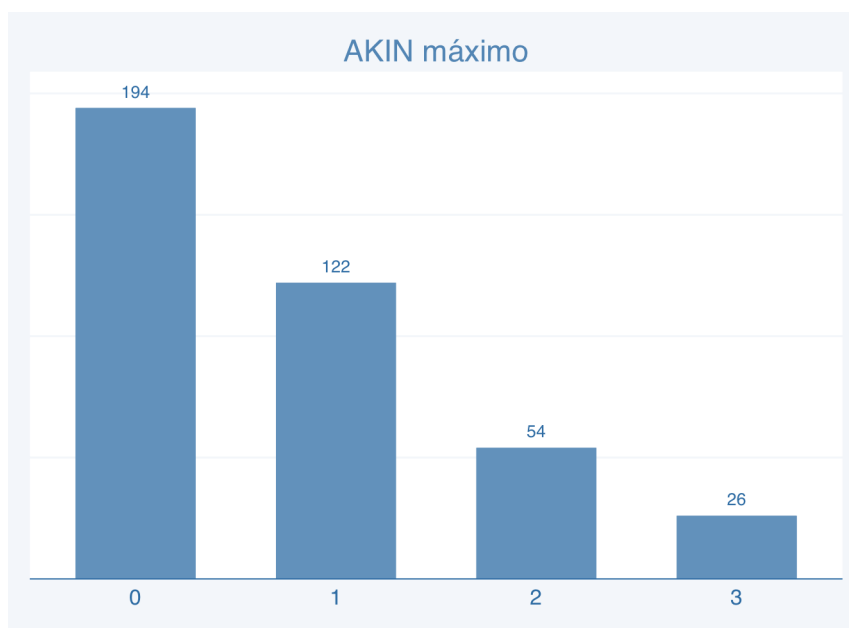


Figura 4: Distribución de frecuencias por severidad de AKI.

Se ha creado una nueva variable para aquellos pacientes que progresan a AKIN mayor de 1, excluyendo a los pacientes con disfunción renal transitoria, que suelen tener mejor pronóstico. De este modo podemos seleccionar a los pacientes que tienen AKIN 2 o 3, puesto que a priori, se espera un comportamiento distinto, con mayor gravedad y con más impacto en los resultados.

Un total de 80 pacientes tienen una gravedad de AKIN 2 o 3, correspondiendo al 20.2% del total, con IC 95% de 16.4 a 24.5 (Tabla 9).

AKIN > 1	Frecuencia	%	IC 95%
No	316	79.8	75.5-83.6
Si	80	20.2	16.4-24.5
Total	396	100.00	

Tabla 9: Riesgo de LRA con gravedad AKIN 2 ó 3

4.4. FACTORES DE RIESGO DE DISFUNCIÓN RENAL AGUDA

Segundo objetivo:

“Determinar los factores de riesgo de lesión renal aguda en pacientes sometidos a trasplante hepático.”

CARACTERÍSTICAS BASALES

Para el estudio de las características basales, se comparan los grupos con LRA y sin LRA. La edad de los pacientes es discretamente mayor en los que presentan LRA, con significación estadística. En general los pacientes con LRA son varones, tienen mayor peso, mayor altura, mayor índice de masa corporal y mayor incidencia de HTA. No se encuentran diferencias significativas en cuanto a antecedentes de DM, ERC o dependencia de diálisis (Tabla 10).

	Totales †	LRA SI	LRA NO	
Edad	56,2 (49,1-62,5)	56,7 (50,3-62,6)	55,6 (48,2-62,0)	p=0,02
Sexo				p=0,04
Femenino	91(23%)	38(41,8%)	53 (58,2%)	
Masculino	305 (77%)	164 (53,8%)	141 (46,2%)	
Peso	75 (68-85)	80 (70-90)	70 (65-80)	P<0,01
Talla *	170 (165-175)	170 (165-175)	170 (163-172)	p=0,02
IMC *	26,3 (24,0-29,4)	27,7 (24,8-31,1)	25,4 (22,9-28,0)	P<0,01
DM	98 (25,3%)	55 (56,1%)	43 (43,9%)	p=0,25
HTA	171 (44,1%)	63 (36,8%)	38 (22,2%)	p=0,01
Ascitis	187 (47,2%)	102 (54,5%)	85 (45,5%)	p=0,16
ERC	35 (8,8%)	20 (57,1%)	15 (42,9%)	p=0,45
Diálisis preTOH	3 (0,8%)	0 (0%)	3 (100%)	p=0,08
MELD	13 (9-17)	14,4 (11,4-17,4)	13,0 (9,9-15,8)	p=0,10

Tabla 10: Características basales y LRA. † Los totales se han expresado como recuento total y porcentaje entre paréntesis en variables dicotómicas, o como mediana con intervalo intercuartil (P25-P75) entre paréntesis en variables continuas. * En las variables Talla e IMC se ha utilizado el test de Levene, cumpliendo con el supuesto de homogeneidad de varianzas.

Resultados

En los pacientes incluidos en nuestro estudio no se encuentra ninguna causa de enfermedad hepática que implique un mayor riesgo de LRA. La distribución de etiologías en los dos grupos es similar, aunque en el caso de hepatocarcinoma como causa del trasplante existe una tendencia a tener menos riesgo de desarrollo de LRA (Tabla 11).

	Total (%)*	LRA SI †	LRA NO †	p
Alcohol	204 (51,1%)	106 (52,0%)	98 (48,0%)	p=0,70
VHC	110 (27,8%)	57 (51,8%)	53 (48,2%)	p=0,84
VHB	29 (7,3%)	13 (44,8%)	16 (55,2%)	p=0,49
CBP	15 (3,8%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	p=0,85
Hepatocarcinoma	105 (26,5%)	45 (42,9%)	60 (57,1%)	p=0,05
Metas. Hepáticas	7 (1,8%)	3 (42,9%)	4 (57,1%)	p=0,66
Otros carcinomas	7 (1,8%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	p=0,74
Otras causas	51 (12,9%)	22 (43,1%)	29 (56,9%)	p=0,23

Tabla 11: Causas de enfermedad hepática. *Se ha expresado con totales y porcentaje sobre el total de pacientes (396). † Los porcentajes se muestran por filas.

CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS

El uso total de hemoderivados durante la intervención quirúrgica es mayor en los pacientes con lesión renal aguda, de forma estadísticamente significativa (p=0,01)(Tabla 12). También encontramos una asociación entre el síndrome postreperusión y la LRA, no ocurre así con el tiempo de isquemia ni con la diálisis intraoperatoria.

	Total (%)	LRA SI	LRA NO	p
Diálisis intra-Qx	12 (3,0%)	3 (25,0%)	9 (75,0%)	p=0,07
Tiempo de isquemia	4 (3-6)	5 (3-7)	4 (3-6)	p=0,08
Hemoder. intra-Qx	15 (8-25)	16 (9-31)	13 (7-22)	p=0,01
Sd. Postreperusión	33 (8,3%)	24 (72,7)	9 (27,3%)	P<0,01

Tabla 12: Características quirúrgicas.

CARACTERÍSTICAS POSTOPERATORIAS

Durante el periodo de estudio se utiliza el protocolo de tratamiento inmunosupresor descrito, sin existir diferencias importantes que puedan influir en los resultados (Tabla 13)

	Total (%)	LRA SI	LRA NO	p
Tacrolimus	317 (80,0%)	166 (52,4%%)	151 (47,6%)	p=0,32
Ciclosporina	84 (21,2%)	41 (48,8%)	43 (51,2%%)	p=0,63
Micofenolato	98 (24,7%)	55 (56,1%)	43 (43,9%)	p=0,17
Basiliximab	7 (1,8%)	5 (71,4%)	2 (28,6%%)	p=0,26

Tabla 13: Inmunosupresión.

En el periodo del postoperatorio inmediato, los pacientes en los que se utiliza Alprostadilo es significativamente mayor en el grupo que desarrolla fracaso renal agudo ($p<0,01$). Las horas de ventilación mecánica son más en los pacientes con fracaso renal agudo que en los que no lo desarrollan de forma estadísticamente significativa ($p<0,01$) (Tabla 14).

	Total (%)/IQ	LRA SI	LRA NO	p
Alprostadilo	65 (16,4%)	44 (67,7%)	21 (32,3%)	p<0,01
Furosemida	193 (48,7%)	130 (67,4%)	63 (32,6%)	P<0,01
Horas VM	20 (12-32)	22 (13-38)	18 (11-25)	p<0,01
Estancia	4 (3-5)	4 (3-7)	3 (2-4)	p=0,09

Tabla 14: Variables postoperatorias y LRA.

En nuestra serie los pacientes a los que se transfunde mayor cantidad de concentrados de hematíes, con una media de 2,3 (DE: 4,0) y una mediana de 0 (0-3), plasma, con una media de 1,9 (DE: 3,4) y una mediana de 0 (0-4) y pools de plaquetas, con media de 1,8 (DE: 3,9) con mediana de 0 (0-0), presentan lesión renal aguda de forma estadísticamente significativa. La cantidad total de hemoderivados en estos

Resultados

pacientes también es mayor con una media de 5,8 (DE: 9,1) y mediana de 2 (0-8) (Tabla 15).

	Total	LRA SI	LRA NO	p
Hematíes	0 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-0)	<0,01
Plasma	0 (0-2)	0 (0-4)	0 (0-0)	<0,01
Plaquetas	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	<0,01
Total Hemod	0(0-5)	2(0-8)	0(0-2)	<0,01

Tabla 15: Hemoderivados y LRA.

Entre las complicaciones que presentan los pacientes en UCI, la infección, la disfunción primaria del injerto y la reintervención quirúrgica se asocian de forma significativa a la lesión renal aguda en el postoperatorio (Tabla 16).

	Total	LRA SI	LRA NO	p
Infección	25 (6,3%)	21(84%)	4(16%)	<0,01
Disf. Primaria	64 (16,2%)	47 (73,4%)	17 (26,6%)	<0,01
Fallo injerto	9 (2,3%)	7 (77,8%)	2(22,2%)	0,10
Rechazo	9 (2,3%)	5 (55,6%)	4 (44,4%)	0,76
Trombosis arteria	12 (3,0%)	7 (58,3%)	5 (41,7%)	0,61
HTA	171 (43,2%)	88 (51,5%)	83 (48,5)	0,88
Reintervención	26 (6,6%)	20 (76,9%)	6 (23,1)	<0,01

Tabla 16: Complicaciones y LRA.

Resultados

De los parámetros bioquímicos analizados en el postoperatorio encontramos una asociación significativa entre la bilirrubina del paciente al alta y la lesión renal aguda, con una media de 4,0 (DE: 6,8) en los pacientes con LRA y de 2,7 (DE: 2,7) en los pacientes que no tienen. Los valores de glucosa postrasplante no se relacionan en nuestra serie con la LRA (Tabla 17).

	Total	LRA SI	LRA NO	p
Glucosa post	168,5 (136,0-199,0)	171 (135-203)	165 (137-195)	0,09
Bilirrubina alta	1,8 (1,1-3,5)	1,8 (1,1-3,9)	1,7 (1,0-3,2)	0,01

Tabla 17: Parámetros analíticos y LRA.

4.5. LESIÓN RENAL AGUDA Y FUNCIÓN RENAL AL AÑO DEL TRASPLANTE

Tercer objetivo:

“Estudiar la repercusión de la lesión renal aguda postrasplante en la función renal al año”

Se utiliza la variable creatinina al año como variable de resultado, para estimar la función renal al año con un valor medio de 1,13 (1,08-1-18) y una mediana de las cifras de creatinina al año de 1,05 (0,9-1,4).

El gráfico de probabilidad para distribución normal estandarizada obtenido muestra una desviación mínima de la normalidad (Fig. 5). Dado el tamaño muestral y el teorema central del límite, puede considerarse como normal.

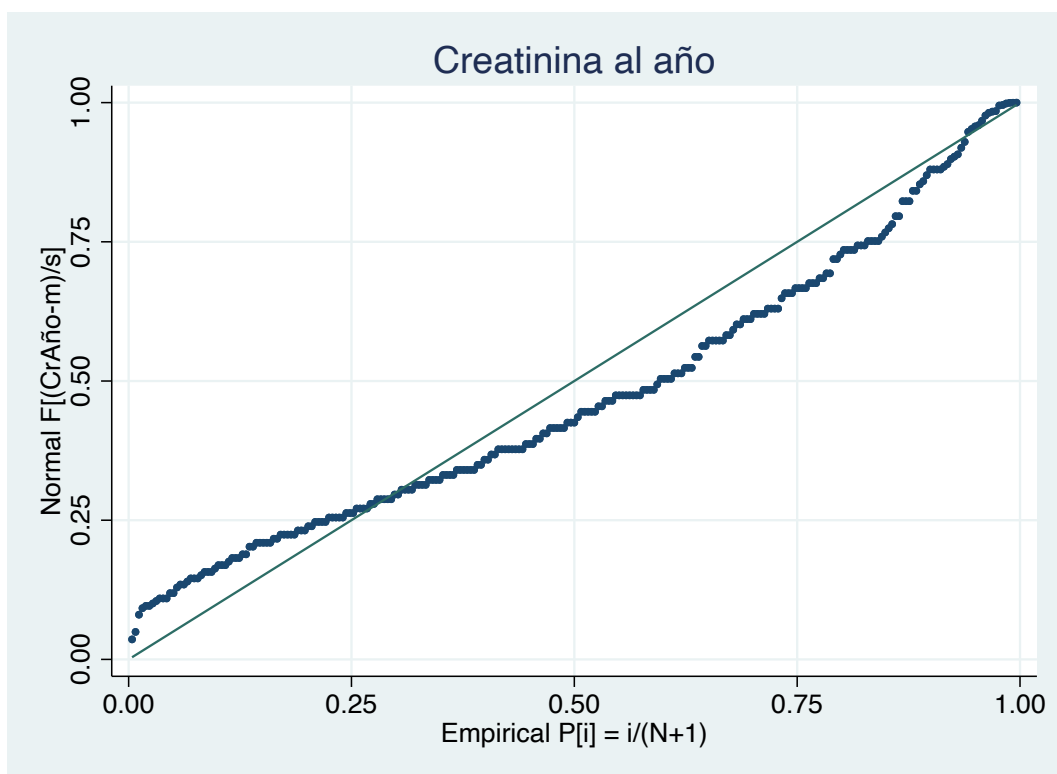


Figura 5: Probabilidad de distribución normal estandarizada de la creatinina al año.

Resultados

Se obtiene que los pacientes que no tienen criterios de LRA durante el postoperatorio, presentan una creatinina media al año de 1,04 (IC 95%: 0,99 – 1,09), mientras que en los que sí presentan LRA, es 1,23 (IC 95%: 1.14 - 1.31).

Los resultados en cuanto a severidad de la LRA muestran que no se comportan del mismo modo los tres grados. El grado 1 se comporta del mismo modo que la LRA, haber tenido LRA grado 1, supone tener al año una creatinina media 0,18 mg/dl mayor. No se encuentran diferencias para el grado 2, la media de creatinina al año es similar entre los grupos que tienen LRA grado AKIN 2 y los que no lo tienen. Las diferencias vuelven a aparecer en el grado 3, siendo la diferencia de medias de 0,24 con IC 95% de -0,04 a 0,53 (Tabla 18).

Cuando se excluye a los pacientes con menor gravedad (AKIN 1), desaparecen las diferencias de creatinina media al año.

		Creat. al año	Dif. Medias	IC 95%	p
LRA	Sí	1,23			
	No	1,04	0,19	0,10 – 0,29	p<0,01
AKIN 1	Sí	1,25			
	No	1,07	0,18	0,07 – 0,28	p<0,01
AKIN 2	Sí	1,13			
	No	1,12	0,01	-0.15 – 0,17	p=0,45
AKIN 3	Sí	1,36			
	No	1,12	0,24	-0,04 – 0.53	p=0,04
AKIN > 1	Sí	1,18			
	No	1,12	0,07	-0,07 – 0,21	p=0,18

Tabla 18: Valores de creatinina al año y riesgo de LRA.

Se estima la tasa de filtración glomerular al año en ml/min/1,73m² mediante el cálculo de la ecuación MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), versión **MDRD-4**, a partir de creatinina al año, edad y sexo (144). El estudio de esta nueva variable muestra una distribución sin desviación de la distribución normal importante (Fig. 7 y 8).

Resultados

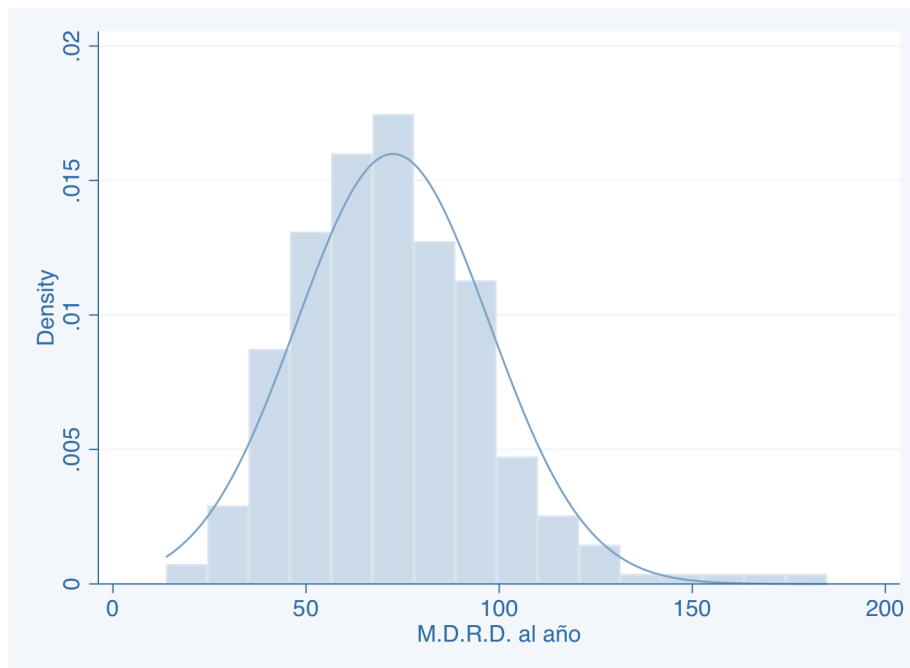


Figura 7: Distribución de MDRD al año.

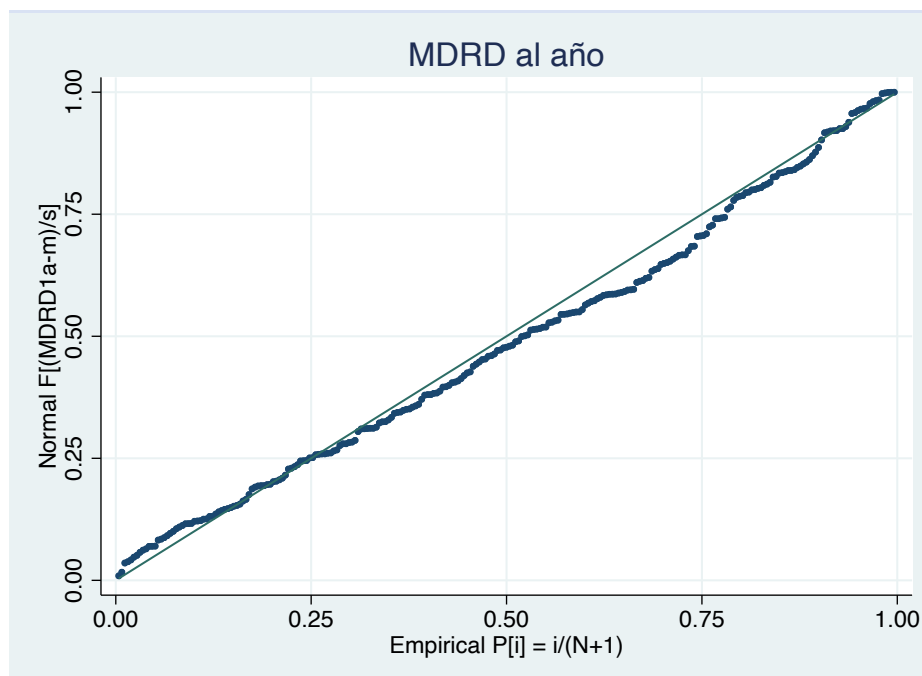


Figura 8: MDRD al año

Resultados

Los pacientes con LRA durante el postoperatorio del trasplante hepático, muestran un filtrado glomerular medio al año de 67,8 ml/min/1,73 m² (IC 95%: 63,2 a 72,5). Los pacientes que no desarrollan LRA, tienen un valor MDRD significativamente superior, de 76.5 ml/min/1,73 m² (IC 95%: 72,5 a 80.5) (Tabla 19).

		MDRD	Dif. Medias	IC 95%	p
LRA	Sí	67,8	8,7	2,6 – 14,8	p<0,01
	No	76,5			
AKIN 1	Sí	67,0	8,0	1,5 – 14,5	p<0,01
	No	75,0			
AKIN 2	Sí	70,8	1,9	-7,7 – 11,7	p=0,34
	No	72,7			
AKIN 3	Sí	65,1	7,7	-10,0 – 25,3	p=0,20
	No	72,8			
AKIN > 1	Sí	69,5	3,5	-5,3 – 12,2	p<0,22
	No	73,0			

Tabla 19. Filtrado glomerular al año y LRA.

4.6. LESIÓN RENAL AGUDA Y FUNCIÓN HEPÁTICA AL AÑO DEL TRASPLANTE

Cuarto objetivo:

“Estudiar la repercusión de la lesión renal aguda postrasplante en la función hepática al año”

La función hepática al año se estima a partir de la bilirrubina al año con una media en nuestra serie de 1,38 (IC 95%: 0,99-1,78) y con una mediana de 0,67 (0,49-1), así mismo se ha analizado la actividad de protrombina al año con una media de 89,9 (88,0-91,6) y mediana de 95 (84-100).

La bilirrubina media al año de los pacientes con LRA es 1,70 (IC 95% 0,98-2,41), la de los pacientes que presentan en el postoperatorio inmediato una LRA tipo AKIN 1 es de 1,71 (IC 95% 0,91-2,52) y los pacientes con AKIN 2 tienen una bilirrubina al año de 0,97 (IC 95% 0,58-1,35). Tras estudiar los resultados de la relación entre la lesión renal aguda en el postoperatorio inmediato y los valores de bilirrubina al año como reflejo de la función del injerto hepático encontramos que los pacientes con LRA AKIN 3 presentan un mayor valor de bilirrubina al año de forma significativa con una media de 4,08 (3,83-12,00) con una diferencia de medias de 2,79 con un IC 95% de 0,53 a 5,05. El resto de grados de AKIN no mostraron diferencias significativas. Cuando se excluye a los pacientes de menor gravedad tampoco aparecen diferencias en los valores de bilirrubina al año, con un valor de 1,66 (0,13-3,19) (Tabla 20).

Resultados

		Bilirrubina al año	Dif. Medias	IC 95%	p
LRA	Sí	1,70			
	No	1,12	0,58	-0,22-1,37	0,08
AKIN 1	Sí	1,71			
	No	1,23	0,48	-0,37-1,34	0,13
AKIN 2	Sí	0,97			
	No	1,43	0,47	-0,81-1,74	0,23
AKIN 3	Sí	4,08			
	No	1,29	2,79	0,53-5,05	<0,01
AKIN > 1	Sí	1,66			
	No	1,34	0,32	-0,82-1,46	0,29

Tabla 20. Bilirrubina al año y LRA.

El análisis de los valores de la actividad de protrombina al año en pacientes que han presentado lesión renal aguda en cualquiera de sus grados en el postoperatorio inmediato del trasplante no muestra diferencias significativas (Tabla 21).

		Actividad de protrombina al año	Dif. Medias	IC 95%	p
LRA	Sí	89,7			
	No	89,8	0,08	-3,5-3,7	0,48
AKIN 1	Sí	89,8			
	No	89,8	0,05	-3,8-3,9	0,49
AKIN 2	Sí	90,2			
	No	89,7	0,4	-5,2-6,1	0,56
AKIN 3	Sí	88,1			
	No	89,8	1,7	-8,5-12,0	0,37
AKIN > 1	Sí	89,7			
	No	89,8	0,07	-5,0-5,1	0,49

Tabla 21. Actividad de protrombina al año y LRA.

4.7. RIESGO DE MORTALIDAD AL AÑO

Quinto objetivo:

“Estimar el riesgo de mortalidad al año de los pacientes según el nivel de LRA en el postoperatorio de trasplante hepático”.

De un total de 396 pacientes, 100 pacientes fallecen en el primer año de seguimiento por lo que la mortalidad global al año es del 25,3 % con un intervalo de confianza del 95% de 21,2% a 29,8%.

Riesgos de mortalidad al año no ajustados

El riesgo relativo de mortalidad al año para pacientes con LRA es 1,1, con intervalo de confianza del 95% de 0,73 a 1,65. En los pacientes que presentan LRA tipo AKIN 1 la el RR es de 0,6 (0,37-1,01), conforme aumenta la gravedad de la lesión renal aguda se produce un aumento del riesgo de mortalidad siendo estadísticamente significativo en AKIN 3 con un RR de 1,9 (1,10-3,44) y muy significativo cuando analizamos los pacientes que han presentado un AKIN mayor de 1 siendo un factor de riesgo con una asociación fuerte, con un RR de 1,86 (1,22-2,83) (Tabla 22).

Riesgos

		Muertes	Total pacientes	Riesgo de muerte (%)	RR (IC 95%)	p
LRA	Sí	60	202	29,7		
	No	40	194	20,6	1,44 (1,02-2,04)	0,04
AKIN 1	Sí	26	122	13,1		
	No	74	274	27,0	0,79 (0,53-1,17)	0,23
AKIN 2	Sí	21	54	38,9		
	No	79	342	23,1	1,68 (1,14-2,48)	0,01
AKIN 3	Sí	13	26	50,0		
	No	87	370	23,5	2,13 (1,39-3,26)	<0,01
AKIN > 1	Sí	34	80	42,5		
	No	66	316	20,9	2,03 (1,46-2,84)	<0,01

Tabla 22. Riesgo de muerte y LRA.

Cuando estudiamos el riesgo de mortalidad incluyendo el factor del tiempo obtenemos un resultado similar al de la razón de riesgos con una razón de incidencia (IR, *Incidence Ratio*) que indica una mayor mortalidad de los pacientes que presentan

Resultados

AKIN 3 en el postoperatorio inmediato, con una IR de 2,13 (IC95% de 1,39 a 3,26) de forma significativa y sobre todo cuando se incluyen los pacientes con un AKIN>1 con una IR de 2,03 (IC95% de 1,46 a 2,84), que aunque presenta una IR aparentemente menor, tiene un rango más estrecho en su intervalo de confianza y su límite inferior (1,59) es superior al límite inferior del IC de AKIN 3. Tener AKI 2 o más comporta un riesgo más elevado de mortalidad al año (IR 2,48) (Tabla 23).

Incidencias

		Muertes	Pacientes-día	Tasa de mortalidad (1000 pacientes-día)	IR (IC 95%)	p
AKI	Si	60	58139	1,03		
	No	40	61844	0,64	1,60 (1,05-2,44)	0,02
AKIN 1	Sí	26	37481	0,69		
	No	74	82502	0,90	0,77 (0,47-1,22)	0,26
AKIN 2	Si	21	14848	1,41		
	No	79	105135	0,75	1,88 (1,10-3,08)	0,02
AKIN 3	Si	13	5810	2,24		
	No	87	114173	0,76	2,94 (1,50-5,29)	<0,01
AKIN > 1	Si	34	20658	1,65		
	No	66	99325	0,66	2,48 (1,59-3,80)	<0,01

Tabla 23. Razón de incidencia y LRA.

Para determinar qué grado de lesión renal aguda predice mejor la mortalidad, se ha realizado la comparación mediante curvas ROC.

La comparación de curvas ROC determinó una mayor área bajo la curva cuando se utiliza un AKIN de 2 o mayor (0,59) que si se utilizaba la presencia total de AKI (0,56) que incluye también a los pacientes que presentan AKIN 1. (Tabla 24) (Figura 9).

Variable predictora	AUC	IC 95%
AKI	0,56	0,50 - 0,62
AKIN 1	0,53	0,48 - 0,58
AKIN 2	0,55	0,51 - 0,59
AKIN 3	0,54	0,51 - 0,58
AKIN>1	0,59	0,54 - 0,64

Tabla 24. Comparación valores curvas ROC

Resultados

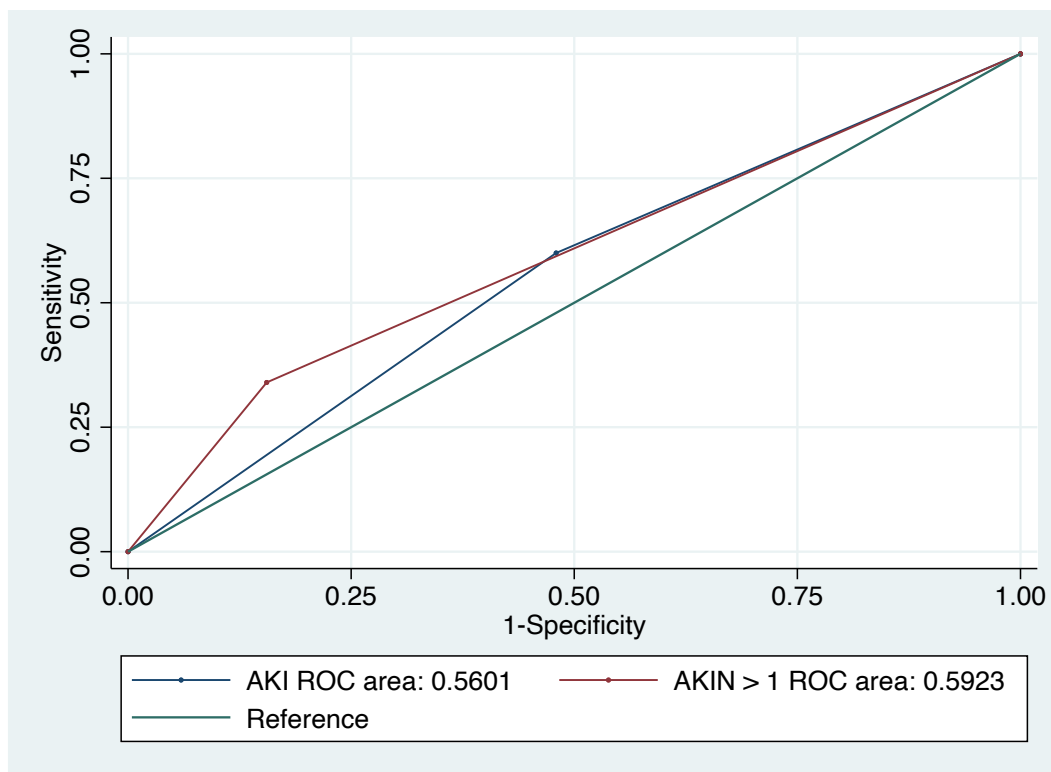


Figura 9: Curvas ROC AKI y AKIN >1

Riesgos de mortalidad al año ajustados

Las variables utilizadas en este trabajo forman parte de una base de datos que consta de un total de 148 variables (Anexo 1). De estas, solo se utilizaron en el estudio aquellas consideradas más relevantes o identificadas en estudio previos como factores de riesgo.

Para el ajuste estadístico del riesgo por factores de confusión, se utiliza el cociente de riesgos o *Hazard Ratio* (HR), por ser la medida de riesgo relativo que se obtiene en la regresión de Cox.

La razón de riesgos bruta muestra una mayor mortalidad de forma significativa de los pacientes con LRA con una HR de 1,58 (IC 95% de 1,06 a 2,35). En cuanto a la gravedad, en el estadio AKIN 1 no existe un mayor riesgo relativo de mortalidad al año. Conforme aumenta la gravedad de la lesión renal aumenta el riesgo, teniendo una HR en AKIN 2 y AKIN3 de 1,83 (IC 95% de 1,13 a 2,96) y 2,79 (1,55-4,99) respectivamente. Como sucedía anteriormente, tener una LRA con gravedad mayor de AKIN 1 supone un

Resultados

aumento del riesgo de mortalidad significativo, con un intervalo de confianza más estrecho, que en este caso es de 1,6 a 3,6 veces con una confianza del 95% (Tabla 25).

Variable	HR	IC 95%	p
LRA	1,58	1,06 - 2,35	0,03
AKIN 1	0,78	0,50 - 1,22	0,28
AKIN 2	1,83	1,13 - 2,96	0,01
AKIN 3	2,79	1,55 - 4,99	<0,01
AKIN>1	2,38	1,58 - 3,61	<0,01

Tabla 25. Hazards Ratio bruta y LRA.

Para determinar los factores de confusión, se han seleccionado las variables con significación estadística en el test de la razón de verosimilitudes (*likelihood ratio test*), según el criterio de Mickey y Greenland (146). Las variables analizadas pueden consultarse en la tabla 26. Se han eliminado aquellas que producen colinealidad o por reflejar información repetida.

Se descartó la necesidad de introducir en el modelo interacciones de primer orden con el *chunk test*, al no tener significación la comparación entre el modelo con interacciones y el modelo sin ellas.

Dentro de todas ellas consideramos variables finalistas el IMC, la edad del receptor, los antecedentes personales de alcoholismo, tabaquismo, cardiopatía, hipertensión arterial y dislipemia así como los concentrados de hematíes y de plasma en quirófano y en UCI, la urea y la creatinina postrasplante, las horas de ventilación mecánica, la estancia en UCI y los valores de urea, creatinina y bilirrubina al alta de UCI.

Resultados

Nº	Variable	p
1	Furosemida	0,25
2	Sexo	0,09
3	Alcohol	0,00
4	VHC	0,08
5	VHB	0,81
6	CBP	0,17
7	MELD	0,00
8	DM	0,20
9	Tabaquismo	0,00
10	Cardiopatía	0,00
11	HTA	0,00
12	DLP	0,00
13	CompliQx	0,00
14	Conc Qx	0,00
15	Plasma Qx	0,00
16	Conc UCI	0,00
17	Plasma UCI	0,00
18	Plaq UCI	0,00
19	HVM	0,00
20	Ciclosporina	0,20
21	Tacrolimus	0,11
22	Alprostadilo	0,00
23	DPI	0,36
24	FPI	0,00
25	Rechazo	0,00
26	TAH	0,00
27	HTA	0,00
28	Urea postrasplante	0,00
29	Cr postrasplante	0,00
30	Urea alta	0,00
31	Cr alta	0,00
32	Edad	0,00
33	HemoUCI	0,00
34	HemoQx	0,00
35	IMC	0,49
36	Estancia	0,00
37	Bb Al alta	0,00

Tabla 26. Variables significativas para mortalidad.

Resultados

Se considera modelo máximo, el que contiene todos los factores de confusión encontrados. Para conseguir un modelo más reducido se estudiaron todas las combinaciones posibles, seleccionando aquellos modelos con un cambio de OR menor del 10% respecto al modelo menos sesgado (modelo máximo), aquellos con menor rango en la estimación del intervalo de confianza de OR, por suponer estimaciones menos sesgadas (Tabla 27).

Modelo	HR	IC 95%	p	% cambio OR	Rango	Diferencia rango
Máximo	0,95	0,54-1,67	0,85	0	0,704	0
Reducido 1	1,31	0,87-1,99	0,20	4,6	0,576	-0,128
Reducido 2	1,30	0,86-1,97	0,21	6,2	0,571	-0,132
Reducido 3	1,16	0,75-1,80	0,49	9,0	0,567	-0,137

Tabla 27. Modelo con cambio de OR<10%.

Modelo 1: LRA, número de concentrados de hematíes en UCI y edad.

Modelo 2: LRA, número de concentrados de hematíes, estancia en UCI.

Modelo 3: LRA, edad, creatinina al alta de UCI y estancia en UCI.

Finalmente, se ha seleccionado el modelo 1 por presentar un cambio inferior al 10 % respecto al modelo máximo, tiene un rango más estrecho que éste y menos número de variables siguiendo el principio de parsimonia.

Tras ajuste de mortalidad con los factores de confusión, la LRA y los estadios AKIN 1 y 2 no muestran significación estadística. En estadios AKIN 3 o AKIN>1 si que aparecen diferencias significativas de mortalidad tras el ajuste (Tabla 28).

Resultados

Variable		HR	IC 95%	p
LRA	Bruto	1,58	1,06 - 2,35	0,03
	Ajustado	1,31	0,87 - 1,99	0,20
AKIN 1	Bruto	0,78	0,50 - 1,22	0,28
	Ajustado	0,83	0,53 - 1,30	0,41
AKIN 2	Bruto	1,83	1,13 - 2,96	0,01
	Ajustado	1,34	0,79 - 0,27	0,28
AKIN 3	Bruto	2,79	1,55 - 4,99	<0,01
	Ajustado	2,10	1,15 - 3,82	0,02
AKIN>1	Bruto	2,38	1,58 - 3,61	<0,01
	Ajustado	1,83	1,16 – 2,89	<0,01

Tabla 28. Modelo con cambio de OR<10%.

4.8. SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON LESIÓN RENAL AGUDA

Sexto objetivo:

“Estimar la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantado con LRA”.

Se observa que existe una rápida caída de la probabilidad de supervivencia aproximadamente en el primer año del trasplante, posteriormente disminuye la pendiente. El 50% de los pacientes sobreviven 2288 días o más con un intervalo intercuartílico de 355 a 3557. La media de supervivencia es de 2161 días (IC 95% 1995-2327) (Figura 10).

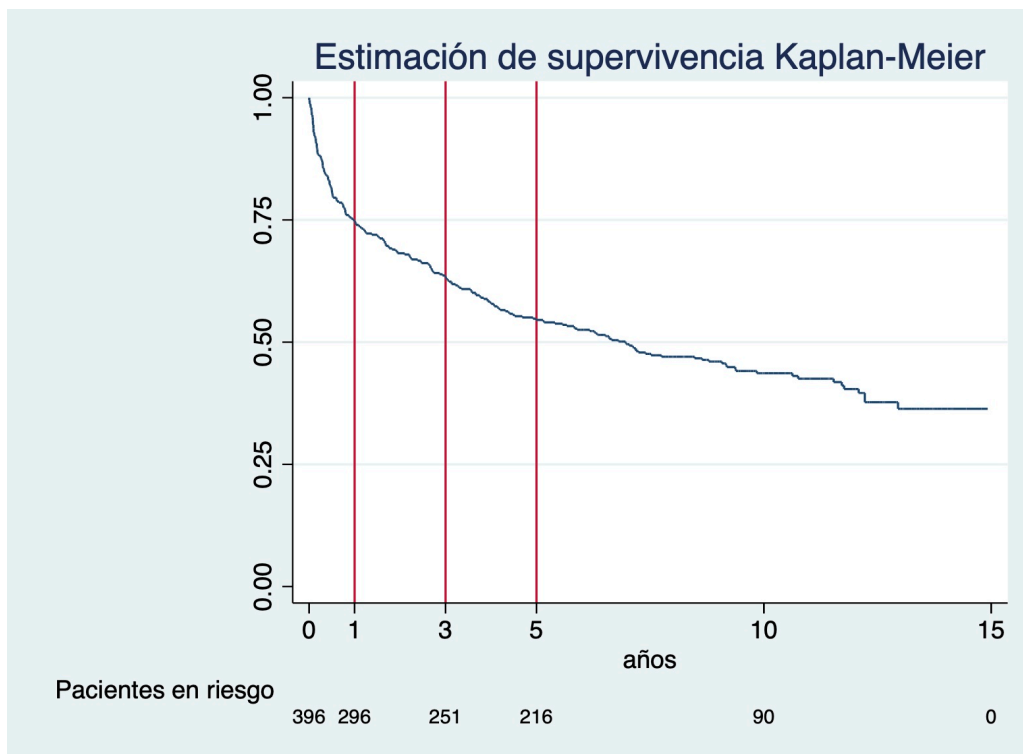


Figura 10: Curva de Supervivencia

Resultados

La supervivencia total del paciente trasplantado en nuestra serie a 1, 3, 5 y 10 años después del trasplante fue del 74,8%, 63,4%, 54,6% y 43,5%, respectivamente (tabla 29).

Intervalo tiempo(meses)	Total de pacientes	Fallecidos	Supervivencia (%)	IC (95%)
0-12	396	100	74,8	70,2-78,7
12-24	296	26	68,2	63,4-72,5
24-36	270	19	63,4	58,4-67,9
36-48	251	21	58,1	53,1-62,8
48-60	230	14	54,6	49,5-59,3
60-72	216	8	52,5	47,5-57,3
72-84	207	11	49,6	44,6-54,4
84-96	178	9	47,0	42,0-51,9
96-108	155	3	46,0	40,1-51,0
108-120	126	6	43,5	38,4-48,5
120-132	90	2	42,5	37,2-47,6

Tabla 29. Supervivencia global

No se observan diferencias significativas entre los pacientes que presentan LRA o no en la supervivencia a largo plazo (Figura 11). Sin embargo, cuando se compara la presencia o no de AKIN mayor de 1 sí que se obtienen diferencias significativas ($p < 0,01$) (Figura 12).

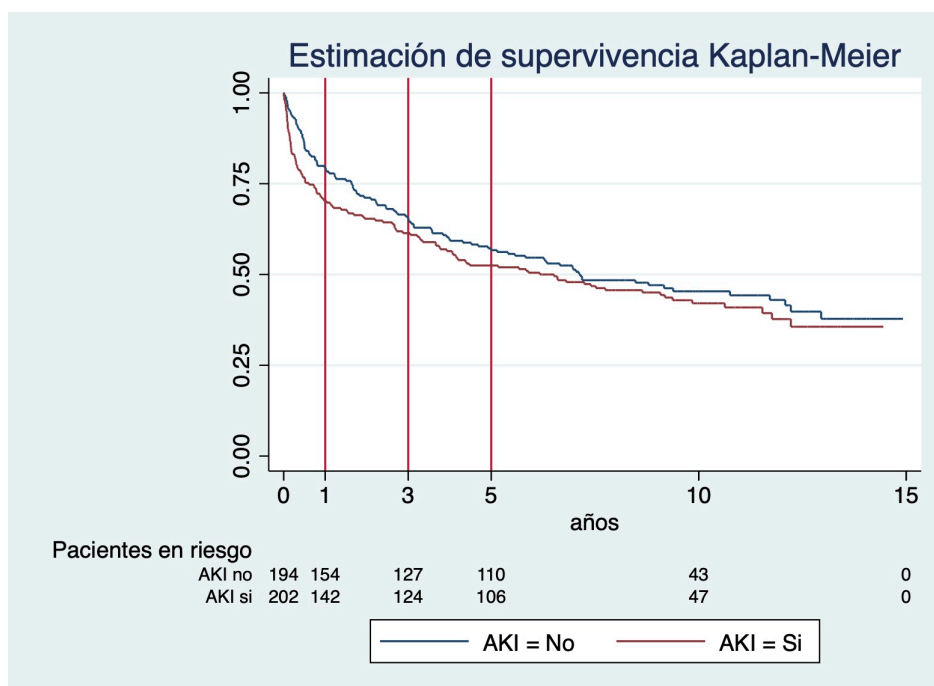


Figura 11: Supervivencia y LRA

Resultados

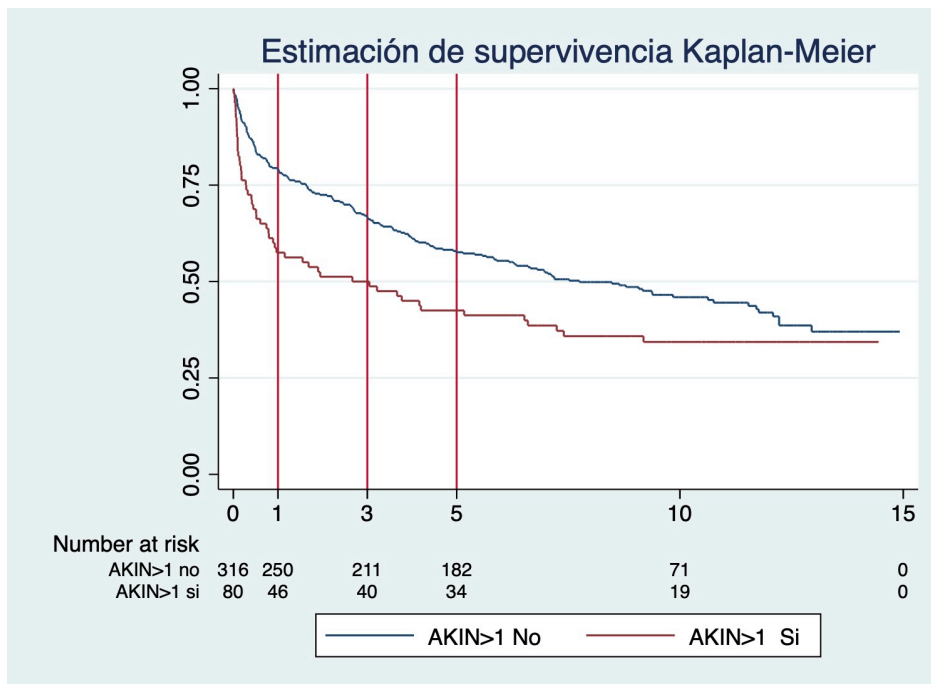


Figura 12: Supervivencia y LRA tipo AKIN>1.

5. DISCUSIÓN

A. RIESGO DE LESIÓN RENAL AGUDA POSTRASPLANTE HEPÁTICO

El riesgo de LRA después de un trasplante de hígado está documentado en numerosos artículos desde hace varias décadas, algunos de ellos relativamente pequeños (147,148). Otros tratan de la incidencia de la misma en los primeros años del trasplante donde la LRA se producía en casi el 95% de los pacientes, definida como un aumento del 50% o más en la creatinina sérica postoperatoria en comparación con los valores previos al trasplante (149).

Desde la introducción del sistema de puntuación MELD para la asignación hepática se ha estimado que la incidencia de LRA tras el trasplante hepático se produce entre un 11-68% de los receptores (78,85-87). Utilizando como criterio un aumento mayor o igual al 50% del valor de creatinina sérica basal se mejora la sensibilidad diagnóstica, con tasas de incidencia que oscilan entre el 48% y el 94% (6,84). Este amplio rango de incidencias publicadas se debe generalmente a las diferentes poblaciones que se estudian y al uso de diferentes definiciones de LRA. La falta de uniformidad y la amplia variación de las definiciones de LRA complica la comparación y la interpretación de los resultados entre estudios.

La incidencia de LRA en nuestro estudio fue del 51.01% (IC 95%: 46.1%- 55.9%) utilizando el criterio correspondiente a las guías AKI-KDIGO donde se incluye además del incremento porcentual del 50% o más (1,5 veces el nivel basal) en menos de 48 horas, un aumento absoluto de la creatinina sérica de 0,3 mg/dl o más, o una reducción del flujo de orina (<0,5 ml/kg/h durante 6 horas). Los estudios que utilizaron como criterio diagnóstico el aumento de la creatinina mayor o igual al 50% del valor de creatinina sérica basal encontraron tasas de incidencia que oscilaban entre el 29,2% y el 64,1% (6,85,150), excepto McCauley et al (149) que en 1990 informó de una incidencia del 94%, probablemente por tratarse de los resultados de los primeros trasplantes y por tanto imposible comparar con los actuales, tanto por el manejo intraoperatorio como el postoperatorio, incluyendo el cambio de inmunosupresión.

En 2020, Thorsten Feldkamp et al (151) publica un estudio donde clasifican la LRA como criterios RIFLE si se produce un aumento del 50% de la creatinina basal por

Discusión

derivarse originalmente de la clasificación RIFLE, mientras que el aumento de 0,3 mg / dl de creatinina sérica como criterios AKIN por derivarse de dicha clasificación. Los pacientes que cumplen criterios AKIN y RIFLE para LRA se incluyen en un grupo separado, así como los que precisan técnicas continuas de reemplazo renal (TCCR). Tras el trasplante, 30 (20,1%) pacientes desarrollaron LRA según los criterios RIFLE y AKIN juntos. El número de pacientes que desarrollaron AKI según los criterios de AKIN sólo fue de 14 (9,4%), mientras que ningún paciente desarrolló AKI según los criterios de RIFLE únicamente. La incidencia de pacientes que desarrollaron LRA y que requirieron TCCR fue del 36,2%, con una incidencia total de LRA del 65,7%, los resultados de este estudio muestran una incidencia de LRA similar a la nuestra.

El grupo de trabajo AKIN propone una clasificación más reciente para LRA, basada en el sistema RIFLE (50), que apoya el hecho de que incluso pequeños cambios en los niveles de creatinina sérica están relacionados con resultados adversos y variaciones en el comienzo de la sustitución renal. En nuestra serie estudiamos los distintos grados de AKIN encontrando una frecuencia de AKIN 1 del 30.8% del total, de AKIN 2 del 13.64% del total y solamente AKIN 3 en el 6.57% del total de pacientes. En el estudio publicado por Karapanagiotou et al (152) determinaron que la incidencia de LRA en los receptores de trasplante hepático mediante el uso de los criterios RIFLE y AKIN era distinta: según RIFLE del 39,4% y de 52,1% con el uso de AKIN y que según los distintos estadios, la frecuencia de AKIN 1 fue del 22,5%, de AKIN 2 del 7% y de AKIN 3 del 22,55%. Podemos decir comparando con nuestro estudio que los estadios iniciales en ambos grupos son parecidos pero no así el estadio 2 ni sobre todo el estadio 3 donde nuestra incidencia es mucho menor que la de su serie. Probablemente sea debido a que los pacientes de dicho estudio presentan un MELD mayor que los de nuestra serie, 21.92 (DE: 5,56) frente a 15 (DE: 6,9), siendo más frecuente la LRA en los pacientes de mayor MELD de forma significativa.

La mayoría de estudios publicados acerca de la incidencia de LRA en el trasplante hepático nos dan valores totales, sin datos del porcentaje de cada estadio según la clasificación, por lo que es difícil comparar nuestros resultados por AKIN. Un estudio retrospectivo reciente que incluye 122 pacientes (177) publica un 42,6% de LRA, donde 22,1% corresponden a AKIN 1, 8,2% a AKIN 2 y 12,3% a AKIN 3 y la mayoría de los casos

Discusión

de LRA precoz del TOH se correspondieron a AKIN 1, de forma similar a lo que ocurre en nuestra serie.

B. FACTORES DE RIESGO DE LESIÓN RENAL AGUDA TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

La LRA postrasplante se debe típicamente a una combinación de factores que incluyen los relacionados con el receptor, con el donante, los eventos quirúrgicos y los factores postoperatorios, incluyendo la inmunosupresión (152). Estudios como el de Hilmi o el de Leithead han demostrado que casi el 50% de los pacientes desarrollaron LRA en el tercer día posoperatorio, siendo el sexo femenino, la puntuación alta de Child-Pugh, la obesidad y la diabetes los factores de riesgo más comunes (80, 104). La esteatohepatitis no alcohólica parece ser la etiología de la enfermedad hepática asociada a LRA más común (156).

Al igual que ocurre en otras enfermedades, la edad de los pacientes es un factor de riesgo de LRA (53), presentando los pacientes con LRA de nuestra serie una edad discretamente mayor que los que no la tienen de forma significativa. En cambio, mientras que en las guías KDIGO (53) el sexo femenino es un factor de riesgo para el desarrollo de LRA en nuestros pacientes la LRA es más frecuente en varones, probablemente porque la prevalencia de enfermedad hepática es mucho mayor en este sexo. Tanto la edad, como el sexo han sido estudiados como factores dependientes del receptor para el desarrollo de LRA postrasplante en otros estudios sin encontrar significación estadística (80,85,100-102).

El IMC es un indicador que evalúa el metabolismo, pudiendo desempeñar un papel importante en la LRA. Los pacientes con un IMC elevado tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico y comorbilidades asociadas, hipertrofia glomerular, hiperplasia mesangial e infección posoperatoria (80). Estos cambios pueden afectar a la función renal. En nuestro estudio, los pacientes con un IMC más alto tenían más probabilidades de desarrollar LRA tras el trasplante, al igual que ocurre en otras series (80, 98-100,177). Sin embargo, el valor predictivo del IMC sigue siendo controvertido (100,178) puesto que el peso y el IMC pueden confundirse por la ascitis y la sobrecarga de líquidos que presentan algunos pacientes con hepatopatía.

Discusión

Los pacientes con una puntuación MELD alta en el momento del trasplante presentan una mayor morbilidad postrasplante, incluida la LRA (153,154,155). De hecho, varios estudios han demostrado una asociación entre la puntuación MELD pretrasplante y la LRA posterior (78, 154). Dado que la creatinina sérica es un determinante importante de la puntuación MELD, la disfunción renal pretrasplante podría influir en su relación con la LRA tras el trasplante. Sin embargo, cuando los componentes de la puntuación MELD se analizan por separado solamente los valores de INR se asociaron con la LRA postrasplante individualmente. Esto sugiere que la gravedad de la enfermedad hepática, como se refleja en la puntuación MELD, está asociada con el desarrollo de LRA tras el trasplante (171). A pesar de los datos publicados en nuestra serie no encontramos diferencias significativas según el MELD entre los pacientes con y sin LRA. Probablemente se deba a que la puntuación de nuestra serie incluye a pacientes que son trasplantados con MELD más bajo que en otras en las que se habla de fracaso renal. Una posible explicación es que en España el número de donaciones es muy importante por lo que cabe la posibilidad de que los pacientes lleguen al trasplante en mejores condiciones y con un MELD menor que en países donde los tiempos de espera en lista son más largos.

En Estados Unidos, la esteatohepatitis no alcohólica es la segunda causa más frecuente de enfermedad hepática en los pacientes en lista de espera y se asocia con una mayor incidencia de ERC en comparación con otras. Este tipo de cirrosis es una indicación creciente de trasplante en los países occidentales y se asocia con un mayor riesgo de LRA postrasplante (80, 156-157). Las etiologías que incluyen mayor número de pacientes en nuestro estudio corresponden a cirrosis de origen etanólico (51,1%), VHC (27,8 %) y hepatocarcinoma (26,5%) y no encontramos entre ellas ninguna causa de enfermedad hepática que implique un mayor riesgo de lesión renal aguda, al igual que ocurre en otros estudios publicados (95-97).

La transfusión de concentrados de hematíes también puede influir en la LRA al inducir un estado proinflamatorio que contribuye a un deterioro de la oxigenación renal, aumentando las concentraciones de hemoglobina libre que es nefrotóxica y de hierro en la circulación (162-163). En nuestros pacientes el uso de hemoderivados totales durante la intervención quirúrgica es mayor en los pacientes que desarrollaron LRA de forma significativa. Kalisvaart et al, encontraron que la necesidad de transfusión de

Discusión

plasma durante la intervención quirúrgica era el mejor predictor de LRA postrasplante (179). Esto puede deberse a que los pacientes a menudo experimentan una pérdida de sangre significativa durante el TOH debido a la coagulopatía y la hipertensión portal. Además la coagulopatía y la fibrinólisis pueden producir un fenómeno de reperfusión, llevando a un deterioro temprano de la función del injerto.

Cualquier evento que resulte en hipoperfusión renal durante la cirugía puede producir una lesión renal aguda (159). La reperfusión después de desclampar la porta, a menudo se sigue de inestabilidad hemodinámica, con la consecuente hipotensión prolongada que da lugar al síndrome postreperfusión y que aumenta el riesgo de LRA (160,161). Estos cambios se traducen en nuestra serie en un aumento de LRA en los pacientes que presentan síndrome postreperfusión intraoperatorio.

Los anticalcineurínicos siguen siendo el pilar fundamental en la inmunosupresión tras el trasplante con una mejora en la supervivencia del injerto hepático (164). Sin embargo, su uso se asocia con múltiples comorbilidades, incluido el desarrollo de nefrotoxicidad con la aparición tanto de LRA, como de ERC tras el uso crónico, posiblemente explicado por vasoconstricción de la arteria renal y desarrollo de microangiopatía (165). Aunque algunos estudios, incluido el metaanálisis de Kong Y et al han demostrado que retrasar el inicio del inhibidor de la calcineurina (ICN) o mantener los niveles en el límite bajo puede estar asociado con menos nefrotoxicidad, preservando y mejorando la función renal de los receptores de trasplante hepático (166,167,168), otros no han mostraron impacto en el desarrollo de la enfermedad renal crónica retrasando el inicio del tratamiento con anticalcineurínicos (170). En nuestro estudio no existen diferencias entre los pacientes que desarrollan LRA según el tipo de inmunosupresión. Probablemente se deba a que han recibido regímenes reducidos o retardados de tratamiento inmunosupresor para prevenir su desarrollo. Han sido múltiples los estudios donde se ha demostrado superioridad de tacrólimus con respecto a ciclosporina confirmándose también en un metaanálisis de 16 ensayos clínicos aleatorizados donde el tacrólimus fue superior cuando se analizó la supervivencia, la pérdida del injerto, el rechazo agudo y el rechazo resistente a esteroides en el primer año. Así mismo la incidencia de enfermedad linfoproliferativa fue similar para los dos grupos, y la diabetes mellitus de novo fue más común en el grupo de tacrólimus (133,134). Ante estos hallazgos, nuestra práctica clínica actual incluye la

Discusión

inmunosupresión con tacrólimus, micofenolato de mofetilo y corticoides como primera elección. Aunque en nuestro estudio el uso de Basiliximab no incluye muchos pacientes en los últimos años, se realiza terapia de inducción con dicho anticuerpo monoclonal junto con micofenolato de mofetilo y esteroides para permitir retrasar el inicio de tacrólimus en los casos con insuficiencia renal previa o en aquellos que presentan LRA previa a la introducción de los anticalcineurínicos. En la actualidad existen pocos ensayos clínicos que comparen los regímenes inmunosupresores contemporáneos que implican estos agentes. El otro anticuerpo monoclonal que se ha utilizado es daclizumab aunque fue retirado del mercado en 2009 por razones comerciales sin identificar problemas clínicos (135,136).

En nuestra serie los pacientes en los que se utiliza Alprostadilo como tratamiento de la disfunción primaria del injerto desarrollan fracaso renal de forma significativamente mayor. Probablemente esta relación se deba a la asociación entre la disfunción precoz del injerto con la LRA más que con el uso del fármaco (171). La disfunción primaria del injerto se asocia con LRA postrasplante que requiere técnicas de reemplazo renal en el primer mes y con enfermedad renal crónica (172). En la actualidad no existe evidencia sobre la administración de prostaglandinas a pacientes trasplantados de hígado y la reducción del riesgo de muerte, la reducción de disfunción primaria del injerto o la disminución de retrasplante hepático (131,132).

De acuerdo con los resultados publicados en estudios previos (6,152), entre ellos el estudio de Karapanagiotou donde los pacientes con LRA también mostraron mayor necesidad de transfusiones, necesidad de apoyo inotrópico, mayor tasa de infecciones, mayor duración de ventilación mecánica y la estancia en UCI, en nuestra serie la aparición de LRA también se asocia con una mayor frecuencia de infecciones o reintervención de forma significativa y de horas de ventilación mecánica, sin poder encontrar relación entre los días de estancia en UCI y la lesión renal. También encontramos una asociación significativa con la LRA y el uso de furosemida, congruente con otros datos publicados (173). Probablemente se deba a que en pacientes que comienzan con oliguria tras optimizar la fluidoterapia se inicia de forma frecuente tratamiento con furosemida.

Discusión

Existen publicaciones acerca de la relación entre las cifras de glucemia elevadas o la variación de las cifras de glucemia y la lesión renal aguda en el trasplante hepático (99) en las que la hiperglucemia durante el día de la cirugía se asoció con LRA postoperatoria y la hiperglucemia por encima de 150 mg/dl fue un factor predictor independiente en el análisis multivariado. Ensayos clínicos previos han demostrado que el control de la glucemia convencional de 180 mg / dl o menos resultó en una mortalidad más baja que el objetivo de control intensivo (174). En el trasplante, también existen varios estudios donde la hiperglucemia puede aumentar la tasa de infección posoperatoria y dificultar la cicatrización de la herida (175, 176). Con nuestros datos no hemos podido demostrar una asociación entre los niveles de glucosa postrasplante y el desarrollo de LRA. Probablemente sean necesarios datos acerca de la variabilidad en el postoperatorio inmediato.

La mayoría de publicaciones que estudian la LRA en el trasplante hepático incluyen en sus variables la bilirrubina pretrasplante además de los valores de MELD. En nuestro estudio tras la recogida de datos encontramos una asociación entre las cifras de bilirrubina al alta de UCI y la LRA de forma significativa. Probablemente el paciente con bilirrubina elevada al alta de UCI es aquel con cierto grado de disfunción primaria del injerto, retraso en la función del injerto, problemas de la vía biliar o de la arteria hepática con el consecuente peor funcionamiento del mismo y el riesgo de LRA secundario.

C. LESIÓN RENAL AGUDA Y FUNCIÓN RENAL AL AÑO DEL TRASPLANTE

La mayoría de los receptores de hígado se recuperan de la LRA aunque hayan precisado de técnicas de reemplazo renal (180). Sin embargo, algunos de ellos desarrollan una enfermedad renal crónica. Existen múltiples estudios donde se analiza la frecuencia de ERC en pacientes trasplantados hepáticos, con variabilidad en sus resultados debido a los diferentes criterios utilizados para la definición de ERC y a las variaciones en la duración del seguimiento, pero sobre todo por las limitaciones inherentes a las fórmulas para el cálculo de la FG dependientes de la creatinina sérica (82, 123, 181,182). La evaluación de la función renal después de un trasplante es muy importante para el seguimiento posterior. El riesgo de ERC o de que esta progrese a ERC

Discusión

terminal, en pacientes receptores de un órgano sólido es alto. Por otro lado, tener ERC les confiere una mayor morbilidad (81). En la actualidad no disponemos de un método preciso para estimar la tasa de filtrado glomerular en los pacientes que han sido sometidos a un trasplante de órgano. El “gold estándar” sería la medición directa mediante el aclaramiento de inulina u otros marcadores pero son caros, laboriosos y de difícil acceso por lo que las últimas guías recomiendan la medición de la TFG mediante la fórmula MDRD por ser la que sobreestima la TFG con menor frecuencia (189). Tampoco está claro si la LRA contribuye al desarrollo posterior de ERC (191).

Se conoce que existen tres etapas del proceso del trasplante que pueden tener un impacto en la función renal postoperatoria a largo plazo: la presencia de insuficiencia renal previa al trasplante en la enfermedad hepática terminal, la lesión renal aguda durante el trasplante y la lesión renal posterior (184,185). El síndrome hepatorenal, la glomerulonefritis relacionada con hepatitis vírica y los episodios de sepsis contribuyen significativamente a un deterioro de la función renal en los candidatos a un trasplante de hígado, con puntuaciones más altas de MELD (158, 184). Otros factores relacionados con el desarrollo de ERC tras el trasplante incluyen la edad, el sexo femenino y antecedentes de HTA y DM (81). La hemorragia durante el trasplante y otras complicaciones postoperatorias como pueden ser las infecciones o los problemas de la vía biliar también tienen un impacto negativo sobre la función. El mayor uso de donantes en asistolia y donantes con criterios extendidos se relaciona con una tasa más alta de LRA postrasplante, aunque aún no se ha demostrado su efecto sobre la lesión renal a largo plazo (186,104). Así mismo el tratamiento inmunosupresor junto con el desarrollo de HTA y DM tras el trasplante también tienen una influencia negativa sobre la función renal a largo plazo (183).

La ERC es aquella disminución de la función renal definida por un filtrado glomerular (FG) o por un aclaramiento de creatinina estimados $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, o por la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses. El daño renal se puede diagnosticar por marcadores analíticos en vez de por biopsia por lo que el diagnóstico puede ser sin conocer la causa de la misma. El principal marcador para el diagnóstico es una excreción urinaria de albúmina o de proteínas elevada. La ERC se divide en 6 estadios según el valor del filtrado glomerular o 3 según la albuminuria (187).

Discusión

En nuestra serie existe, cuando analizamos los valores de creatinina al año del trasplante, una relación significativa con ERC tanto en los pacientes que presentan LRA como en los que presentan LRA tipo AKIN 1 y AKIN 3. No se encuentran diferencias en el grupo de AKIN 2 ni en AKIN mayor de 1. Además, los valores de filtrado glomerular son menores en los pacientes con LRA en cualquier estadio siendo solamente significativa la diferencia cuando se realiza la clasificación según si tienen LRA o no y en el estadio AKIN 1. Ningún valor de FG es menor a 60 ml/min/1,73 m² al año del trasplante. Los pacientes con LRA durante el postoperatorio del trasplante hepático muestran un filtrado glomerular medio al año de 67,8 ml/min por lo que habría que continuar el seguimiento de la función renal de estos pacientes para ver si terminan desarrollando ERC ya que la mayoría de estudios publicados tienen un seguimiento de la función renal durante más tiempo. En el estudio de Kalisvaart en receptores de órganos con criterios extendidos, encuentran que en los primeros 5 años de seguimiento el 35% de los receptores había desarrollado ERC, la mayoría de ellos de forma leve con un FG de 30-59 ml/min/1,73 m² (188). En un estudio publicado por Trinh E. et al el riesgo de desarrollar ERC en estadio 4-5 fue mayor en los pacientes con LRA en comparación con los pacientes sin LRA con una mediana de tiempo para alcanzar la ERC de 6,8 años (192).

Sharma et al. publican un estudio de 221 pacientes trasplantados hepáticos. Definieron ERC postrasplante hepático como FG < 30 ml/min/1.73 m² durante 3 meses o más, inicio de técnicas de reemplazo renal o estar en lista de espera de trasplante renal. Con una media de seguimiento de 2,6 años (rango: 0.01-5.99) encontraron que 31 pacientes desarrollaron ERC con una incidencia acumulada a 5 años del 22%. Al momento del trasplante, el 36% de sus pacientes tenían una FG < 60 ml/min/1.73 m². La tasa de FG pretrasplante fue el único predictor independiente para el desarrollo de ERG tras el trasplante.

El estudio más completo sobre la enfermedad renal crónica tras el trasplante hepático fue el publicado por Ojo et al., donde se define la ERC como una FG < 30 ml/min/1.73 m² (calculada con la fórmula MDRD-4). Encuentran una prevalencia del 16% de ERC a los 5 años tras el trasplante hepático(81). Es posible que si hubiese utilizado la definición actual de enfermedad renal crónica propuesta en las guías KDIGO

Discusión

donde el FG es < 60 ml/min/1.73 m² y se incluye la albuminuria, esta prevalencia hubiese sido mucho más elevada. En 2006 O’Riordan et al. publican un estudio con 230 receptores de TOH, utilizando los criterios KDIGO para el riesgo de ERC encontrando que a los 10 años el 2,26% desarrollaron ERC estadio 5, el 6,11% estadio 4, el 56,77% estadio 3 y el 23,7% estadio 2 (182).

Ari J. Cohen et al. publican un estudio donde concluyen que el FG al año del trasplante es el mejor predictor de la función renal posterior. Dos tercios de los pacientes que desarrollaron ERC en su estudio presentaban una $FG \leq 40$ ml/min/1.73 m² al año del trasplante, mientras que los pacientes con $FG < 60$ al año mantienen una adecuada función renal (190). Probablemente nuestros datos no sean suficientes para decir que los pacientes con lesión renal aguda en el postoperatorio inmediato son aquellos que desarrollan enfermedad renal crónica, pero sí que un seguimiento posterior nos ayude a demostrar que la incidencia de disfunción renal y de ERC aumenta con el tiempo tras el trasplante hepático como se deduce del resto de estudios y que estos pacientes se puedan beneficiar de intervenciones terapéuticas para intentar evitarlo. La LRA puede conducir posiblemente a una lesión renal irreversible, lo que predispone a una enfermedad renal crónica.

D. LESIÓN RENAL AGUDA Y FUNCIÓN HEPÁTICA AL AÑO DEL TRASPLANTE

El trasplante hepático suele mantener una buena función a largo plazo, aunque en estudios donde se han realizado biopsias seriadas en pacientes asintomáticos se han encontrado con frecuencia alteraciones histológicas. Entre las causas de disfunción tardía del injerto se encuentran la recurrencia de la enfermedad hepática primaria, las complicaciones biliares y el rechazo crónico (193). La disfunción precoz del injerto los tiempos de isquemia fría prolongados y el uso de hígados esteatósicos de donantes después de muerte cardíaca pueden contribuir a reducir la supervivencia del injerto y del paciente (194). Existen además factores modificables que influyen en el fracaso del injerto a largo plazo como puede ser la falta de adherencia a la inmunosupresión, la toxicidad de la misma o los efectos secundarios además de la alta variabilidad que existen en la respuesta a la inmunosupresión entre los pacientes (195,196).

Discusión

Aunque el seguimiento postrasplante se realice de forma habitual mediante control analítico con parámetros de función hepática, estos resultados pueden proporcionar información incompleta. A pesar de todo no existe consenso acerca del protocolo de biopsias hepáticas sobre todo en personas asintomáticas, probablemente porque se deba considerar si las posibles anomalías en la histología conllevarían un cambio en el tratamiento.

Dado que solamente disponemos de las cifras de bilirrubina y la actividad de protrombina al año del trasplante para valorar la función hepática, tras comparar nuestros datos encontramos que los pacientes con LRA AKIN 3 presentan de forma significativa unas cifras de bilirrubina al año más elevadas, lo que no ocurre con la actividad de protrombina para ningún estadio de LRA. Evidentemente nos faltan datos para sacar conclusiones acerca de si la lesión renal aguda puede influir en la función futura del injerto y probablemente sería necesario realizar biopsia en los pacientes al año para ello. Tampoco encontramos estudios donde se relacione la pérdida de función del injerto a largo plazo con el fracaso renal agudo en el postoperatorio inmediato del trasplante para poder compararnos.

E. RIESGO DE MORTALIDAD AL AÑO

La mortalidad al año del parece un buen sistema para evaluar los programas de trasplante. Rana et al (197) publican un estudio de mortalidad precoz en el TOH donde observan que existen un alto porcentaje de fallecidos en los primeros días debido sobre todo a problemas de la técnica quirúrgica, fallo del injerto, enfermedad cardiovascular, hemorragia e infecciones. La mayoría de estudios publicados hablan acerca de datos de supervivencia en vez de mortalidad. Baganate et al (198) publican un estudio con 64.977 pacientes sometidos a TOH donde la incidencia de mortalidad a los 90 días y al año fue del 5% y del 10%, respectivamente.

Uno de los estudios más robustos sobre las causas de mortalidad del trasplante hepático fue el llevado a cabo por Watt et al (199) donde se incluyeron 798 pacientes con TOH. De ellos 327 murieron durante los 12,6 años de seguimiento, de los cuales 95 murieron entre 1 y 5 años después del trasplante. La probabilidad de muerte tras el trasplante hepático presentó un patrón trimodal, con mayor riesgo durante los primeros

Discusión

6 meses postrasplante, disminuyendo y manteniéndose estable durante los 8 años posteriores al TOH y aumentando a partir de entonces. Dos tercios de todas las muertes ocurren después del primer año. Una observación que puntualiza dicho estudio es el aumento de las muertes relacionadas con la lesión renal cuando se realiza un seguimiento prolongado, siendo probablemente una de las principales causas con un punto de inflexión en el sexto año postoperatorio. Para ellos estos datos son difíciles de analizar por la variabilidad en la definición de insuficiencia renal y de que el riesgo de muerte por cualquier causa se ve afectado sustancialmente por la insuficiencia renal.

Muchos estudios han demostrado que la LRA se asocia con un aumento de la mortalidad temprana a los 30 días (120, 122, 150, 173, 203, 204). En cambio otros como el de Trinh et al encuentran que la LRA se asoció con la mortalidad a largo plazo de los pacientes con una mediana de seguimiento de 6 años (192).

Según Charton et al (200), la insuficiencia renal es el predictor más fuerte de mortalidad tardía posterior al TOH. Los pacientes que experimentan disfunción temprana del aloinjerto y LRA tienen un mayor riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes con insuficiencia renal crónica (173).

Thongprayoon et al (201) documentan unas tasas de mortalidad estimada al año en pacientes con LRA tras el TOH del 31,1% asociándose a una mortalidad significativamente mayor, sobre todo en aquellos que requirieron técnicas de depuración renal.

La mortalidad global al año es del 25,3 % con un intervalo de confianza del 95% de 21,2% a 29,8%, datos similares a los publicados (201). Esta mortalidad es mayor de forma significativa en los pacientes con LRA con un estadio de AKIN mayor de 1, tanto bruta como ajustada por factores de confusión. Nuestros resultados indican la importancia de la progresión del estadio sobre la mortalidad, asociándose los estadios más graves con un aumento de la mortalidad en los pacientes trasplantados (202).

F. SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO

La mejoría en el manejo del paciente trasplantado hepático y de la técnica quirúrgica han mejorado de forma progresiva las tasas de supervivencia. Actualmente

Discusión

las tasas de supervivencia generales a varía del 79,5% al 84,6% durante el primer año y del 65% al 79,1% a los 5 años después del trasplante (199, 205).

Cualquier grado de disfunción renal tras el trasplante hepático presagia una disminución de la supervivencia y se asocia a otras complicaciones como puede ser el rechazo agudo, la infección, estancias más prolongadas y aumento tanto de la mortalidad como en los costes (153).

En nuestro estudio el 50% de los pacientes sobreviven 2288 días (6,26 años) (355 a 3557) con una media de supervivencia de 2161 días (IC 95% 1995-2327). La supervivencia total del paciente trasplantado en nuestra serie a 1, 3, 5 y 10 años después del trasplante fue del 74,8%, 63,4%, 54,6% y 43,5% respectivamente, siendo los pacientes con un AKIN mayor de 1 aquellos con una supervivencia significativamente menor a largo plazo. Estos datos son congruentes con el estudio de Trinh et al (192) donde la supervivencia a largo plazo de los pacientes fue significativamente peor en los pacientes con LRA en comparación con los pacientes sin LRA y donde el estadio AKIN 3 presentó una peor supervivencia, mientras que los estadios 1 y 2 no fueron estadísticamente diferentes. En este estudio, la edad y la función renal previa fueron los únicos factores, además de la LRA, que se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad. En el estudio de Watt (199) la supervivencia global del paciente a 1, 3, 5 y 10 años después del trasplante fue del 87,0%, 78,6%, 74,9% y 59,4%, respectivamente.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Una de las principales limitaciones del estudio es incluir pacientes de un periodo tan largo de tiempo, lo que puede representar cambios en el manejo tanto a nivel quirúrgico como médico. Aunque en esencia el tratamiento inmunosupresor y el manejo clínico se ha mantenido prácticamente inalterado sí que pueden existir ciertos cambios.

- No se puede descartar que no se hayan tenido en cuenta variables y factores de confusión que aún siendo importantes no se hayan incluido en este estudio y puedan afectar al impacto de LRA sobre la mortalidad a largo plazo.

- Otra limitación importante son los pacientes procedentes de otra comunidad autónoma en los que no se ha podido completar el seguimiento de forma correcta. Estos pacientes, en los cuales no era posible conocer los datos de función renal y hepática al año, han sido excluido del análisis.

- Este trabajo ha sido realizado en un solo centro, que aunque presenta una amplia experiencia en trasplante hepático puede dificultar la extrapolación de los datos a otros centros o áreas. Por ese motivo se han construido los intervalos de confianza al 95% permitiendo estimar resultados con mayor seguridad.

- Por último, el objetivo final incluye la mortalidad por cualquier causa al no poder separar correctamente aquellas causas producidas por problemas del injerto a las debidas al envejecimiento natural dado el largo seguimiento y en algunos casos por carecer de información de la misma.

Pese a la existencia de estas limitaciones creemos que no llegan a invalidar los resultados de este trabajo.

7. CONCLUSIONES

1. La incidencia de lesión renal aguda en pacientes sometidos a trasplante hepático fue del 51.01%, correspondiendo la mayoría al estadio AKIN 1.

2. En nuestra serie encontramos múltiples factores de riesgo de LRA: sexo masculino, IMC, antecedentes de HTA, uso de hemoderivados en el periodo intraoperatorio y durante la estancia en UCI, síndrome postreperusión, horas de ventilación mecánica, infecciones postquirúrgicas, disfunción primaria del injerto y reintervención quirúrgica. No existe ninguna causa de trasplante que implique un mayor riesgo de LRA.

3. La creatinina al año y el MDRD, aunque son significativamente peores en los pacientes que tuvieron LRA, carecen de importancia clínica y será necesario un seguimiento a más largo plazo para obtener conclusiones.

4. El aumento de bilirrubina al año a pesar de ser significativamente mayor en los pacientes con LRA no parece determinante para la práctica clínica.

5. La LRA no conlleva un mayor riesgo de mortalidad al año. Tener AKIN 2 o más comporta un riesgo más elevado de mortalidad al año (RR 1,83) por lo que la presencia de LRA no es lo suficientemente discriminatoria si no presentan una gravedad mayor de AKIN 1.

6. Los pacientes con AKIN mayor de 1 presentan una menor supervivencia a largo plazo.

Anexo

ANEXO 1

Variable	Total	Vivos	Éxitus	p
Peso	75 (68-85)	75 (68-85)	75 (67-85)	0,79
Talla	170 (165-175)	170 (165-175)	170 (162-174)	0,09
Diálisis PreQx	3	3	0	.
Diálisis Qx	12	10	2	0,48
Contraste	41	22	19	0,002
Dopamina	337	251	86	0,99
Furosemida	193	136	57	0,07
Sexo (Mujer)	91	64	27	0,3
Cirrosis etanólica	204	163	41	0,01
VHC	110	73	37	0,02
VHB	29	24	5	0,29
Hepatocarcinoma	105	30	75	0,4
Otros tumores	7	4	3	0,3
CBP	15	12	3	0,62
Metástasis	7	6	1	0,5
Insuf. Hepática	18	12	6	0,44
Otras hepatopatías	51	37	14	0,73
Serología negativa	172	138	34	0,07
Serología VHC	104	69	35	0,009
Serología VHB	37	31	6	0,22
Serología CMV	27	22	5	0,46
Serología VEB	8	8	0	.
Serología VIH	4	3	1	1
Child A	49	35	14	0,78
Child B	126	96	30	0,52
Child C	97	71	26	0,82
MELD	11,71 (7,92-16,26)	11,38 (7,59-16,12)	12,38 (9,02-16,32)	0,13
Alergias	52	39	13	0,94
Antec. Alcoholismo	196	153	43	0,08
Antec. Tabaquismo	179	135	44	0,67
Antec. DM	98	66	32	0,06
Antec. HTA	101	72	29	0,32
Antec. DLP	22	16	6	0,85
Codigo cero	18	11	7	0,21
Patologías previas	274	201	73	0,57
ERC	35	26	9	0,98
Antec. Cardiopatía	29	18	11	0,13
Antec. Encefalopatía	146	110	36	0,64
Antec. Varices	181	135	46	0,83
Antec. HDA	101	73	28	0,62
Antec. Ascitis	187	142	45	0,41
Kehr	70	51	19	0,7
Bilis Kehr	66	49	17	0,93
Complicaciones Qx	43	25	18	0,01
Sd Postreperusión	32	25	7	0,47

Anexo

Variable	Total	Vivos	Éxito	p
Plaquetas UCI	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0,01
Horas VM	20 (12-32)	19 (12-30)	24 (12-46)	0,015
Ciclosporina	84	58	26	0,22
Tacrólimus	317	243	74	0,03
Micofenolato	98	65	33	0,03
Basiliximab	7	5	2	0,84
Toxicidad inmuno	20	15	5	0,99
Alprostadil	65	42	23	0,07
Bolos corticoides	9	4	5	0,05
Biopsia hepática	15	6	9	0,003
Eco abdominal	272	204	68	0,8
Eco arteria normal	241	183	58	0,43
Eco vena normal	253	190	63	0,64
Eco líquido libre	110	80	30	0,49
Disfunción primaria	64	41	23	0,04
Fallo primario	9	3	6	0,01
Rechazo	8	1	7	0,004
Trombosis arteria	12	7	5	0,18
Estenosis arteria	1	1	0	.
Trombosis porta	3	3	0	.
Trombosis cava	1	1	0	.
Ostrucc. biliar	1	1	0	.
Fístula biliar	6	3	3	0,18
Otras complicaciones	5	4	1	0,78
Coma	7	3	4	0,07
Convulsiones	1	1	0	.
Focalidad neurológica	5	2	3	0,1
Mielinólisis	2	1	1	0,44
Otras compl NRL	13	8	5	0,28
HTA	171	135	36	0,14
Insuf. respiratoria	54	38	16	0,41
Derrame pleural	79	52	27	0,04
Atelectasia	38	23	15	0,034
SD. hepatorenal	5	4	1	0,26
Insuficiencia renal	101	66	35	0,007
Hemodiálisis/HF	30	15	15	0,002
Peritonitis	6	2	4	0,04
HDA	11	5	6	0,03
Otras compl. diges	3	2	1	0,75
Sepsis	24	10	14	0,0001
Neumonía	7	3	4	0,07
Infección herida	5	3	2	0,45
Absceso intraabdominal	7	2	5	0,02
Otras infecciones	11	5	6	0,03
Sangrado PostQx	20	12	8	0,13
Reintervención Qx	26	16	10	0,1
Retrasplante TOH	11	4	7	0,01
Na PreTOH	136,24 (11,26)	136,5 (12,47)	135,33 (5,32)	0,57
Urea PreTOH	40,19 (29,23)	40,25 (31,46)	40 (20,33)	0,96
Creatinina PreTOH	1,26 (4,54)	1,04 (0,71)	1,93 (8,91)	0,09

Anexo

Variable	Total	Vivos	Éxito	p
Creatinina max	1,49 (0,90)	1,40 (0,80)	1,75 (1,11)	0,001
Incremento Cr	1,60 (1,52)	1,53 (1,60)	1,82 (1,22)	0,19
Glucosa PreTOH	130,9 (70,39)	125,74 (64,92)	148,16 (84,81)	0,075
Bilirrubina PreTOH	4,48 (8,04)	4,22 (7,66)	5,20 (9,00)	0,31
Albúmina PreTOH	3,49 (0,64)	3,52 (0,64)	3,39 (0,67)	0,57
AP PreTOH	58,39 (18,37)	58,46 (17,86)	58,15 (20,23)	0,93
INR PreTOH	1,59 (1,84)	1,62 (2,09)	1,51 (0,69)	0,62
Plaquetas PreTOH	107,33 (87,79)	103,16(74,36)	122 (124,16)	0,25
Hto PreTOH	34,18 (6,27)	34,59 (6,27)	32,79 (6,11)	0,12
Hb PreTOH	12,3 (7,01)	12,61 (7,87)	11,23 (2,24)	0,07
pO2 PreTOH	160,33 (105,94)	159,22 (117,39)	163,67 (81,13)	0,16
Na PostTOH	142,21 (4,08)	142,32 (3,87)	141,89 (4,66)	0,37
Urea PostTOH	37,8 (17,66)	36,71 (17,04)	41,15 (19,14)	0,04
Creat PostTOH	1,03 (1,16)	0,98 (0,71)	1,18 (1,93)	0,15
Glu PostTOH	173,02 (50,81)	171,26 (53,04)	178,20 (43,49)	0,27
Hto PostTOH	28,77 (4,24)	28,69 (4,21)	29,02 (4,33)	0,52
Hb PostTOH	11,17 (10,75)	11,24 (11,03)	10,95 (9,96)	0,82
pO2 PostTOH	174,21 (69,09)	176,63 (70,56)	166,76 (64,17)	0,24
Urea alta UCI	75,79 (42)	73,59 (37,87)	82,32 (52,12)	0,1
Cr alta UCI	1,08 (0,85)	1,0 (0,78)	1,31 (0,99)	0,002
Bilirrub alta UCI	3,34 (5,21)	2,69 (2,79)	5,21 (8,85)	0,0001
FA alta UCI	149,39 (144,78)	135,78 (129,32)	189,36 (177,78)	0,005
Albúmina alta UCI	3,23 (1,75)	3,26 (1,69)	3,15 (1,92)	0,65
AP alta UCI	76,13 (16,42)	77,05 (14,2)	73,39 (21,62)	0,08
INR alta UCI	1,3 (0,7)	1,24 (0,57)	1,47 (0,97)	0,007
Plaquetas alta UCI	77,14 (54,1)	77,35 (55,21)	76,48 (50,93)	0,9
Hto alta UCI	31,57 (4,99)	31,9 (4,84)	30,56 (5,32)	0,03
Hb alta UCI	11,5 (8,71)	11,86 (9,99)	10,41 (1,51)	0,18
pO2 alta UCI	100,83 (34,92)	101,3 (36,56)	99,58 (30,54)	0,79
Edad donante	58,19 (16,87)	57,62 (17,04)	59,79 (16,35)	0,28
Sexo donante	190	139	51	0,68
Tiempo isquemia	4,71 (2,48)	4,71 (2,43)	4,69 (2,62)	0,93
Cualquier complic.	117	75	42	0,002
AKIN1	122	96	26	0,203
AKIN2	54	33	21	0,017
AKIN3	26	13	13	0,005
AKI	202	142	60	0,05
AKIN23	80	46	34	0
Hiperoxigenación	189	150	39	0,08
Edad receptor	54,85 (10,01)	54,4 (9,79)	56,13 (10,6)	0,14
CH Qx	5 (3-8)	5 (3-8)	6 (4-10)	0,02
Plasma Qx	5 (2-9)	5 (2-9)	5 (3-10)	0,11
Plaquetas Qx	2 (0-10)	2 (0-10)	2 (0-10)	0,42
CH UCI	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-4)	0,002
Plasma UCI	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-4)	0,06
Hemoderivados Qx	18,39 (14,07)	17,73 (13,56)	20,3 (15,35)	0,13
Hemoderiv UCI	5,33 (12,93)	3,92 (7,79)	9,66 (21,7)	0,0003
Tiempo espera	270,81 (517,74)	267,86 (397,56)	278,89 (758,42)	0,87
TAD diastólica	65,04 (13,69)	65,94 (13,4)	62,46 (14,26)	0,049
TA sistólica	139,9 (67,5)	137,5 (27,19)	146,77 (124,78)	0,29

Anexo

Variable	Total	Vivos	Éxitus	p
TAM	89,99 (25,62)	89,79 (15,92)	90,56 (42,74)	0,82
IMC	27,02 (4,56)	26,84 (4,39)	27,53 (5,00)	0,19
Estancia	7,26 (21,04)	5,61 (9,83)	12,05 (37,76)	0,008

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Herrero, J. I., Pardo, F., Quiroga, J., & Rotellar, F. (2006). Trasplante hepático. *Scielo*, 29, 93–104.
2. Monge, E., Fernández-Quero, L., & Navia, J. (2002). Complicaciones médicas postoperatorias precoces del trasplante hepático ortotópico en adultos (I). *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 49(1), 529–540.
3. Tolpin DA, Collard CD, Lee VV, et al: Subclinical changes in serum creatinine and mortality after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143:682–688.e1
4. Engoren, M., Habib, R. H., Arslanian-Engoren, C., Kheterpal, S., & Schwann, T. A. (2014). The effect of acute kidney injury and discharge creatinine level on mortality following cardiac surgery. *Critical Care Medicine*, 42(9), 2069–2074.
5. Roberto Camargo Narciso et al. Impact of acute kidney injury exposure period among liver transplantation patients. *BMC Nephrology* 2013; 14:43.
6. Cabezuelo JB, Ramirez P, Rios A, Acosta F, Torres D Sansano T, et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int* 2006;69: 1073-1080.
7. Cabezuelo JB, Ramirez P, Acosta F, Sanchez Bueno F, Robles R, Pons JA, et al. Prognostic Factors of Early Acute Renal Failure in Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2002;34: 254-255.
8. V.Barrio. Necesidad y utilidad del empleo de criterios estandarizados para el diagnóstico de la disfunción renal aguda en pacientes críticos. *Med. Intensiva* 2012;36(4): 247-249.
9. Kellum, J. a, Lameire, N., Aspelin, P., Barsoum, R. S., Burdmann, E. a, Goldstein, S. L., ... Uchino, S. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*, 2(1), 1–138. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.7>
10. Jung JW, Hwang S, Namgoong JM, Yoon SY, Park CS, Park YH et al. Incidence and Management of Postoperative Abdominal Bleeding After Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44: 765-768.

Bibliografía

11. Parrilla P, Ramírez P, Bueno F, Robles R, Rodríguez JM, Luján J et al. Complicaciones de la cirugía del trasplante hepático. *Cir Esp* 2001; 69: 259-96.
12. Monge E, Fernández-Quero L, Navia J. Complicaciones quirúrgicas postoperatorias precoces del trasplante hepático ortotópico en adultos (II). *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2003; 50: 23-31.
13. Frongillo F, Lirosi MC, Nure E, Inchingolo R, Bianco G, Silvestrini N et al. Diagnosis and Management of Hepatic Artery Complications After Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2015; 47: 2150-2155.
14. Pérez-Saborido B, Pacheco-Sánchez D, Barrera-Rebollo A, Asensio-Díaz E, Pinto-Fuentes P, Sarmentero-Prieto JC. Incidence, Management and Results of Vascular Complications After Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43: 749-750.
15. Chen J, Weinstein J, Black S, Spain J, Brady PS, Dowell JD. Surgical and endovascular treatment of hepatic arterial complications following liver transplant. *Clin Transplant* 2014; 28: 1305-1312.
16. Settmacher U, Nüssler NC, Glanemann M, Haase R, Heise M, Bechstein WO et al. *Clin Transplant* 2000; 14: 235-241.
17. Torrás J, Lladó L, Figeras J, Ramos E, Lama C, Rafecas A et al. Biliary tract complications after liver transplantation: Type, Management and outcome. *Transplant Proc* 1999; 31: 2406.
18. Turrión VS, Alvira LG, Jiménez M, Lucena L, Nuño J, Vicente E et al. Management of the biliary complications associated with liver transplantation: 13 years of experience. *Transplant Proc* 1999; 31: 2392-2393.
19. Krawczyk M, Nyckowski P, Zieniewick K, Pawlak J, Michalowick B, Malkowski P et al. Biliary complications following liver transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32: 1429-1431.
20. Hernández Q, Ramirez P, Munitiz V, Piñero R, Sánchez-Bueno F, Rodríguez Jm et al. Incidence and management of biliary tract complications following 300 consecutive orthotopic liver transplants. *Transplant Proc* 1999; 31: 2407-2408.
21. Duailibi DF, Ribeiro MAF. Biliary complications following deceased and living donor liver transplantation: A review. *Transplant Proc* 2010; 42: 517-520.

Bibliografia

22. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *Am J Transplant* 2013; 13: 253-265.
23. Feltracco P, Carollo C, Barbieri S, Pettenuzzo T, Ori C. Early respiratory complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (48): 9271-9281.
24. Aydin C, Otan E, Akbulut S, Karakas S, Kayaalp C, Karagul S et al. Postoperative pulmonary complications after liver transplantation: assessment of risk factors for mortality. *Transplant Proc* 2015; 47: 1488-1494.
25. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Honore I, Guignard B, Vibert E et al. Pulmonary complications after elective liver transplantation- Incidence, risk factors and outcome. *Transplantation* 2012; 94: 532-538.
26. Martínez-Saldivar B, Prieto J, Berenguer M, de la Mata M, Pons JA, Serrano T et al. Control of blood pressure in liver transplant recipients. *Transplantation* 2012; 93: 1031-1037.
27. Najeed S.A, Saghir S, Hein B, Neff G, Shaheen M, Ijaz H et al. Management of hypertension in liver transplant patients: *Int J Cardiol* 2011; 152: 4-6.
28. Hryniewiecka E, Zegarska J, Paczek L. Arterial Hypertension in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2011; 43: 3029-3034.
29. Colombari RC, de Ataíde EC, Udo EY, Falcao ALE, Martins LC, Boin IFSF. Neurological complications prevalence and long-term survival after liver transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45: 1126-1129.
30. Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, Sheiner P, Schwartz ME, Miller CM. CNS complications in liver transplant recipients- incidence, timing and long-term follow-up. *Clin Transplant* 2000; 14: 1-7.
31. Bronster DJ, Emre S, Mor E, Scheiner P, Miller CM, Schwartz ME. Neurologic complications of orthotopic liver transplantation. *Mt Sinai J Med* 1994; 6: 63-69.
32. Campagna F, Biancardi A, Cillo U, Gatta A, Amodio P. Neurocognitive-neurological complications of liver transplantation: a review. *Metab Brain Dis* 2010; 25: 115-124.

Bibliográfia

33. Singh N, Yu VL, Gayowsky T. Central nervous system lesions in adult liver transplant recipients: clinical review with implications for management. *Medicine* 1994; 73: 110-118.
34. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 125-137.
35. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl* 2010; 16: 943-949.
36. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation- a multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55: 807-813.
37. Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, Painter D, Nakasuji M, Crawford M et al. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: experience of an Australian single liver transplantation center. *Transplant Proc* 2002; 34: 1231-1235.
38. Au KP, Chan SC, Chok KSH, Sharr WW, Dai WC, Sin SL et al. Clinical factors affecting rejection rates in liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 367-373.
39. Wang YC, Wu TJ, Wu TH, Lee CF, Chou HS, Chan KM et al. The risk factors to predict acute rejection in liver transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44: 526-528.
40. Moreno R, Berenguer M. Post-liver transplantation medical complications. *Annals of Hepatology* 2006; 5 (2): 77-85.
41. Kim SI. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (20): 6211-6220.
42. Patel G, Huprikar S. Infectious Complications after orthotopic liver transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 111-124.
43. Sganga G, Bianco G, Frongillo G, Lirosi MC, Nure E, Agnes S. Fungal infections after liver transplantation: incidence and outcome. *Transplant Proc* 2014; 46<. 2314-2318.
44. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J: Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery.

Bibliografía

- JAMA 1998, 104:343-348.
45. de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F: Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluation by SOFA score. *Intensive Care Med* 2000, 26:915-921.
 46. Bellomo R, Ronco C, Kerllum J, Metha R, Palevsky P. ADQI workgroup. Acute renal failure: Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Med* 2004; 8: 204-212.
 47. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008; 73: 538-546.
 48. Barrio V. Necesidad y utilidad del empleo de criterios estandarizados para el diagnóstico de la disfunción renal aguda en pacientes críticos. *Med Intensiva* 2012; 36(4): 247-249.
 49. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, Bonello M, de Cal M, Corradi V et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problema with the RIFLE criteria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 418-425.
 50. Metha RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
 51. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3365-3370.
 52. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. ANZICS Database Management committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1569-1574.
 53. Kydne Disease: Improving global outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter Suppl* 2012; 2: 1-138 (http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf)

Bibliografía

54. Harel Z, Chan CT. Predicting and preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 624-628.
55. Reddy VG. Prevention of postoperative acute renal failure. *J Postgrad Med* 2002; 48: 64-70.
56. Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med* 2008; 36: S166-171.
57. Payen D, de Pont AC, Sakr Y et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008; 12: R74.
58. Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003; 37: 233-243.
59. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 269-278.
60. Eckardt KU. Renal failure in liver disease. *Intensive Care Med* 1999; 25: 5-14.
61. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, Bataller R, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941-948.
62. Cárdenas A, Gines P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A, Ortega R, Calahorra B, De Las Heras D, Bosch J, Arroyo V, Rodes J. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001; 34: 671-676.
63. Epstein M. Liver disease. In: Massry SG, Glasscock RJ. *Textbook of nephrology*. Baltimore: Williams and Willkins, 1995: 1105-1107.
64. Epstein M. Functional renal abnormalities in cirrhosis: pathophysiology and management. In: Zakim D and Boyer TD. *Hepatology: A textbook of liver disease*. Philadelphia: Saunders, 1990: 439-452.
65. Arroyo V, Cardenas A, Campistol JM, Gines P. Acute renal failure in liver disease. In: Davison A, Stewart CJ, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG. *Oxford textbook of clinical hepatology*. London: Oxford Press, 2005: 1564-1579.
66. Bomzon A, Blendis LM. The nitric oxide hypothesis and the hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 1343-1350.

Bibliográfia

67. Ellis A, Wendon J. Circulatory, respiratory, cerebral, and renal derangements in acute liver failure: pathophysiology and management. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 379-388.
68. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87: 9-15.
69. Cárdenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 460-467.
70. Mandal AK, Lansing M, Fahmy A. Acute tubular necrosis in hepatorenal syndrome: an electron microscopy study. *Am J Kidney Dis* 1982; 2: 363-374.
71. Navasa M, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int* 2004; 24: 277-280.
72. Guarner C, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Gastroenterologist* 1995; 3: 311-328.
73. Betrosian AP, Agarwal B, Douzinas EE. Acute renal dysfunction in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2007; 13(42): 5552-5559.
74. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laf G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Scholmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23: 164-176.
75. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35: 1179-1185.
76. Lafayette RA, Paré G, Schmid CH, King AJ, Rohrer RJ, Nasraway SA. Pretransplant renal dysfunction predicts poorer outcome in liver transplantation. *Clin Nephrol* 1997; 48: 159-164.
77. Lima EQ, Zanetta DM, Castro I, Massarollo PC, Mies S, Machado MM, Yu L. Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation. *Ren Fail* 2003; 25: 553-560.
78. O'Riordan A, Wong V, McQuillan R, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7:168-76.

Bibliográfia

79. Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, Melton LB, Hays S, Levy MF, et al. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transpl.* 2009;15:475-83.
80. Hilmi IA, Damian D, Al-Khafaji A, Planinsic R, Boucek C, Sakai T, et al. Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes. *Br J Anaesth.* 2015;114:919-26.
81. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *The New England journal of medicine.* 2003;349:931-40.
82. Allen AM, Kim WR, Therneau TM, Larson JJ, Heimbach JK, Rule AD. Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation - A time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. *J Hepatol.* 2014;61:286-92.
83. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron PA, Moore FA, et al. Cost and Mortality Associated With Postoperative Acute Kidney Injury. *Annals of surgery* 2014.
84. Jerry McCauley DHVT, Thomas E. Starzl, Jules B. Puschett. Acute and Chronic Renal Failure in Liver Transplantation. *Nephron* 1990;55:121–8.
85. Lebron Gallardo M, Herrera Gutierrez ME, Seller Perez G, Curiel Balsera E, Fernandez Ortega JF, Quesada Garcia G. Risk factors for renal dysfunction in the postoperative course of liver transplant. *Liver Transpl* 2004;10:1379-85.
86. Chen J, Singhapricha T, Hu K-Q, Hong JC, Steadman RH, Busuttil RW, et al. Postliver transplant acute renal injury and failure by the RIFLE criteria in patients with normal pretransplant serum creatinine concentrations: a matched study. *Transplantation* 2011;91:348-53.
87. Sang BH, Bang JY, Song JG, Hwang GS. Hypoalbuminemia Within Two Postoperative Days Is an Independent Risk Factor for Acute Kidney Injury Following Living Donor Liver Transplantation: A Propensity Score Analysis of 998 Consecutive Patients. *Crit Care Med* 2015;43:2552-61.
88. Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, Patton H, Kamath PS, Fallon MB, et al. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology* 2013;145:1280-8 e1

Bibliográfia

89. Utsumi M, Umeda Y, Sadamori H, Nagasaka T, Takaki A, Matsuda H, et al. Risk factors for acute renal injury in living donor liver transplantation: evaluation of the RIFLE criteria. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2013;26:842-52.
90. Romano TG, Schmidtbauer I, Silva FMDQ, Pompilio CE, D'Albuquerque LAC, Macedo E. Role of MELD score and serum creatinine as prognostic tools for the development of acute kidney injury after liver transplantation. *PloS one* 2013;8:e64089.
91. Leithead JA, Armstrong MJ, Corbett C, Andrew M, Kothari C, Gunson BK, et al. Hepatic ischemia reperfusion injury is associated with acute kidney injury following donation after brain death liver transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2013;26:1116-25.
92. Kundakci a, Pirat a, Komurcu O, Torgay a, Karakayalı H, Arslan G, et al. Rife criteria for acute kidney dysfunction following liver transplantation: incidence and risk factors. *Transplantation proceedings* 2010;42:4171-4.
93. Tinti F, Umbro I, Mecule A, Rossi M, Merli M, Nofroni I, et al. RIFLE criteria and hepatic function in the assessment of acute renal failure in liver transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:1233-6.
94. Schlegel A, Linecker M, Kron P, Gyori G, De Oliveira ML, Mullhaupt B, et al. Risk Assessment in High- and Low-MELD Liver Transplantation. *Am J Transplant* 2017;17(4):1050-1063.
95. Contreras G, Garces G, Quartin AA et al. An epidemiologic study of early renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 228-233.
96. Xu X, Ling Q, Wei Q et al. An effective model for predicting acute kidney injury after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 259-263.
97. Kim JM, Jo YY, Na SW et al. The predictors for continuous renal replacement therapy in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2014; 46: 184-191.
98. Sang BH, Bang JY, Song JG, Hwang GS. Hypoalbuminemia Within Two Postoperative Days Is an Independent Risk Factor for Acute Kidney Injury

Bibliográfia

- Following Living Donor Liver Transplantation: A Propensity Score Analysis of 998 Consecutive Patients. *Crit Care Med* 2015;43:2552-61.
99. Park MH, Shim HS, Kim WH, Kim HJ, Kim DJ, Lee SH, et al. Clinical Risk Scoring Models for Prediction of Acute Kidney Injury after Living Donor Liver Transplantation: A Retrospective Observational Study. *PloS one* 2015;10:e0136230.
100. Iglesias et al. Risk factors for acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: the impact of changes in renal function while patients await transplantation. *BMC Nephrology* 2010; 11:30.
101. Weber ML, Ibrahim HN and Lake JR. Renal dysfunction in liver transplant recipients: evaluation of the critical issues. *Liver Transplant* 2012; 18: 1290-1301.
102. Caragata R, Wyssusek KH, Kruger P. Acute kidney injury following liver transplantation: a systematic review of published predictive models. *Anaesth Intensive Care* 2016; 44:2.
103. Kalisvaart M, de Haan JE, Hesselink DA, Polak WG, Hansen BE, JN IJ, et al. The postreperfusion syndrome is associated with acute kidney injury following donation after brain death liver transplantation. *Transplant Int* 2017; 30(7):660-669.
104. Leithead JA, Rajoriya N, Gunson BK, Muiesan P, Ferguson JW. The evolving use of higher risk grafts is associated with an increased incidence of acute kidney injury after liver transplantation. *J Hepatol* 2014;60:1180-6.
105. Wadei HM, Lee DD, Croome KP, Mai ML, Golan E, Brotman R, et al. Early Allograft Dysfunction After Liver Transplantation Is Associated With Short- and Long-Term Kidney Function Impairment. *Am J Transplant* 2016;16:850-9.
106. Goren O, Matot I. Update on perioperative acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2016;22:370-8.
107. Smoter P, Nyckowski P, Grat M, Patkowski W, Zieniewicz K, Wronka K, et al. Risk factors of acute renal failure after orthotopic liver transplantation: single-center experience. *Transplant Proc* 2014;46:2786-9.
108. Chen J, Singhapricha T, Hu K-Q, Hong JC, Steadman RH, Busuttil RW, et al. Postliver transplant acute renal injury and failure by the RIFLE criteria in patients

Bibliográfia

- with normal pretransplant serum creatinine concentrations: a matched study. *Transplantation* 2011;91:348-53.
109. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Jr., Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: hypotension after reperfusion of the transplanted liver. *J Crit Care* 1993;8:154-60.
110. Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, Dahmani S, Sommacale D, Ramsay M, et al. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: outcome and predictors. *Liver Transpl* 2009;15:522-9.
111. Nadeem A, Salahuddin N, El Hazmi A, Joseph M, Bohlega B, Sallam H, et al. Chloride-liberal fluids are associated with acute kidney injury after liver transplantation. *Crit Care* 2014;18:625.
112. Salahuddin N, Sammani M, Hamdan A, Joseph M, Al-Nemary Y, Alquaiz R, et al. Fluid overload is an independent risk factor for acute kidney injury in critically ill patients: results of a cohort study. *BMC Nephrol* 2017;18:45.
113. Yoo S, Lee HJ, Lee H, Ryu HG. Association Between Perioperative Hyperglycemia or Glucose Variability and Postoperative Acute Kidney Injury After Liver Transplantation: A Retrospective Observational Study. *Anesth Analg* 2017;124:35-41.
114. Farkas SA, Schnitzbauer AA, Kirchner G, Obed A, Banas B, Schlitt HJ. Calcineurin inhibitor minimization protocols in liver transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2009;22:49-60.
115. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant* 2009;9:327-36.
116. Yoshida EM, Marotta PJ, Greig PD, Kneteman NM, Marleau D, Cantarovich M, et al. Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (Zenapax), mycophenolate mofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs. a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: a multicenter randomized clinical trial. *Liver Transpl* 2005; 11:1064- 72.

Bibliográfia

117. Wiedermann CJ, Wiedermann W, Joannidis M. Hypoalbuminemia and acute kidney injury: a meta-analysis of observational clinical studies. *Intensive Care Med* 2010;36:1657-65.
118. Mukhtar A, A ELM, Moniem AA, Metini M, Fayez A, Khater YH. The impact of maintaining normal serum albumin level following living related liver transplantation: does serum albumin level affect the course? A pilot study. *Transplant Proc* 2007;39:3214-8.
119. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:241-57.
120. Zhu M, Li Y, Xia Q, Wang S, Qiu Y, Che M, et al. Strong impact of acute kidney injury on survival after liver transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:3634-8.
121. Trinh E, Alam A, Tchervenkov J, Cantarovich M. Impact of acute kidney injury following liver transplantation on long-term outcomes. *Clin Transplant* 2016; 1-5.
122. Narciso RC, Ferraz LR, Mies S, Monte JCM, dos Santos OFP, Neto MC, et al. Impact of acute kidney injury exposure period among liver transplantation patients. *BMC nephrology* 2013;14:43
123. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001;72:1934-9.
124. Sharma P, Welch K, Eikstadt R, Marrero JA, Fontana RJ, Lok AS. Renal outcomes after liver transplantation in the model for end-stage liver disease era. *Liver Transpl* 2009;15:1142-8.
125. Papadopoulos S, Karapanagiotou A, Kydona C, Dimitriadis C, Theodoridou T, Piperidou M, et al. Causes and incidence of renal replacement therapy application in orthotopic liver transplantation patients: our experience. *Transplant Proc* 2014;46:3228-31.

Bibliografía

126. Sharma P, Goodrich NP, Zhang M, Guidinger MK, Schaubel DE, Merion RM. Short-term pretransplant renal replacement therapy and renal nonrecovery after liver transplantation alone. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1135-42.
127. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD et al. A model to predict survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 464.
128. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. Model for end-stage liver disease and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91.
129. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002; 8: 851.
130. Heunan DM, Abou-Assi SG, Habib A et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40: 802.
131. Kornberg A, Schotte U, Kupper B, Hommann M, Scheele J. Impact of selective prostaglandin E1 treatment on graft perfusión and function after liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2004; 56: 526-531.
132. Cavalcanti AB, De Vasconcelos CP, Perroni de Oliveira M, Rother ET, Ferraz LJ. Prostaglandins for adult liver transplanted patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011. doi:10.1002/14651858.cd006006.pub2
133. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Ciclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006; 6(7): 1578.
134. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Ciclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
135. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Chan SC, Ng IO, Lai CL, Wong J. Interleukin-2 receptor antibody (basiliximab) for immunosuppressive induction therapy after liver transplantation: a protocol with early elimination of steroids and reduction of tacrolimus dosage. *Liver Transpl* 2004; 10(6): 728.
136. Emre S, Gondolesi G, Polat K, Ben-Haim M, Artis T, Fishbein TM, Sheiner PA, Kim-Schluger L, Schwartz ME, Miller CM. Use of daclizumab as initial

Bibliografía

- immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function. *Liver Transpl* 2001; 7(3): 220.
137. Schmeding M, Kiessling A, Neuhaus R, Heidenhain C, Bahra M, Neuhaus P, Neumann UP. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation: 5-year follow-up of a prospective randomized trial. *Transplantation* 2011; 92(8): 923-929.
138. Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO, Todo S, Kam I, Lynch S, Gordon RD, et al. Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1985; 5: 349-356.
139. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr., Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, Iwatsuki S, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 223-230.
140. Orbis F, Bonafé S, Artigues E. Técnica quirúrgica en el donante. El trasplante hepático. Ed. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanintat 2001: 67-85.
141. Herrero JI, Pardo F, Quiroga J, Rotellar F. Trasplante hepático. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2006 Vol. 29, Suplemento 2.
142. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989; 210: 649-652.
143. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.)
144. Altman DG, Machin D, Bryant TN, et al. *Statistic with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines.* 2nd ed. London: BMJ Books; 2000, pp. 39-41.
145. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol.* 1993; 138(11): 923-36.
146. Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol.* 1989 Jan; 129 (1): 125-37

Bibliográfia

147. Danovitch GM, Wilkinson AH, Colonna JO, Busuttill RW. Determinants of renal failure in patients receiving orthotopic liver transplants. *Kidney Int* 1987;31:195.
148. Scharschmidt, BF. Human liver transplantation: Analysis of data on 540 patients from four centers. In: Gips, CH.; Krom, AF., editors. *Progress in Liver Transplantation*. The Hague: Nijhoff; 1985. p. 250-266.
149. McCauley Jerry, Van Thiel David H, Starzl Thomas E, Puschett Jules B. Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron* 1990; 55: 121-8.
150. Karapanagiotou A, Kydona C, Dimitridis C, et al. Acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:2727e9.
151. Thorsten Feldkamp, Anja Bienholz, Andreas Paul and Fuat H. Saner. Renal damage after liver transplantation. *Bioscience Reports* 2020: 40.
152. Karapanagiotou A, Dimitriadisb C, Papadopoulosa S, et al. Comparison of RIFLE and AKIN Criteria in the Evaluation of the Frequency of Acute Kidney Injury in PostLiver Transplantation Patients. *Transplant Proc* 2014;46:3222e7.
153. François Durand, Claire Francoz, Sumeet K. Asrani, Saro Khemichian, Thomas A. Pham, Randall S. Sung, Yuri S. Genyk and Mitra K. Nadim. Acute Kidney Injury After Liver Transplantation. *Transplantation* 2018; 102: 10.
154. Nadim MK, Genyk YS, Tokin C, et al. Impact of the etiology of acute kidney injury on outcomes following liver transplantation: acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome. *Liver Transpl.* 2012;18:539–548.
155. Schlegel A, Linecker M, Kron P, et al. Risk assessment in high- and low-MELD liver transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17:1050–1063.
156. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015;148:547–555.
157. Fussner LA, Charlton MR, Heimbach JK, et al. The impact of gender and NASH on chronic kidney disease before and after liver transplantation. *Liver Int.* 2014;34:1259–1266.

Bibliográfia

158. Nadim MK, DiNorcia J, Ji L, et al. Inequity in organ allocation for patients awaiting liver transplantation: Rationale for uncapping the model for end-stage liver disease. *J Hepatol.* 2017;67:517–525.
159. Goren O, Matot I. Update on perioperative acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22:370–378.
160. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, et al. Postreperfusion syndrome: hypotension after reperfusion of the transplanted liver. *J Crit Care.* 1993; 8:154–160.
161. Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, et al. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: outcome and predictors. *Liver Transpl.* 2009;15:522–529.
162. de Haan JE, Hoorn EJ, de Geus HRH. Acute kidney injury after liver transplantation: Recent insights and future perspectives. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31:161–169.
163. Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2012;109(Suppl 1):i29–i38.
164. Durand F. Hot-topic debate on kidney function: renal-sparing approaches are beneficial. *Liver Transpl.* 2011;17(Suppl 3):S43–S49.
165. Remuzzi G, Bertani T. Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *Am J Kidney Dis.* 1989;13:261–272.
166. Kong Y, Wang D, Shang Y, et al. Calcineurin-inhibitor minimization in liver transplant patients with calcineurin-inhibitor-related renal dysfunction: a meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6:e24387.
167. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the ‘ReSpECT’ study. *Am J Transplant.* 2009;9(2):327–336.
168. Trunecka P, Klempnauer J, Bechstein WO, et al. Renal function in de novo liver transplant recipients receiving different prolonged-release tacrolimus regimens—the DIAMOND Study. *Am J Transplant.* 2015;15(7):1843–1854.

Bibliográfia

169. Trinh E, Alam A, Tchervenkov J, Cantarovich M. Impact of acute kidney injury following liver transplantation on long-term outcomes. *Clin Transplant*. 2017;31(1):12863.
170. Romano TG, Schmidtbauer I, Silva FMDQ, Pompilio CE, D'Albuquerque LAC, Macedo E. Role of MELD score and serum creatinine as prognostic tools for the development of acute kidney injury after liver transplantation. *PLoS ONE* 2013;8:e64089.
171. Wadei HM, Lee DD, Croome KP, et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation is associated with short- and long-term kidney function impairment. *Am J Transplant*. 2016;16:850–859.
172. Wadei HM, Gonwa TA, Taner CB. Simultaneous liver kidney transplant (SLK) allocation policy change proposal: is it really a smart move? *Am J Transplant*. 2016;16:2763–2764.
173. Klaus, F.; Keitel da Silva, C.; Meinerz, G.; Carvalho, L.M.; Goldani, J.C.; Cantisani, G.; Zanotelli, M.L.; Duro Garcia, V.; Keitel, E. Acute kidney injury after liver transplantation: Incidence and mortality. *Transplant. Proc.* 2014, 46, 1819–1821.
174. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1283–1297.
175. Marvin MR, Morton V. Glycemic control and organ transplantation. *J Diabetes Sci Technol*. 2009; 3: 1365–1372
176. 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: 1031–1036.
177. Mengzhuo Guo, Yuanchao Gao, Linlin Wang, Haijing Zhang, Xian Liu, Huan Zhang. Early Acute Kidney Injury Associated with Liver Transplantation: A Retrospective Case-Control Study. *Med Sci Monit*, 2020; 26.
178. Park JY, Park JH, Lee SS et al: The association of preoperative body mass index with acute kidney injury in liver transplantation recipients: A retrospective study. *Korean J Crit Care Med*, 2017; 32(3): 265–74

Bibliografia

179. Kalisvaart M, Schlegel A, Umbro I et al: The AKI Prediction Score: A new prediction model for acute kidney injury after liver transplantation. *HPB (Oxford)*, 2019; 21(12): 1707–17
180. Andreoli MCC, Souza NKG, Ammirati AL, Matsui TN, Carneiro FD, Ramos ACMS, et al. Predictors of renal function recovery among patients undergoing renal replacement therapy following orthotopic liver transplantation. *PLoS One* 2017;12.
181. Moreno JM, Cuervas-Mons V, Rubio E, Pons F, Herreros de TA, Turrion VS, et al. Chronic renal dysfunction after liver transplantation in adult patients: prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Transplantation proceedings*. 2003; 35:1907–1908.
182. O'Riordan A, Wong V, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Chronic kidney disease post-liver transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation*. 2006; 21:2630–2636.
183. Sharma P, Bari K. Chronic kidney disease and related long-term complications after liver transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:404-411.
184. O'Leary JG, Levitsky J, Wong F, Nadim MK, Charlton M, Kim WR. Protecting the kidney in liver transplant candidates: practice-based recommendations from the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice. *Am J Transplant* 2016;16:2516-2531.
185. Ginès P, Schrier R. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279-1290.
186. Leithead JA, Tariciotti L, Gunson B, Holt A, Isaac J, Mirza DF, et al. Donation after cardiac death liver transplant recipients have an increased frequency of acute kidney injury. *Am J Transplant* 2012;12:965-975.
187. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 3 2013:1-150.
188. Kalisvaart M, Schlegel A, Trivedi PJ, Roberts K, Mirza DF, Perera T, Isaac JI, Ferguson J, de Jonge J, Muiesan P. Chronic Kidney Disease After Liver Transplantation: Impact of Extended Criteria Grafts. *Liver Transplantation* 2019; 25: 922–933.

Bibliográfia

189. Nadim MK, Sung RS, Davis CL, et al. Simultaneous Liver-Kidney Transplantation Summit: Current State and Future Directions. *Am J Transplant* 2012;12:2901-8.
190. Cohen AJ, Stegall MD, Rosen CB, Wiesner RH, Leung N, Kremers WK, et al. Chronic renal dysfunction late after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:916-21.
191. Rifkin DE, Coca SG, Kalantar-Zadeh K. Does AKI truly lead to CK? *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:979–984.
192. Trinh, E., Alam, A., Tchervenkov, J., & Cantarovich, M. Impact of acute kidney injury following liver transplantation on long-term outcomes. *Clinical Transplantation* 2016. 31(1).
193. Desai M, Neuberger J: Chronic liver allograft dysfunction. *Transplant Proc* 2009;41:773–776.
194. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med*. 2002;346:580–590.
195. Lieber SR, Volk ML. Non-adherence and graft failure in adult liver transplant recipients. *Dig Dis Sci*. 2013;58:824–834.
196. Borra LC, Roodnat JI, Kal JA, et al. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2757–2763.
197. Rana A, Jie T, Porubsky M, Habib S, Rilo H, Kaplan B, et al. The survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: Validation with contemporaneous data and stratification of high-risk cohorts. *Clin Transplant*. 2013;27:627–632.
198. Baganate F, Beal EW, Tumin D, Azoulay D, Mumtaz K, Black SM, Washburn K, Pawlik TM. Early mortality after liver transplantation: Defining the course and the cause. *Surgery* 2018; 16: 58.
199. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010;10:1420–7.
200. Charlton, M. R. Improving Long-Term Outcomes After Liver Transplantation. *Clinics in Liver Disease*, 18(3), 717–730.

Bibliográfia

201. Thongprayoon C, Kaewput W, Thamcharoen N, Bathini T, Watthanasuntorn K, Lertjitbanjong P, Sharma K, Salim SA, Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Kröner PT, Aeddula NR, Mao MA and Cheungpasitporn W. Incidence and Impact of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 372.
202. Erdost HA, Ozkardesler S, Akan M, Iyilikci L, Unek T, Ocmen E, Dalak RM, Astarcioglu I. Comparison of the RIFLE, AKIN, and KDIGO Diagnostic Classifications for Acute Renal Injury in Patients Undergoing Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2016; 48: 2112-2118 (2016)
203. Junge G, Schewior LV, Kohler S, et al. Acute renal failure after liver transplantation: incidence, etiology, therapy, and outcome. *Transplant Proc.* 2006;38:723–724.
204. Lewandowska L, Matuszkiewicz-Rowinska J. Acute kidney injury after procedures of orthotopic liver transplantation. *Ann Transplant.* 2011;16:103–108.
205. United network for organ sharing. UNOS website. <http://www.unos.org/donation/index.php?topic1/4data>. Accessed November 16, 2016
- 206.