



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado en Biomedicina, Investigación Traslacional, y Nuevas
Tecnologías en Salud

Tesis Doctoral

Biomarcadores en el Trasplante Hepático:

Comportamiento de la Proteína C Reactiva y la Procalcitonina en el
Postoperatorio Inmediato del Trasplante Hepático

Autor:

Jesús Emilio Barrueco Francioni

Directores:

Prof. Dr. Raúl Jesús Andrade Bellido

Prof. Dr. Manuel Enrique Herrera Gutiérrez

Málaga 2021



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Jesús Emilio Barrueco Francioni

 <https://orcid.org/0000-0001-9106-6694>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Escuela de
Doctorado

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

Don JESUS EMILIO BARRUECO FRANCONI

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: BIOMARCADORES EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO: COMPORTAMIENTO DE LA PROTEÍNA C REACTIVA Y LA PROCALCITONINA EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

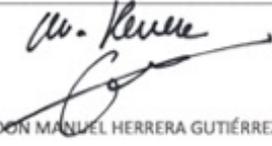
Realizada bajo la tutorización del PROF. DR. DON RAÚL ANDRADE BELLIDO y dirección del PROF. DR. DON RAÚL ANDRADE BELLIDO Y PROF. DR. DON MANUEL HERRERA GUTIÉRREZ

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 30 de ABRIL de 2021

<p>BARRUECO FRANCONI JESUS EMILIO - [Redacted]</p> <p>Firmado digitalmente por BARRUECO FRANCONI JESUS EMILIO - [Redacted] Fecha: 2021.04.30 11:34:07 +02'00'</p> <p>Fdo.: JESUS EMILIO BARRUECO FRANCONI Doctorando</p>	<p>ANDRADE BELLIDO RAUL JESUS - [Redacted]</p> <p>Firmado digitalmente por ANDRADE BELLIDO RAUL JESUS - [Redacted] Fecha: 2021.05.03 10:28:00 +02'00'</p> <p>Fdo.: PROF. DR. DON RAÚL ANDRADE BELLIDO Tutor</p>
<p>ANDRADE BELLIDO RAUL JESUS - [Redacted]</p> <p>Firmado digitalmente por ANDRADE BELLIDO RAUL JESUS - [Redacted] Fecha: 2021.05.03 10:28:07 +02'00'</p> <p>Fdo.: PROF. DR. DON RAÚL ANDRADE BELLIDO Y PROF. DR. DON MANUEL HERRERA GUTIÉRREZ Directores de tesis</p> 	



Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido.
29071
Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10
E-mail: doctorado@uma.es



Don Raúl Jesús Andrade Bellido, Catedrático Titular del Departamento de Medicina y Dermatología, adscrita al Área de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga como director y tutor.

Don Manuel Enrique Herrera Gutiérrez, Profesor Asociado del Departamento de Medicina y Dermatología, adscrita al Área de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga como codirector.

CERTIFICAN QUE D. Jesús Emilio Barrueco Francioni ha obtenido y estudiado personalmente bajo nuestra dirección y tutela los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: "Biomarcadores en el trasplante hepático: comportamiento de la proteína c reactiva y la procalcitonina en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático", que consideramos tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente certificado en Málaga a 8 de febrero de dos mil veintiuno

ANDRADE
BELIDO RAUL
JESUS +
Firmado digitalmente por
ANDRADE BELIDO RAUL
JESUS +
Fecha: 2021.02.08 12:41:08 +01'00'

Dr. Raúl Jesús Andrade Bellido

Director y tutor

Dr. Manuel Enrique Herrera Gutiérrez

Codirector de Tesis



Agradecimientos

Mónica, siempre a tu lado soy mejor, eres el motor de mi vida

Martín y Sofía, nuestro proyecto común que tantas alegrías nos dan

Irina, José Antonio, Antonio y Rebeca, por vuestro apoyo y cariño en cada reto de mi vida

Pacientes de mi casa, el Hospital Regional Universitario de Málaga, gracias por confiar en nosotros, su salud es la razón que impulsa nuestra curiosidad y ganas de mejora continua

Prof. Dr. Manuel Enrique Herrera Gutiérrez, mi mentor científico y profesional

Prof. Dr. Raúl Andrade Bellido, con su experiencia ha guiado el camino de esta tesis

Compañeros Gema Seller Pérez, María Dolores Arias Verdú, Rosario Lozano Sáez, Elisa López Dolado, Juan Fernando Biguria Rodríguez, sin vuestra ayuda esto no sería posible

Comunidad científica y académica, en especial a los revisores y tribunales, de forma altruista asumen una gran responsabilidad en pro del avance de la ciencia, sois un ejemplo

Todos aquellos que directa o indirectamente hayan contribuido a la consecución de esta tesis: técnicos de laboratorio, enfermeras, auxiliares de enfermería, celadores, administrativos, colegas de otras especialidades

ÍNDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	3
Introducción.....	5
Historia del trasplante ortotópico de hígado.....	5
Figura 1. Fechas importantes en la historia del trasplante hepático.....	6
El trasplante como tratamiento de las hepatopatías.....	6
Situación del trasplante de hígado a nivel mundial y nacional.....	9
Figura 2. Trasplantes hepáticos en España 2011-2020, clasificados por tipo de donantes.....	10
Figura 3. Causas de mortalidad tras trasplante hepático en Europa, según el tiempo desde el trasplante.....	11
Complicaciones del trasplante hepático.....	11
El problema de la definición de la disfunción aguda del injerto hepático.....	16
Tabla 1. Criterios de fallo del injerto hepático.....	18
Tabla 2. Criterios de disfunción aguda del injerto hepático.....	19
Comportamiento de la Proteína C Reactiva en el postoperatorio inmediato del trasplante ortotópico de hígado.....	22
Comportamiento de la Procalcitonina en el postoperatorio inmediato del trasplante ortotópico de hígado.....	27
Hipótesis y Objetivos.....	31

Materiales y Métodos.....	33
Diseño del estudio.....	33
Periodo del estudio.....	33
Variables principales.....	33
Población.....	33
Figura 4: flujo de pacientes.....	33
Muestra.....	34
Criterios de exclusión.....	34
Definición de variables.....	34
Procedimientos.....	36
Análisis estadístico.....	37
Tabla 3. Interpretación del coeficiente Kappa de Cohen.....	38
Aspectos éticos.....	39
Resultados.....	41
Criterios de fallo/disfunción aguda grave del injerto hepático.....	42
Tabla 4. Relación entre los criterios de disfunción grave del injerto, mortalidad y estancias. Análisis univariante.....	43

Tabla 5. Capacidad predictiva de la mortalidad en UCI e intrahospitalaria y supervivencia a los 2 años de los criterios de disfunción aguda grave del injerto.....	44
Figura 5. Impacto de la disfunción grave del injerto en la supervivencia a los 2 años. Curvas de Kaplan-Meier para cada criterio.....	45
Comportamiento de la PCR en el postoperatorio inmediato del TOH y utilidad pronóstica.....	46
Tabla 6. Cambios en la PCR y marcadores de función hepática tras el TOH.....	46
Comportamiento de la PCR en el contexto del fallo/disfunción aguda grave del injerto.....	47
Figura 6. Curvas ROC para PCR, lactato y creatinina versus disfunción grave del injerto (MEAF \geq 8 puntos).....	48
Tabla 7. Cambios en los marcadores de función hepática en relación con la disfunción grave del injerto.....	49
La PCR como marcador pronóstico de mortalidad en el postoperatorio inmediato de TOH.....	49
Tabla 8. Cambios en los marcadores de función hepática en relación con la mortalidad intrahospitalaria.....	50
Figura 7. Curvas ROC para PCR versus mortalidad intrahospitalaria....	51

Comportamiento de la PCT en el postoperatorio inmediato del TOH y utilidad pronostica.....	51
Comportamiento de la PCT en pacientes en los que se esperaban valores normales.....	52
Tabla 9. Distribución de la PCT por percentiles en pacientes en los que se esperaban valores normales.....	52
Comportamiento de la PCT en el contexto del fallo/disfunción aguda grave del injerto.....	52
Comportamiento de la PCT en pacientes en disfunción renal AKIN 2-3.....	53
Figura 8. Niveles de PCT según escala AKIN.....	53
Comportamiento de la PCT en relación con el aclaramiento de creatinina.....	54
Figura 9. Correlación entre PCT y aclaramiento de creatinina.....	54
Figura 10. Correlación entre PCT y creatinina.....	54
La PCT como marcador pronóstico de mortalidad en el postoperatorio inmediato de TOH.....	55
Discusión.....	56
Disfunción aguda grave del injerto.....	56
PCR.....	60

PCT.....	63
Conclusiones.....	68
Referencias.....	69

RESUMEN

Introducción: el trasplante hepático (TOH) es una técnica compleja y susceptible de múltiples complicaciones entre las que destaca por su gravedad la disfunción aguda grave del injerto (DAG). Esta tesis explora en primer lugar el comportamiento de diferentes definiciones de DAG para determinar la que presenta mejor relación con el pronóstico de nuestros pacientes y posteriormente analizamos el comportamiento de la proteína C reactiva (PCR) y su utilidad como marcador de DAG así como las alteraciones de la procalcitonina (PCT) tras el TOH, y su relación con la mortalidad.

Métodos: Estudio prospectivo de cohortes realizado en 2009- 2015. Se reclutaron 272 TOH consecutivos de los que 19 fueron excluidos por tratarse de TOH tras fallo hepático agudo. Se analizó la presencia de DAG; valores de PCR y PCT al ingreso en UCI, 24, 48 y 72 horas del TOH y su relación con la estancia en UCI y hospital; mortalidad en UCI, hospital y a los 2 años.

Resultados: Se analizan 253 pacientes de 54.7 (53.5-55.9) años, 23.5% mujeres, MELD 16.4 (15.5-17.2) puntos y APACHE II 14.1% (13.6-14.6). Se indicó el TOH por: cirrosis enólica 45.9%, virus 30.8%, Biliar 8.7%, criptogénica 5.5% y otras 9.1%. La estancia en UCI fue 3 (3-5) días y la hospitalaria 12 (8-19) días. La mortalidad global fue del 17.4%, 4.7% intraUCI, hospitalaria 2.8% y a los 2 años 9.9%. La incidencia de DAG valorada por MEAF ≥ 8 puntos fue 13.4% (definición que mejor relación mostró con el pronóstico en nuestra serie).

Análisis de la PCR: Detectamos niveles elevados de PCR al ingreso [57,5 (51,6-63,3) mg/L], 24 horas [80,1 (72,9-87,3) mg/L y 48 horas [69,9 (62,5-77,4) mg/L]; con unos niveles significativamente inferiores en los pacientes que presentaron DAG [39,3 (29,8-48,7) mg/L vs. 60,5 (53,9-67) mg/L] con mejor punto de corte en 68 mg/L (sens. 92,3%; espec. 40,1%). La PCR baja al ingreso también se relacionó con la mortalidad [24,5 (9,2-39,7) vs. 59,4 (53,4-65,4) mg/L; $p < 0,01$; AUC 0,79 (0,65-0,92)].

Análisis de la PCT: Detectamos niveles elevados de PCT al ingreso [8.51 (11.85) ng/mL], 24 horas [12.24 (13.99) ng/mL] y 48 horas [11.3 (13.23) ng/mL], y esta elevación se relacionó con mortalidad hospitalaria y AKIN 2-3 pero no con DAG.

Conclusiones: Una escala MEAF ≥ 8 puntos fue el mejor predictor de DAG en nuestra población. La PCR se eleva en las primeras 72 horas del TOH, pero este ascenso es menor si se desarrolla DAG. La PCT aumenta en las primeras 48 horas después del TOH por encima de 30 ng/mL al ingreso y de 38 ng/mL a las 48 horas, menos del 10% de los pacientes presentan niveles de PCT dentro del rango de normalidad. Existe una relación significativa entre el ascenso de PCT y el desarrollo de AKIN 2-3

ABSTRACT

Background: liver transplantation (LT) is a complex technique susceptible to multiple complications, among which severe early allograft dysfunction (sEAD) stands out due to its severity. This thesis first explores the behavior of different definitions of sEAD to determine the one that has the best relationship with the prognosis of our patients and then we analyze the behavior of C-reactive protein (CRP) and its usefulness as a marker of sEAD as well as the alterations of procalcitonin (PCT) after LT, and its relationship with mortality.

Methods: Prospective cohort study carried out in 2009-2015. 272 consecutive LTs were recruited, 19 of which were excluded because they were LT after acute liver failure. The presence of sEAD, CRP and PCT values upon admission to the ICU; 24, 48 and 72 hours after the LT and their relationship with the stay in the ICU and hospital; mortality in ICU, hospital and at 2 years were analyzed.

Results: 253 patients of 54.7 (53.5-55.9) years, 23.5% women, MELD 16.4 (15.5-17.2) points and APACHE II 14.1% (13.6-14.6) were studied. LT indications were alcoholic cirrhosis 45.9%, virus 30.8%, Biliary 8.7%, cryptogenetic 5.5% and miscellaneous 9.1%. ICU stay was 3 (3-5) days and in-hospital stay 12 (8-19) days. Overall mortality was 17.4%, 4.7% intra-ICU, 2.8% in-hospital, and 9.9% at 2 years. The incidence of sEAD assessed by MEAF score ≥ 8 was 13.4% (the definition that showed the best relationship with the prognosis in our series).

CRP analysis: We detected elevated CRP levels upon admission [57.5 (51.6-63.3) mg/L], 24 hours [80.1 (72.9-87.3) mg/L] and 48 hours [69.9 (62.5-77.4) mg/L]; Lower levels were seen in patients who presented sEAD [39.3 (29.8-48.7) mg/L vs. 60.5 (53.9-67) mg/L], and the best cut-off point was 68 mg/L (sens. 92.3%; spec. 40.1%). Low CRP upon admission was also related to mortality [24.5 (9.2-39.7) vs. 59.4 (53.4-65.4) mg / L; $p < 0.01$; AUC 0.79 (0.65-0.92)].

PCT analysis: We detected elevated levels of PCT at admission [8.51 (11.85) ng/mL], 24 hours [12.24 (13.99) ng/mL] and 48 hours [11.3 (13.23) ng/mL]. This PCT elevation was related to in-hospital mortality and AKIN 2-3 but not with sEAD.

Conclusions: A MEAF ≥ 8 points was the best predictor of sEAD in our population. CRP rises in the first 72 hours of LT, but this rise is less if sEAD develops. PCT increases in the first 48 hours after LT above 30 ng/mL at admission and 38 ng/mL at 48 hours and less than 10% of patients present levels within the normal range. There is a significant relationship between the rise of PCT and the development of AKIN 2-3

INTRODUCCION

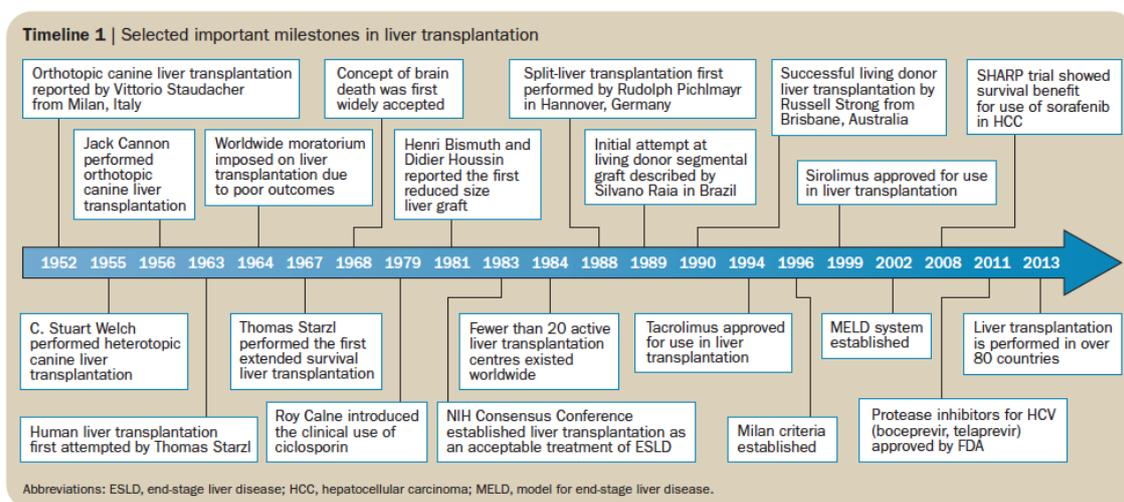
Historia del trasplante ortotópico de hígado

El 1 de marzo de 1963 el Dr. Thomas Starlz realizó el primer intento de trasplante ortotópico de hígado (TOH), en un niño de 3 años con atresia biliar, que falleció en el acto quirúrgico por coagulopatía grave. Los siguientes trasplantes realizados por el equipo del Dr. Starlz en Colorado, así como del resto de equipos que tenían en marcha un programa experimental de trasplantes hepáticos (Dr. Moore en Boston y Dr. Demirleau en Francia)¹, se consideraron fallidos dada la alta mortalidad del procedimiento y su corta supervivencia posterior, derivadas de la técnica operatoria (bypass porto-cava), los injertos (ausencia de criterios de muerte encefálica, extracciones cadavéricas, soluciones de preservación primitivas), la inmunosupresión (escasas opciones, muy tóxicas y con grandes tasas de morbi/mortalidad atribuible a su uso) y la patología de base de los pacientes. No es hasta 1967 cuando se logra que un receptor supere el año de supervivencia².

El 2 de mayo de 1968, Sir Roy Calne de Cambridge y el Dr. Williams del King's College of London realizaron el primer trasplante hepático de su programa conjunto. Ellos tenían amplia experiencia en inmunosupresión, lo que les permitió valorar múltiples regímenes hasta lograr, con la introducción de la ciclosporina A en 1978³, mejorar notablemente la supervivencia y disminuir la morbi/mortalidad atribuible a los regímenes existentes.

Es así como los programas experimentales fueron expandiéndose por el mundo y hubo una mejoría generalizada de la supervivencia impulsada por el advenimiento de los inmunosupresores anticalcineurínicos. Esto animó al National Institutes of Health de Estados Unidos a organizar en 1983 una conferencia de consenso⁴, en la que se llegó a la conclusión de que el procedimiento había dejado de ser experimental para convertirse en una parte del arsenal terapéutico para muchas de las patologías que afectan al hígado.

Figura 1. Fechas importantes en la historia del trasplante hepático (tomado de Zarrinpar y Busuttil⁵)



En España, el primer TOH se realizó en el Hospital de Bellvitge el 24 de febrero de 1984 por los Dres. Jaurrieta y Margarit, desde entonces la actividad y los centros trasplantadores en nuestro país no ha parado de crecer, alcanzando en 1994 la tasa más alta del mundo^{6,7}, calculada por millón de población.

En el Hospital Regional Universitario de Málaga se inició el programa de trasplante hepático en marzo de 1997, desarrollándose de manera continuada desde entonces, con una media de 50 trasplantes/año desde el año 2000 y superando los 1000 trasplantes al momento de presentar esta tesis doctoral⁸.

El trasplante como tratamiento de las hepatopatías

El TOH es el último escalón de tratamiento de todas las enfermedades hepáticas, ya sean de origen neoplásico, autoinmune, tóxico, infeccioso, e incluso en casos traumáticos seleccionados⁹.

La European Association for the Study of the Liver (EASL), en sus guías clínicas acerca del trasplante hepático, determina que debe ser valorado en todos los pacientes con hepatopatía crónica en los que la expectativa de vida tras el trasplante supere la expectativa

de vida que corresponda al devenir de la historia natural de su hepatopatía, en especial, si ésta es inferior a un año, o aquellos pacientes que tienen una calidad de vida inaceptable como consecuencia de su enfermedad¹⁰.

Actualmente se utiliza el Model for End-Stage Liver Disease (MELD) para medir la gravedad de la insuficiencia hepática y la probabilidad de muerte a los 3 meses. Un MELD >15 puntos indica una probabilidad de supervivencia menor al año y por consiguiente es un criterio recomendado por la EASL¹⁰ para indicar el trasplante en pacientes con hepatopatía crónica.

Según el protocolo del programa de trasplante hepático del Hospital Regional Universitario de Málaga¹¹, que coincide ampliamente con la literatura al respecto^{10,12-14}, las indicaciones para el TOH son:

Enfermedades hepáticas crónicas:

- Colestásicas:
 - Cirrosis Biliar Primaria
 - Cirrosis Biliar Secundaria
 - Colangitis Esclerosante Primaria
 - Atresia de Vías Biliares
 - Enfermedad de Caroli
 - Síndromes Colestásicos Familiares
- Parenquimatosas:
 - Cirrosis Hepática de etiología viral (B, C, D)
 - Cirrosis Hepática en pacientes coinfectados por VIH
 - Cirrosis Hepática Alcohólica
 - Cirrosis Hepática inducida por Drogas
 - Cirrosis Hepática Autoinmune
 - Cirrosis Criptogenética

- Vasculares:
 - Enfermedad Venó-Oclusiva
 - Síndrome de Budd-Chiari
 - Fibrosis Hepática Congénita

Enfermedades neoplásicas hepáticas

- Hepatocarcinoma
- Metástasis de Tumores Neuroendocrinos
- Otras Neoplasias Hepáticas

Fallo hepático agudo o subagudo

- Secundaria a Virus (A, B, C, D)
- Drogas
- Enfermedad de Wilson
- Síndrome de Reye
- Criptogenética

Enfermedades metabólicas

- Déficit de Alfa-1 Antitripsina
- Enfermedad de Wilson
- Hemocromatosis
- Protoporfiria
- Hiperlipoproteinemia Homocigótica del tipo II
- Tirosinemia
- Síndrome de Cligger-Najjar tipo I
- Deficiencias enzimáticas en el ciclo de la Urea
- Aciduria Orgánica
- Hemofilia
- Galactosemia
- Colestasis Familiar

- Síndrome de Sanfilippo
- Deficiencias de factores de la coagulación

Situación del trasplante de hígado a nivel mundial y nacional

Según el Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT), de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2019 existían 82 países con programas de trasplante hepático, con un aumento interanual sostenido de los trasplantes y superando los 35.000 trasplantes anuales a nivel mundial¹⁵.

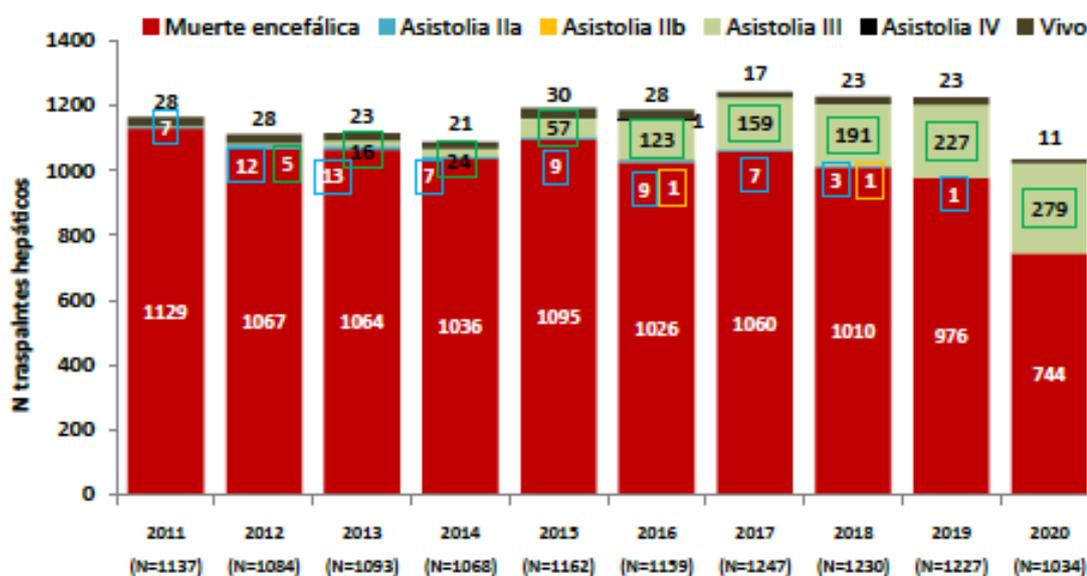
A nivel europeo, el European Liver Transplant Registry (ELTR) muestra un panorama similar, alcanzando una cifra anual estimada alrededor de los 7.000 trasplantes. En el informe del 50 aniversario del registro, que analizaba datos desde 1968 hasta 2016, las indicaciones por orden de frecuencia fueron: cirrosis 50%, neoplásicas 17%, colestásicas 10%, fallo hepático agudo 7%, metabólicas 6% y misceláneas 10%. La supervivencia fue del 83% al año, 71% a los 5 años, 61% a los 10 años, 51% a los 15 años y 41% a los 20 años, evidenciándose una clara diferencia entre el periodo pre y post ciclosporina¹⁶.

En España, en el 2020 se había alcanzado una cifra que roza los 30.000 trasplantes hepáticos, y en la última década se mantiene una tasa superior a los 25 trasplantes hepáticos por millón de habitantes, una de las más altas del mundo⁸.

La mayoría de los órganos se obtienen de donantes por muerte encefálica (DCD por sus siglas en inglés) y por donantes en asistolia tipo III (controlada). Sin embargo, se ha producido un cambio drástico en la edad y causa de muerte de los donantes, disminuyendo el número de jóvenes fallecidos por traumatismo y aumentando los donantes mayores que fallecen por accidente cerebrovascular¹⁷. Pese a estos cambios, gracias al esfuerzo de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT,) y de todos los profesionales del Sistema Nacional de Salud, España sigue liderando los trasplantes a nivel mundial rozando los 50 trasplantes por millón de habitantes para 2018¹⁸.

A pesar de las altas cifras de donaciones, virtualmente todas las hepatopatías son susceptibles de precisar un trasplante, por lo que se genera una gran demanda de órganos que supera a la oferta. En España, la lista de espera aumenta a un ritmo de 1.200 pacientes/año, ya que se trasplantan alrededor de 1.000-1.200 pacientes anuales, por lo que en 2020 se alcanzaron 1.600 casos a la espera de recibir un trasplante⁸. Es importante señalar que entre el 3% y el 7% de los pacientes, a la espera de un órgano, fallecen sin llegar a recibirlo¹⁹.

Figura 2. Trasplantes hepáticos en España 2011-2020, clasificados por tipo de donantes. (Tomado de ONT⁸)

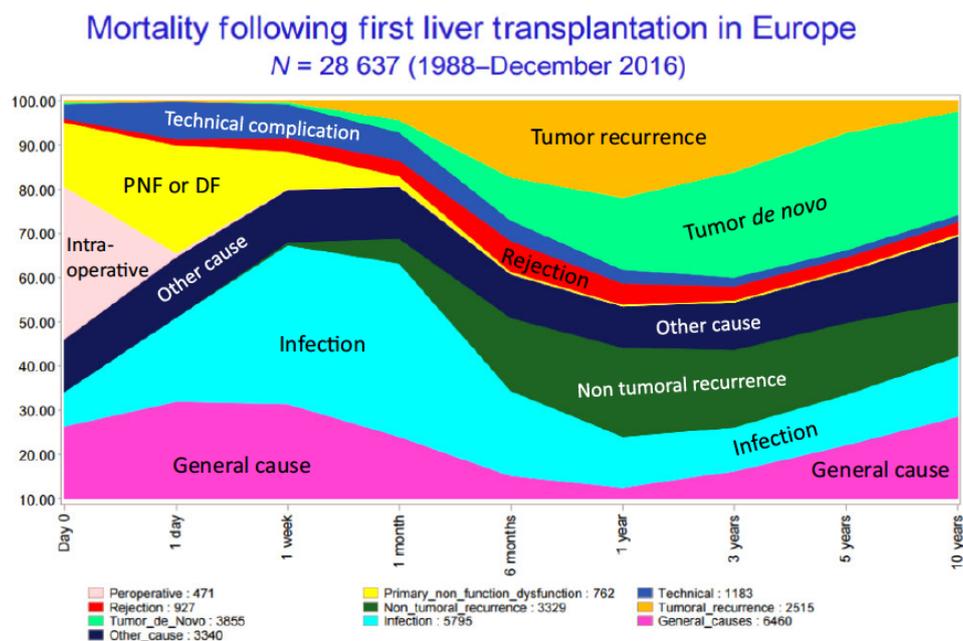


Los cambios mencionados en el perfil de los donantes han llevado a ampliar los criterios de aceptación de órganos lo largo de la última década – los llamados donantes marginales, o donantes por criterios expandidos -. Actualmente se incluyen donantes más añosos, con bajo grado de esteatosis hepática (<30%), enfermedades hepáticas benignas, donantes en asistolia, tiempos prolongados de isquemia, donantes con infecciones concurrentes o incluso neoplasias. Esto aumenta el riesgo de disfunción/fallo del injerto hepático, infecciones o transmisión de neoplasias, entre otros. Pese a ello, la supervivencia

post-trasplante se mantiene estable gracias a los avances en los cuidados perioperatorios, inmunosupresión, vigilancia de complicaciones y refinamiento de la técnica quirúrgica.

Las causas más frecuentes de mortalidad, asociadas a la técnica, varían según el tiempo que haya transcurrido desde el trasplante. En Europa el 46% de la mortalidad se acumula en el primer año post-trasplante¹⁶. De todas las causas de mortalidad, las infecciones son las más importantes.

Figura 3. Causas de mortalidad tras trasplante hepático en Europa, según el tiempo desde el trasplante. [Tomado de ELTR¹⁶]



Complicaciones del trasplante hepático

Las complicaciones se dividen clásicamente en^{11,20–22}:

- *Complicaciones tempranas*: aquellas que ocurren en los primeros 30 días post-trasplante, entre las que destacan las complicaciones derivadas de la técnica quirúrgica, disfunción/fallo agudo del injerto, infecciones y rechazo hiperagudo.

- *Complicaciones mediatas*: que ocurren entre el primer y el sexto mes, principalmente el rechazo agudo, recidiva de la patología hepática viral/autoinmune e infecciones oportunistas.
- *Complicaciones tardías*: pasado el sexto mes, entre las que destacan enfermedades metabólicas, procesos neoplásicos y rechazo crónico.

De todo este espectro temporal de complicaciones, nos centraremos en las complicaciones propias del postoperatorio inmediato, fundamentalmente las complicaciones técnicas (vasculares y biliares), rechazo hiperagudo, infecciones y disfunción/fallo agudo del injerto hepático.

Complicaciones derivadas de la técnica quirúrgica: Las más frecuentes son vasculares, entre ellas las complicaciones arteriales (principalmente la trombosis de la arteria hepática) seguido de la trombosis de la vena porta y de complicaciones hemorrágicas. En menor proporción le siguen las complicaciones de la vía biliar. En nuestra población las complicaciones derivadas de la técnica quirúrgica corresponden a un 15% del total de las complicaciones en el postoperatorio inmediato^{23,24}, aunque otros grupos informan de una prevalencia entorno al 26%²⁰.

- Vasculares:
 - Trombosis de la arteria hepática: es la complicación más frecuente, descrita en alrededor del 2-4% de los pacientes²⁵. En nuestra población se presentó en 2.5%²⁶. Los factores de riesgo para desarrollarla son: anatomía anómala del donante o receptor, tamaño de las arterias, tiempo de isquemia y estados de hipercoagulabilidad. Los signos y síntomas pueden ser muy variables yendo desde ausencia de clínica, pasando por el desarrollo de fallo hepático fulminante y necrosis hepática aguda -cuando ocurre de forma aguda-, hasta la presentación de síntomas tardíos derivados de complicaciones biliares, dado que la vía biliar depende de la arteria

hepática para su irrigación –trombosis tardías o crónicas-. En su diagnóstico juega un papel fundamental la ecografía doppler del injerto hepático que, en la mayoría de los centros, se realiza en las primeras 24 horas del postoperatorio y luego de forma seriada durante la primera semana, con una gran sensibilidad y especificidad para esta complicación. Ante cualquier desviación de la evolución normal de la función del injerto debe explorarse esta complicación, dado que el diagnóstico y tratamiento precoz de forma quirúrgica o por angioplastia percutánea puede evitar la necesidad de realizar un trasplante, siendo esta la última opción terapéutica.

- Trombosis de la vena porta: su prevalencia es inferior al 3% en la mayoría de las series^{21,25}, en nuestra población es de 1.5%²³. Los factores asociados a su aparición más relevantes son: la trombosis portal previa en el receptor, esplenectomía o intervenciones previas por hipertensión portal. Se manifiesta como fallo agudo del injerto y tanto el diagnóstico como el tratamiento es similar al de la trombosis arterial

- Trombosis de la anastomosis cava: muy infrecuente, los síntomas clásicos son la ascitis, hepatomegalia y edema de miembros inferiores, pudiendo llegar a desarrollar un síndrome de Budd-Chiari. Habitualmente es consecuencia de problemas técnicos que condicionan estenosis por torsión o compresión de los componentes anastomóticos. Su diagnóstico y tratamiento también es similar al del resto de trombosis, usando ecografía doppler para el diagnóstico inicial y su tratamiento es preferentemente endovascular^{20,25}.

- Hemorragias: en nuestra población ocurre en alrededor del 13% de los pacientes, de los cuales solo un 5% requieren reintervención^{23,24}. Es más frecuente en las primeras 48 horas del postoperatorio, y el tratamiento pasa por corregir posibles trastornos de coagulación mediante el

uso de hemoderivados y si es preciso exploración quirúrgica, que muestra una causa directa del sangrado en el 50% de las reintervenciones²⁰.

- Las estenosis arteriales y venosas, así como los pseudoaneurismas y roturas suelen aparecer después de la tercera semana post-trasplante por lo que no las abordaremos, pero existen excelentes revisiones al respecto²⁵.
- Complicaciones Biliares: están asociadas principalmente a problemas de perfusión arterial o de la técnica operatoria y su aparición siempre debe hacer sospechar la presencia de una complicación arterial concurrente^{26,27}.
 - Fístula biliar y biliomas: es la complicación biliar más frecuente en el postoperatorio inmediato, y suele ser secundarias a problemas en la técnica de la anastomosis, extracción del tutor de Kehr o problemas isquémicos secundarios a trombosis de la arteria hepática. La sintomatología puede ser variada, desde dolor en la zona del injerto, hasta signos de sepsis por peritonitis biliar. El diagnóstico puede ser complejo y precisar de colangiopancreatografía retroendoscópica, colangio-resonancia, colangiografía transparietohepática, colangiografía trans-Kehr o incluso la scintigrafía hepatobiliar. El tratamiento requiere drenaje de los biliomas, antibióticos y tratamiento endoscópico con stents, así como esfinterotomía papilar para favorecer el flujo biliar o incluso derivaciones biliares.
 - Las estenosis biliares suelen ser complicaciones mediatas cuyo diagnóstico y tratamiento se basa en la colangiopancreatografía retroendoscópica diagnóstica y terapéutica con inserción de stents seriados.

Rechazo hiperagudo: este tipo de rechazo es muy infrecuente y se debe a anticuerpos preformados contra el complejo mayor de histocompatibilidad o contra los antígenos de grupo sanguíneo ABO. Se comporta como un fallo/disfunción aguda del injerto

y su tratamiento pasa por pautas de inmunosupresión de rescate, plasmaféresis, rituximab o inmunoglobulina humana, aunque suele ser irreversible^{20,21,28}.

Infecciones: constituyen una de las principales causas de muerte de los pacientes en el periodo temprano, dado el alto nivel de inmunosupresión al que se someten en el post-trasplante inmediato. Durante el primer mes son causadas principalmente por microbiota nosocomial, aunque también pueden estar presentes infecciones por virus como el CMV o la reactivación de los virus B o C según el estado virológico del donante y receptor. Dado el claro predominio de las infecciones bacterianas en el primer mes, el foco más habitual está en relación con complicaciones técnicas alrededor del injerto, como infección de herida quirúrgica, infección de hematomas y áreas de necrosis en el injerto secundarias a complicaciones vasculares, infección del árbol biliar secundaria a biliomas y fístulas biliares o colangitis por estenosis de la anastomosis; otros focos probables son los catéteres vasculares, infección del tracto urinario y neumonías, estos últimos relacionados con estancias prolongadas en el hospital. El tratamiento dependerá de la microbiota habitual de cada centro y debe dirigirse principalmente a bacterias propias del tracto gastrointestinal superior. La profilaxis antimicrobiana habitual contra virus, bacterias y hongos durante la primera fase del postoperatorio disminuye de manera importante la aparición de estas^{20,21,29,30}.

Disfunción/fallo agudo del injerto hepático: es una de las principales causas de muerte en el periodo temprano, especialmente en la primera semana post-trasplante. La definición general es una pobre o nula función del injerto hepático durante la primera semana post-trasplante, y a pesar de que se hace distinción entre la disfunción y el fallo, en gran parte de las fuentes bibliográficas, en la práctica se trata de un nivel diferente de gravedad en la presentación. Este concepto es muy variable según la literatura, dado que puede definirse como un síndrome, que permite identificar un injerto disfuncional por causas objetivables -complicaciones técnicas, toxicidad de fármacos, infecciones o rechazo- siendo entonces una disfunción secundaria o ser una entidad nosológica en si misma cuando, pese

a la ausencia de causas objetivables, el injerto hepático no funciona adecuadamente, en cuyo caso el mecanismo propuesto para su aparición sería el proceso de isquemia-reperusión a la que es sometido el injerto. En el siguiente apartado abordaremos el problema de la definición de la disfunción/fallo del injerto con más detalle^{20,21,23,28,31}.

El problema de la definición de disfunción aguda del injerto hepático

La definición de fallo primario y disfunción del injerto carecen de consenso y es objeto de controversia aun en la actualidad, usándose habitualmente marcadores de función hepática clásicos como la AST, ALT, parámetros de coagulación, bilirrubina sérica/producción de bilirrubina a través de tubos de Kern, aclaramiento de lactato o amonio, verde de indocianina o C-Methacetin³¹⁻³³.

El desarrollo de criterios para definir el fallo primario y la disfunción del injerto empieza en la década de los 80, cuando los trasplantes hepáticos dejan de ser experimentales y aparecen en el horizonte los retrasplantes³⁴. Dichos criterios se desarrollaron para identificar factores de riesgo en receptores y donantes que permitieran una mejor selección de estos, además de identificar de manera rápida esta complicación para poder iniciar tratamientos específicos como las prostaglandinas o el retrasplante³⁵⁻³⁸.

Dado que las listas de pacientes en espera de un trasplante de hígado crecen continuamente, y las técnicas quirúrgicas, cuidados postoperatorios e inmunosupresión han mejorado a lo largo del tiempo, es cada vez más frecuente el trasplante de donantes y receptores por criterios expandidos o “marginales”, lo que previsiblemente aumentará el número de injertos hepáticos en riesgo de fallo o disfunción¹⁷.

Es por esto por lo que los criterios de disfunción/fallo del injerto hepático son muy importantes para identificar rápidamente a estos pacientes, pero también podrían ayudar a establecer límites razonables de exclusión de receptores y donantes, buscando alcanzar el mejor desempeño posible en los programas de trasplante hepático.

En la actualidad, según el criterio que se aplique, la disfunción del injerto se detecta entre el 8-29% de los trasplantes y el fallo primario del injerto entre el 1-7%³¹.

En la literatura hay una amplia variedad de criterios de disfunción/fallo, establecidos con diversas finalidades como: definir factores de riesgo, valorar respuesta a tratamientos o comparar marcadores de disfunción, entre otros^{32,33}. Aunque la mayoría incluyen criterios clínicos o bioquímicos de insuficiencia hepática aguda, estos criterios son muy heterogéneos entre sí y en tanto algunos clasifican la disfunción en grados, otros dan valores numéricos o son dicotómicos.

A continuación, resumimos los criterios de disfunción y fallo del injerto más utilizados. (tabla 1 y tabla 2)

Tabla 1. Criterios de fallo del injerto hepático

Shaw et al 1985 ³⁴	Hipoglucemia profunda, coagulopatía incorregible, coma, fallo renal, acidosis, shock, aumento masivo de transaminasas y bilirrubina
Forster et al 1989 ³⁸	<u>A las 4-6h post apertura de la vena hepática:</u> AST > 5000 U/L, Factor V < 20%, PT > 20seg <u>A las 12-24h post apertura de la vena hepática:</u> AST > 5000 U/L, ALP > 120 U/L, producción de bilis < 50mL, Factor V < 20%, Factor VIII < 60% <i>+ la decisión de retrasplante por el equipo según el estatus renal, pulmonar y neurológico</i>
Quiroga et al 1991 ³⁹	Injerto que falla en demostrar función y tiene evidencia de necrosis isquémica sin causa técnica aparente
Avolio et al 1991 ⁴⁰	<u>Al menos 72h con:</u> AST y ALT > 5000 U/L, BT en la primera semana > 20 mg/dL, ausencia de producción de bilis, PT < 30% pese a PFC o deterioro neurológico relevante
Ploeg et al 1993 ⁴¹⁻⁵²	Necesidad de retrasplante o muerte en la primera semana de trasplante por función del injerto hepático pobre/nula
Takaya et al 1995 ^{35,53}	Necesidad de retrasplante o muerte en las primeras 2 semanas del trasplante por función del injerto hepático pobre/nula
Klein et al 1996 ⁵⁴	<u>A las 24 horas post-trasplante:</u> Producción de bilis < 50mL, PT 1.8 veces el control pese a PFC, acidosis grave, encefalopatía <u>A las 48 horas post-trasplante:</u> Producción de bilis < 100mL, AST > 1000 U/L, PT 1.8 veces el control pese a PFC, acidosis grave, encefalopatía
Ardite et al 1999 ⁵⁵⁻⁵⁸	Necesidad de retrasplante o muerte post- trasplante
Broering et al 2002 ⁵⁹	Muerte o necesidad de retrasplante en los primeros 10 días post-trasplante por pobre/nula función del injerto hepático
Wagener et al 2013 ⁶⁰	Muerte o necesidad de retrasplante durante los 90 días post-trasplante
UNOS policies ⁶¹⁻⁶⁵	<u>En la primera semana post-trasplante:</u> AST ≥ 3000 U/L y al menos uno de los siguientes: INR ≥ 2.5 pH arterial ≤ 7.30 pH venoso ≤ 7.25 Lactato ≥ 4 mmol/L
AST: aspartato transaminasa; ALT: alanina transaminasa; PFC: plasma fresco congelado; INR: international normalized ratio; BT: bilirrubina total; PT: prothrombin time	

Tabla 2. Criterios de disfunción aguda del injerto hepático

Makowka et al 1987 ⁶⁶	<p><i>Buena función:</i> ALT < 1000 U/L, AST < 1500 U/L, PT < 25 seg</p> <p><i>Moderada función:</i> ALT ≥ 1000 < 2500 U/L, AST ≥ 1500 < 3500 U/L, PT > 25 seg</p> <p><i>Función pobre:</i> ALT ≥ 2500 U/L, AST ≥ 3500 U/L</p>
Greig et al 1989 ³⁷	<p><u>Disfunción Grado I:</u> <i>Durante las primeras 72 horas post trasplante:</i> AST < 1000 U/L, producción de bilis > 40mL/día, “coagulación en mejoría”</p> <p><u>Disfunción Grado II:</u> AST > 1000 U/L pero que mejora tras 48 horas, producción de bilis “adecuada”, “coagulación en mejoría”</p> <p><u>Disfunción Grado III:</u> AST > 2500 U/L las primeras 48 horas, producción de bilis < 40 mL/día, “coagulopatía”</p> <p><u>Disfunción Grado IV:</u> “AST en ascenso rápido”, no producción de bilis, “coagulopatía grave”</p>
Avolio et al 1991 ⁴⁰	AST y ALT > 2000 U/L, BT > 10 mg/dL, producción de bilis < 100mL/día, PT < 50% en la primera semana, deterioro neurológico menor o ausente
Ploeg et al 1993 ⁴¹	<u>Desde el 2º al 7º día post trasplante:</u> AST > 2000 U/L, PT > 16 seg, Amonio > 50 µmol/L, ausencia de producción de bilis, PT < 30% pese a PFC, deterioro neurológico relevante
D’Alessandro et al 1993 ⁴²	<u>48 horas post trasplante:</u> AST > 2000 U/L, PT > 16 seg, Amonio > 50 µmol/L
Gonzalez et al 1994 ⁶⁷	<p><u>Calificación de los valores en las primeras 72 horas post-trasplante:</u></p> <p><i>Pico ALT:</i> < 1000 U/L = 1; 1000-2500 U/L = 2; > 2500 U/L = 3</p> <p><i>Media de la Producción de bilis:</i> > 100 mL/día = 1; 40-100 mL/día = 2; < 40 mL/día = 3</p> <p><i>Valle de la Actividad de PT:</i> > 60% espontáneamente = 1; > 60% con PFC = 2; < 60% pese a PFC = 3</p> <p><i>Grupo 1 (buena función) 3-4 puntos</i> <i>Grupo 2 (disfunción moderada del injerto) 5-6 puntos</i> <i>Grupo 3 (disfunción grave del injerto) 7-9 puntos</i></p>
Haller et al 1995 ⁴⁵	AST > 1500 U/L, “pobre producción de bilis”
Deschenes et al 1998 ⁶⁸	<u>Desde el 2º al 7º día post trasplante:</u> BT > 10 mg/dL, PT ≥ 17 seg, encefalopatía
Ureña et al 1998 ⁵³	<u>Durante la primera semana post trasplante:</u> AST > 1500 U/L, PT < 45 %
Ardite et al 1999 ⁵⁵	<u>En las primeras 72 horas post-trasplante:</u> <i>Daño inicial del injerto leve-moderado:</i> ALT < 2500 U/L <i>Daño inicial del injerto grave:</i> ALT > 2500 U/L
Chui et al 2000 ⁴⁷	<u>En el primer día post- trasplante:</u> AST > 2000 U/L

Pokorny et al 2000 ⁴⁶	<p>En las primeras 72 horas post-trasplante:</p> <p><i>Buena función:</i> AST máxima < 1000 U/L, PT > 50 %, producción de bilis > 100 mL/día</p> <p><i>Función razonable:</i> AST 1000-2500 U/L, necesidad de PFC < 2 días, producción de bilis < 100 mL/día</p> <p><i>Función pobre:</i> AST > 2500 U/L, necesidad de PFC > 2 días, producción de bilis < 20 mL/día</p>
Busquets et al 2001 ⁴⁸	<p>Durante la primera semana post-trasplante:</p> <p>ALT > 25 μKat/L (> 1500 U/L), AST > 25 μKat/L (> 1500 U/L), PT > 24 seg</p>
Broering et al 2002 ⁵⁹	<p>ALT, AST o GDH > 2000 U/L o necesidad de PFC > de 5 días post trasplante (PT o Factor V <35%)</p>
Nanashima et al 2002 ^{56 58}	<p>En las primeras 72 horas post-trasplante:</p> <p>Dos valores consecutivos de AST o ALT > 1500 U/L</p>
Heise et al 2003 ⁵⁷	<p>Calificación al 1º, 3º, 7º, 14º día post-trasplante:</p> <p><i>1º día:</i> AST \leq 1800 U/L = 1; AST > 1800 U/L = 2 ALT \leq 1600 U/L = 1; ALT > 1600 U/L = 2 PT \geq 35 % = 1; PT < 35 % = 2 Producción de bilis \geq 50 mL/día = 1; < 50 mL/día = 2</p> <p><i>3º día:</i> AST \leq 550 U/L = 1; AST > 550 U/L = 2 ALT \leq 650 U/L = 1; ALT > 650 U/L = 2 PT \geq 45 % = 1; PT < 45 % = 2 Producción de bilis \geq 50 mL/día = 1; < 50 mL/día = 2</p> <p><i>7º día:</i> AST \leq 30 U/L = 1; AST > 30 U/L = 2 ALT \leq 150 U/L = 1; ALT > 150 U/L = 2 PT \geq 45 % = 1; PT < 45 % = 2 Producción de bilis \geq 200 mL/día o Kehr cerrado = 1; < 200 mL/día = 2</p> <p><i>14º día:</i> AST \leq 50 U/L = 1; AST > 50 U/L = 2 ALT \leq 150 U/L = 1; ALT > 150 U/L = 2 PT \geq 70 % = 1; PT < 70 % = 2 Producción de bilis \geq 200 mL/día o Kehr cerrado = 1; < 200 mL/día = 2</p> <p><i>Buena función: 4-5 puntos</i> <i>Función moderada: 6 puntos</i> <i>Función inicial pobre: 7-8 puntos</i></p>
Berberat et al 2006 ^{49 44}	<p>En la primera semana post-trasplante:</p> <p>AST > 1500 U/L</p>
Silberhumer et al 2007 ⁵⁰	<p>En los primeros 5 días post-trasplante:</p> <p><i>Buena función:</i> AST máxima < 1000 U/L, PT espontáneo > 50 %</p> <p><i>Función razonable:</i> AST 1000 – 2500 U/L, necesidad de PFC < de 2 días</p> <p><i>Función pobre:</i> GOT > 2500 U/L, necesidad de PFC > 2 días</p>
Cieslak et al 2009 ⁶⁹	<p>En la primera semana post-trasplante:</p> <p>AST > 2500 U/L, PT < 50%</p>

Levesque et al 2009 ⁵¹	En los primeros 5 días post-trasplante según PDF-ICG: Complicación postoperatoria (incluye disfunción del injerto) PDF-ICG < 12.85%/minuto
Dhillon et al 2010 ⁵²	(AST+ALT/2) en el segundo día postoperatorio: <i>Primera definición:</i> Buena función: < 400 U/L, Función inicial pobre: > 400 U/L <i>Segunda definición:</i> Buena función: < 285 U/L, Función promedio: 285-986 U/L, Función inicial pobre: > 986 U/L
Lock et al 2010 ⁷⁰	<u>LiMAX® en primeras 4 horas post-trasplante:</u> <i>Disfunción inicial:</i> LiMAX® < 64µg/Kg/h <i>No disfunción inicial:</i> LiMAX® > 64µg/Kg/h
Nemes et al 2010 ⁷¹	<u>Disfunción del injerto si:</u> Cociente BT (µmol/L) / PT (%) al 5º día post-trasplante > 1
Olthooff et al 201 ^{62,63}	Al 7º día post-trasplante uno o más de los siguientes <u>criterios:</u> BT > 10 mg/dL; INR > 1.6; ALT o AST > 2000 U/L
Ikegami et al 2012 ⁷²	<u>Luego de la 1º semana post-trasplante:</u> BT mantenida > 20mg/dL 7 días consecutivos
Sirivatanauksorn et al 2012 ⁴³	<u>1º semana post trasplante:</u> AST > 2000 U/L; PT > 16 seg
Salvalaggio et al 2013 ⁶⁴	En la primera semana post-trasplante: <i>Disfunción leve:</i> Transaminasas > 2000 U/mL pero < 3000 U/mL <i>Disfunción moderada:</i> Transaminasas ≥ 3000 U/mL, BT al 7º día < 10mg/dL <i>Disfunción severa:</i> Transaminasas ≥ 3000 U/mL, BT al 7º día > 10mg/dL ó INR > 1.6
Wagener et al 2013 ⁶⁰	MELD 5º día post- trasplante > 18.9
Pareja et al 2015 ⁶⁵	<u>Pico máximo en las primeras 72 horas post-trasplante:</u> <i>MEAF score = score ALT + score INR + score BT</i> Score ALT= 3.29/1+e-1.9132(ln ALTmax3POD)-6.1723 Score INR= 3.29/1+e-6.8204(ln INRmax3POD)-0.6658 Score BT= 3.4/1+e-1.8005(ln BTmax3POD)-1.0607
AST: aspartato transaminasa; ALT: alanina transaminasa; PFC: plasma fresco congelado; INR: international normalized ratio; BT: bilirrubina total; PT: prothrombin time; GDH: glutamate deshidrogenasa; PDF-ICG: indocyanine green plasma disappearance rate; LiMAX®: liver maximum function capacity test	

Ante tal diversidad de criterios diagnósticos, seleccionar el que se usará para definir la disfunción del injerto es decisivo al plantearse realizar cualquier estudio que evalúe este parámetro, y no hay en la literatura suficiente evidencia como para señalar a alguno de ellos como preferente.

Comportamiento de la Proteína C Reactiva en el postoperatorio inmediato del trasplante ortotópico de hígado

La PCR es un reactante de fase aguda que se activa en las primeras 6 horas posteriores a una agresión y se eleva exponencialmente cada 8 horas hasta alcanzar un pico máximo a las 50 horas. Es sintetizada fundamentalmente por el hígado y su producción está ligada a la correcta función de este⁷³.

El uso de la PCR como marcador de inflamación y, sobre todo, infección en las unidades de cuidados intensivos (UCI), está ampliamente aceptado como parte de la práctica clínica rutinaria, aunque su rol no está completamente definido.

Según Seller et al⁷⁴ aunque los niveles de PCR se relacionan con la presencia de infección, por regla general se encuentran elevados en cualquier paciente crítico ingresado en UCI, indistintamente de la presencia de infección o no (los niveles medios en pacientes no críticos fueron 5.3mg/dL y en pacientes críticos, sin infección 67.8 mg/dL), señalando posiblemente inflamación y no infección.

En el contexto del paciente hepatópata algunos autores han subrayado la posibilidad de que el significado de los niveles de la PCR sea, de hecho, completamente distinto.

En las hepatectomías, diversos estudios han detectado una correlación entre niveles bajos de PCR y función hepática pobre en el postoperatorio⁷⁵⁻⁷⁷. Rahman et al⁷⁶, sugieren que un nivel bajo de PCR, tras una resección hepática, es un factor predictivo de fallo hepático. Este grupo encontró niveles bajos (28 mg/L, 5-119 mg/L) tras resecciones amplias comparadas con resecciones estándar (41 mg/L, 5-85 mg/L) o mínima resección (51 mg/L, 8-203 mg/L). Definieron que niveles de PCR en el primer día del postoperatorio inferiores a 32mg/L se asocian a pacientes que desarrollan fallo hepático o mueren.

En los pacientes cirróticos o con insuficiencia hepática crónica con infecciones, los estudios apuntan a que, a mayor disfunción hepática, estos pacientes presentan niveles

inferiores de PCR respecto a los que tienen la función hepática conservada⁷⁸⁻⁸⁰. MacKenzie et al⁷⁹, estudiaron las concentraciones de PCR durante episodios de bacteriemia en pacientes con disfunción hepática versus pacientes con función hepática conservada, evidenciando unos niveles significativamente inferiores en los pacientes del primer grupo (103mg/L, 29-204mg/L versus 146mg/L, 74->250mg/L).

En el escenario de pacientes con hepatocarcinoma, varios estudios señalan que niveles de PCR elevados antes y después del TOH en estos pacientes se relacionan con recidiva y mortalidad⁸¹⁻⁸⁵.

Respecto al papel de la PCR en el TOH encontramos múltiples estudios con metodología y conclusiones diversas. La mayoría intentan valorar la utilidad de la PCR como marcador de infección o rechazo en el periodo postoperatorio y algunos otros evalúan la capacidad de la PCR para predecir complicaciones, solo unos pocos plantean su uso como marcador de función del injerto hepático.

En general los niveles de PCR presentan una elevación moderada durante el rechazo y disminuyen tras tratamiento. Song et al⁸⁶(n=100. Donante vivo) describen un aumento modesto de la PCR en 63% de los rechazos agudos (rango 1.5-8.7mg/L) y Their et al⁸⁷(n=63. Pediátricos) reportan un 73% de pacientes con PCR >20mg/L, con una mediana de 52mg/L (9-157mg/L) normalizándose (<20mg/L) en un 86% a los 5 días de tratamiento del rechazo. Es evidente la gran variabilidad de los valores en estos estudios, pero las elevaciones de PCR se describen como moderadas ya que en las infecciones se superaron ampliamente estos valores. Sin embargo, otros estudios no han evidenciado cambios en los niveles de PCR en pacientes con rechazo, probablemente por ser una muestra pequeña^{88,89} o periodo de estudio distinto al resto⁹⁰.

Un número limitado de estudios han analizado el valor de la PCR como predictor de complicaciones o mortalidad. Their et al⁸⁷(n=63. Pediátricos) informan que, de su cohorte, 15 pacientes fallecieron o perdieron el injerto hepático, en todos estos la PCR se mantuvo

elevada tras el pico inicial. A la semana, 73% de ellos mantenían la PCR por encima de 20mg/L a diferencia de los pacientes con desenlace favorable que solo la mantuvieron en un 40% ($p=0.04$). Berberat et al⁴⁹($n=59$) evidenciaron que, a mayor expresión del gen de la PCR en biopsias del injerto, tras la reperfusión, aumenta el riesgo de complicaciones en el primer mes post-trasplante. Chung et al⁹¹ ($n=274$. Donante vivo) analizaron la relación entre la PCR antes, durante y en el primer día del TOH con un desenlace compuesto por muerte, disfunción aguda del injerto, infección y disfunción renal aguda. Hallaron una correlación positiva entre la PCR pretrasplante, así como en la caída de la PCR intraoperatoria o si la PCR al primer día del TOH es inferior a la pretrasplante para la aparición del desenlace compuesto desfavorable. Oweira et al⁹² ($n=162$), usando los criterios de Olthoff et al⁶², de disfunción aguda del injerto, determinaron que una PCR menor a 30mg/L, en el tercer día post-TOH, si el paciente presentaba disfunción aguda del injerto, tiene una sensibilidad y especificidad del 38% y 100% para supervivencia a las 6 meses y una PCR menor a 20mg/L, en quinto día post-TOH, si el paciente presentaba disfunción aguda del injerto tiene una sensibilidad y especificidad del 32% y 100% respectivamente. Xing et al⁹³ ($n=25$) estudiaron la correlación entre niveles elevados de PCR el primer día post-TOH y deterioro cognitivo como complicación, hallando una relación positiva. Finalmente, el grupo de Levitsky et al⁸⁸ no halló relación entre los valores de PCR y un desenlace compuesto por rechazo, infección y trombosis.

Algunos de estos estudios analizan de forma específica la relación entre niveles de PCR y desarrollo de infecciones en el postoperatorio de TOH^{86,87,90,94}. Tilg et al⁹⁰($n=23$) describen niveles pico de 157mg/L (65-216mg/L) en el segundo día tras el diagnóstico clínico de infecciones bacterianas. Usando como punto de corte 80mg/L en las primeras 3 semanas post-TOH alcanza una sensibilidad de 75% y especificidad de 100%. Para infecciones por citomegalovirus describe niveles pico de PCR de 98mg/L (36-215mg/L) al quinto día del diagnóstico clínico. Their et al⁸⁷($n=63$. Pediátricos) por su parte, evidencian valores de PCR pico de 85mg/L(10-267mg/L) en un 88% de los pacientes con infección

bacteriana, de hecho, el día del diagnóstico clínico de la infección un 76% de pacientes presentaban PCR elevadas con una mediana de 40mg/L(10-189mg/L). En infecciones graves (sepsis, peritonitis, pielonefritis y neumonía) más de la mitad de los pacientes tenían un pico de PCR superior a 100mg/L. Song et al⁸⁶ (n=100. Donante vivo) reportan valores pico de PCR en infecciones bacterianas que se alcanzan al segundo día del diagnóstico clínico con mediana de 12.6mg/L(0.5-40.7mg/L). En infecciones graves (sepsis y shock séptico) la mayoría de los casos presentaron niveles superiores a 10mg/dL. Zant et al⁹⁴(n=22. Pediátricos) informan una mediana de 109mg/L (33-163mg/L) en pacientes que desarrollan sepsis en los primeros 9 días del TOH, con un punto de corte de 93mg/L obtiene una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de sepsis de 82 y 91% respectivamente. En contraposición a estos estudios Levitsky et al⁸⁸(n=27) no hallaron diferencias entre los niveles de PCR de los pacientes con infección versus pacientes sin complicaciones.

En la mayoría de estos estudios también describen la cinética de la PCR en los primeros días post-TOH. En general, se observa un aumento de la PCR en las primeras 72-96h post-TOH y posteriormente los valores de PCR disminuyen hacia casi la normalidad al final de la primera semana. Burns et al⁹⁵ (n=7) describen un pico alrededor de las 20h post-TOH de 90mg/L(65-115mg/L) con posterior descenso. Izumi et al⁹⁶ (n=21) en la cohorte de receptores con cirrosis describen un aumento de PCR en el primer día post-TOH de 107mg/L(38-256mg/L), con un aumento progresivo hasta alcanzar el pico al cuarto o quinto día postoperatorio y un descenso discreto ya a partir del séptimo día post-TOH. Their et al⁸⁷ (n=63. Pediátricos) encuentran un pico de PCR al segundo día de 43mg/L(6-130mg/L) con una caída hasta la normalidad entre el quinto y décimo día post-TOH. Song et al⁸⁶ (n=100. Donante vivo) coinciden en evidenciar un pico al segundo día postoperatorio con una normalización de los valores al sexto día. Levitsky et al⁸⁸ (n=27) evidencian un pico entre el primer y segundo día de 57mg/L(33-107mg/L) en pacientes sin complicaciones también con normalización al séptimo día post-TOH. Zant et al⁹⁴ (n=22. Pediátricos. 11 donantes vivos) observan un pico de PCR en el primer día post-TOH de 47 mg/L (21-46mg/L) con descenso

progresivo hacia el séptimo día. Tilg et al⁹⁰ en contraposición no encuentran valores detectables de PCR en los pacientes que no presentaron complicaciones, así como Chung et al⁹¹ (n=274. Donante vivo) que evidencian una PCR en el primer día de 1.93 ± 1.05 mg/dL, pero no realizan un seguimiento evolutivo de la misma.

La primera referencia en la literatura al uso de la PCR como marcador de función del injerto hepático data de 1984 cuando el grupo de McCormick et al⁹⁷ (n=5) reportaron una serie de 5 casos de los cuales 4 mostraron un aumento de los niveles de PCR sérica, a las 3-6h del postoperatorio inmediato, y en el quinto caso, nunca pudieron detectar niveles de PCR en sangre, este paciente acabó falleciendo a las 72 horas del postoperatorio y en la autopsia se evidenció una necrosis masiva del injerto hepático.

Posteriormente Burns et al⁹⁵ (n=7) estudian la capacidad del injerto hepático para producir PCR y otras proteínas de fase aguda en el postoperatorio inmediato de TOH para usarlas como marcadores de función del injerto hepático, evidenciando un aumento sostenido de la PCR y del resto de proteínas de fase aguda en las primeras 72h. No obstante, concluyen que el aumento de estos marcadores es moderado por lo que tienen una utilidad limitada para evaluar la función del injerto, pero que pueden ser usados para complementar a las pruebas de función hepática clásicas en la valoración de la función del injerto. Izumi et al⁹⁶ realizan un estudio similar pero no llega a plantear esta hipótesis, tan solo describe la cinética de la PCR y otras proteínas de fase aguda en el postoperatorio.

Las grandes variabilidades de valores, en todos los estudios presentados en estos apartados, son multifactoriales y depende del uso de distintas técnicas de medición, así como las diferencias entre la tecnología disponible para dichas mediciones en el momento del estudio.

Lo que se repite en casi toda la literatura es que el TOH es, en sí mismo, una agresión mayor al organismo, que activa una respuesta inflamatoria importante, incluyendo la síntesis de PCR.

Sin embargo, la producción de PCR depende de la función hepática, por lo cual, si el injerto hepático es disfuncionante, la síntesis de PCR debería verse disminuida^{98,99}. Dicha hipótesis ha sido arrinconada, en favor del estudio de la PCR como marcador de rechazo, infección o complicaciones en el postoperatorio del TOH -como hemos descrito en las líneas anteriores- y la relación de la PCR con su función ha sido estudiada en tan solo un par de series de casos^{95,97}, haciendo necesario estudios de mayor envergadura como el que hemos realizado para explorar esta hipótesis.

Comportamiento de la Procalcitonina en el postoperatorio inmediato del trasplante ortotópico de hígado

La Procalcitonina, prohormona de la calcitonina, normalmente es producida por las células C del tiroides pero, ante un estímulo inflamatorio, casi todos los tejidos son capaces de producirla, alcanzando sus niveles pico a las 24 horas del estímulo inflamatorio¹⁰⁰. Esta capacidad de expresión durante la inflamación ha sido ampliamente estudiada para utilizar la PCT como marcador de infección en humanos^{100,101}.

La PCT está elevada en la mayoría de las infecciones bacterianas, especialmente las Gram negativas, pero también en infecciones fúngicas y virales donde los niveles de PCT suelen estar elevados en menor cuantía¹⁰¹.

Durante los primeros días de postoperatorio tras el trasplante, el desarrollo de infección se asocia a un incremento de la mortalidad. Por esto es importante buscar y tratar de manera activa las infecciones en dichos pacientes y por eso varios grupos han investigado el uso de la PCT como marcador de infección en ese periodo¹⁰².

Pero en determinadas circunstancias, como pueden ser la cirugía mayor, trauma, quemaduras u otros estímulos inflamatorios, la PCT puede elevarse en ausencia de infección, disminuyendo su capacidad de diferenciar inflamación de infección^{101,103-105}.

La elevación de la PCT tras el TOH, por causas diferentes a la infección, ha sido objeto de estudio entre múltiples grupos de investigación, fundamentalmente con la intención de ayudar al diagnóstico diferencial entre rechazo e infección.

La cinética de la PCT en el postoperatorio del TOH ha sido descrita ampliamente en la literatura. Se evidencia un pico en las primeras 48 horas y decae hasta la normalidad entre el quinto y séptimo día post-TOH. Kunz et al¹⁰⁶ (n=22) describen un pico de hasta 40ng/mL en el primer día y posteriormente una caída de los niveles de PCT a la mitad por cada día hasta normalizar alrededor del quinto día post-TOH, que está asociada a un postoperatorio sin complicaciones. Kuse et al^{107,108} (n=40) observan pico de PCT de 5.2 ± 1.23 ng/mL (rango 1.2-15.5ng/mL) en el primer día postoperatorio, normalizándose en la primera semana del TOH en pacientes sin complicaciones. Fazakas et al¹⁰⁹ (n=62) describen un pico en el primer día de 5ng/mL (4-7ng/mL) y luego un descenso progresivo hacia el quinto día post-TOH. Eyraud et al¹¹⁰ (n=67) evidencian un pico de PCT en el primer día post-TOH de 7.3ng/mL (0.6-85ng/mL), en el grupo sin disfunción aguda del injerto, también evidencian una normalización de la PCT hacia el día 6-7 post-TOH. Prieto et al¹¹¹ (n=58) obtienen en pacientes sin complicaciones un pico de PCT en el primer día post-TOH de 1.16 μ g/L (0.58–6.34 μ g/L). Zant et al¹¹² (n=22. Pediátricos) reportan el pico de PCT en el primer día post-TOH 13 ng/mL (2-51) que decrece hasta el séptimo día post-TOH, hasta 0.7 ng/mL (0.2-7). Cousin et al¹¹³ (n=39. Pediátricos) describen resultados similares.

Respecto a la infección y el rechazo, la mayoría apunta a que es útil una vez pasada 5-7 días del postoperatorio cuando se normaliza, detectando infecciones o rechazos si aparecen nuevos picos de PCT. Kuse et al^{107,108} (n=40) no detectan cambios en los valores basales de PCT durante el rechazo agudo. En infecciones detectaron elevación de la PCT superiores a 0.8ng/mL en los pacientes con sepsis, infección intrabdominal y neumonía, analizan el valor predictivo de la PCT para diferenciar infección de rechazo hallando un punto de corte de 5.9ng/mL con área bajo la curva ROC AUC 0.93, 100% de sensibilidad y 75% de especificidad. Coehlo et al¹¹⁴ (n=36. Pediátricos) detectan un aumento de la PCT

a 1.45ng/mL (0.11–375.05ng/mL) en pacientes con infección y no observa cambios en la PCT en caso de rechazo 0.19ng/mL (0.12–0.42ng/mL). Chen et al¹¹⁵ (n=55) determinaron que un valor de 3.1ng/mL permite distinguir si el paciente tiene o no una infección bacteriana asociada a catéter tras el TOH con un área bajo la curva ROC de 0.840 (IC 95%, 0.732–0.948, P<.001). Grammatikopoulos et al¹¹⁶ identificaron una media de PCT de 1.93µg/L (IC 95%, 1.36-2.66) en aquellos con infección bacteriana o fúngica, en comparación con los valores medios de PCT de 0.31 µg/L (IC 95%, 0.15-0.44) en infecciones virales y 0.19µg/L (IC 95%, 0.10-0.48) en episodios de rechazo, por lo cual determinaron que valores superiores a 0.48µg/L de PCT permitían discriminar con 100% de sensibilidad y 91% de especificidad los pacientes que presentaron infección bacteriana/fúngica de los que presentaron rechazo. Sato et al¹¹⁷ (n=130) evidencian que la PCT en el grupo que tuvo bacteriemia en el postoperatorio fue de 10.10 ng/mL, significativamente elevada respecto al grupo sin complicaciones (0.65ng/mL; P< 0.002) y que el grupo de pacientes con rechazo (2.30 ng/mL; P< 0.02), por lo que consideran a la PCT muy útil para el diagnóstico de infección.

La PCT como marcador pronóstico y de complicaciones se ha estudiado algo menos y faltan estudios que hagan referencia al papel de la PCT en la detección de la disfunción aguda del injerto hepático. Kunz et al¹⁰⁶ (n=22) refieren que la evolución de la PCT, del tercer al quinto día post-TOH, es un potente predictor de complicaciones si se mantiene elevada. Fazakas et al¹⁰⁹ (n=61) compararon la PCT en pacientes sin complicaciones con aquellos que las presentaban (trombosis arteria hepática, fallo renal, fallo respiratorio, coagulopatía o sepsis), encontrando que los valores de PCT son significativamente más elevados en los pacientes con complicaciones en los primeros 4 días postoperatorios. Prieto et al¹¹¹ (n=58) determinaron que la elevación de PCT, a las 24 horas del TOH mayor de 1.92µg/L, se relacionó con el desarrollo de complicaciones (OR 9.1, 95% 2.4–33.7). Perrakis et al¹¹⁸(n=32) encuentran una relación estrecha entre un nivel de PCT >5ng/mL y el desarrollo de complicaciones (OR 11.2, 95% 10.81–11.59; P<.025), posteriormente en otro

estudio del mismo grupo hayan que la presentación de un segundo pico de PCT en el post-TOH es un fuerte predictor de complicaciones graves y mortalidad¹¹⁹.

Es evidente que la PCT ha sido ampliamente estudiada para utilizarla como marcador de infección y rechazo en el TOH con resultados heterogéneos. Esta claro que su utilidad diagnóstica en estos aspectos mejora pasada la primera oleada inflamatoria generada por el trasplante per se. Sin embargo, su valor para determinar desenlaces adversos y disfunción aguda del injerto no se ha determinado.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis:

El diagnóstico de disfunción grave del injerto, tras un trasplante hepático, no ha sido consensuado, existiendo numerosas clasificaciones para definirla y sin que se haya podido demostrar de forma clara cuál sería la más adecuada. Ante tal variabilidad, seleccionar qué criterio diagnóstico se usará para definir la disfunción del injerto se perfila como el más crítico en el momento de diseñar cualquier estudio que evalúe este parámetro y no hay en la literatura suficientes evidencia como para señalar a alguno de ellos como preferente. Parece deseable realizar un análisis de estos parámetros para seleccionar el que mejor comportamiento presente en la población específica a estudiar.

La cirugía de trasplante hepático se acompaña de una acentuada respuesta inflamatoria que en teoría debe estimular la liberación de PCR y por tanto condicionar un aumento de los niveles séricos de la misma. Pero, por otra parte, la síntesis de esta proteína depende de una función hepática adecuada para su producción, por lo que, si la función del injerto no es adecuada, su síntesis se verá comprometida y no se detectará esta elevación. La hipótesis de este trabajo es que un nivel bajo de PCR en el postoperatorio, inmediato del trasplante hepático, es un marcador útil para detectar disfunción grave del injerto.

La PCT se eleva de forma significativa en respuesta a la infección. Sin embargo, existen datos que sugieren que, ante la presencia de otros estímulos inflamatorios no infecciosos, también podría elevarse. Dado que el trasplante hepático estimula la respuesta inflamatoria podríamos encontrar una elevación de los niveles de PCT no relacionada con la presencia de infección, lo que comprometería la utilidad de la PCT en la discriminación entre infección y rechazo en el postoperatorio de trasplante hepático. La hipótesis de este trabajo es que observaremos un ascenso de la PCT en el postoperatorio inmediato del

trasplante hepático por encima de sus niveles normales, lo que le restará capacidad para discriminar entre rechazo e infección.

Objetivos:

Primarios:

- Determinar el criterio diagnóstico de disfunción grave del injerto con mejor capacidad pronóstica en la población estudiada.
- Evaluar la utilidad de la PCR como marcador de disfunción grave o fallo primario del injerto tras el trasplante ortotópico de hígado.
- Describir el comportamiento de los niveles séricos de PCT en el postoperatorio inmediato del trasplante ortotópico de hígado.

Secundarios:

- Relacionar los niveles séricos de PCT con la presencia de disfunción renal en el postoperatorio inmediato del trasplante ortotópico de hígado
- Relacionar los niveles séricos de PCT con la presencia de disfunción/fallo de injerto en el postoperatorio inmediato del trasplante ortotópico de hígado
- Relacionar los niveles séricos de PCR con la mortalidad en UCI, intrahospitalaria y a los 2 años
- Relacionar los niveles séricos de PCT con la mortalidad en UCI, intrahospitalaria y a los 2 años

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Prospectivo, de cohortes, analítico, caso-control anillado. Para el diseño del estudio y para la descripción de la metodología usada nos hemos adherido a las recomendaciones de la iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)¹²⁰

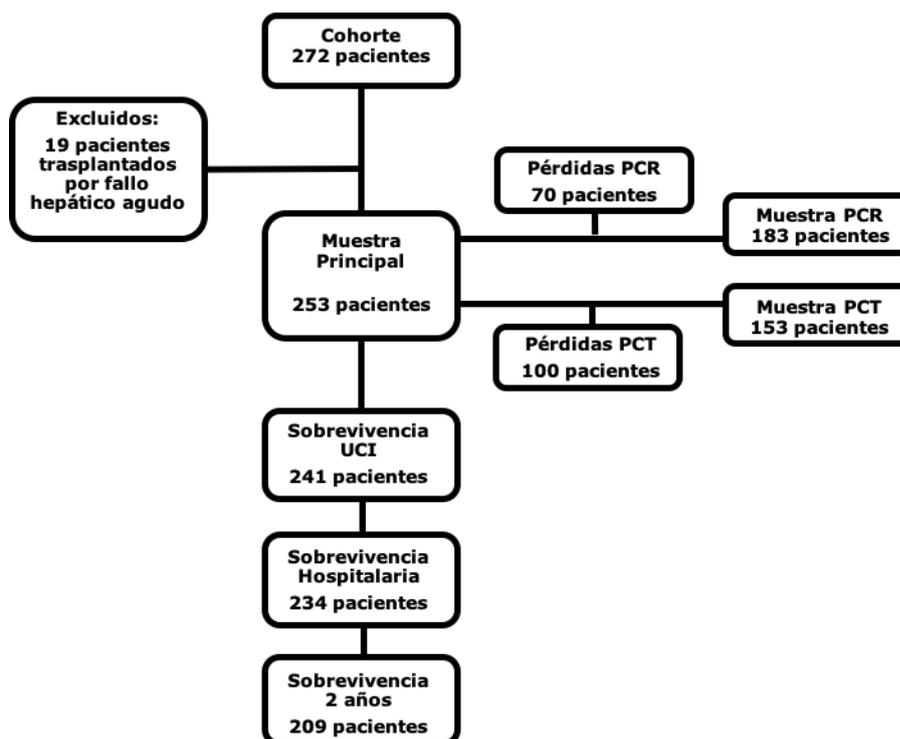
Periodo de estudio: Desde febrero de 2009 hasta febrero de 2015.

Variables principales: Disfunción grave del injerto y/o fallo primario, valores de la PCR y la PCT al ingreso, 1º, 2º y 3º día postoperatorio, mortalidad en UCI, intrahospitalaria y a los dos años, estancia en UCI y estancia hospitalaria

Población: Pacientes mayores de 18 años a quienes se les realizó trasplante ortotópico de hígado electivo (Figura 4).

Figura 4: flujo de pacientes

PCT: procalcitonina; **PCR:** proteína C reactiva; **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos



Muestra: Todos los pacientes ingresados en nuestra unidad de cuidados intensivos en el postoperatorio inmediato de trasplante ortotópico de hígado (centro de referencia para TOH de dos provincias españolas, con programa de trasplante activo desde 1997) durante el periodo de estudio, que no cumplan criterios de exclusión.

Siendo una cohorte prospectiva y sin información en nuestra población, de la desviación estándar de la PCR, no pudimos determinar de antemano el tamaño muestral, por lo cual calculamos en base a los resultados obtenidos el poder estadístico de los mismos utilizando el paquete de poder G^{*121} , para una diferencia media de muestras independientes y una cola, un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,15.

Criterios de exclusión:

- Menor de 18 años.
- Rechazo del paciente o sus representantes a participar en el estudio.
- Trasplante como consecuencia de fallo hepático agudo
- Injerto hepático proveniente de donación en asistolia

Definición de variables:

- Disfunción grave del injerto hepático según puntuación del MEAF score⁶⁵ igual o superior a 8 puntos.
- Disfunción grave del injerto hepático según los criterios de Makowka et al⁶⁶ (ALT \geq 2500 U/L, AST \geq 3500 U/L)
- Disfunción grave del injerto hepático según los criterios de Ardite et al⁵⁵ (ALT > 2500 U/L)
- Disfunción grave del injerto hepático según los criterios de Nanashima et al⁵⁶ (En las primeras 72 horas post-trasplante: Dos valores consecutivos de AST o ALT > 1500 U/L)

- Disfunción grave del injerto hepático según los criterios de Dhillon et al⁵² (AST+ALT/2 en el segundo día postoperatorio mayor a 986 U/L)
- Fallo primario de injerto hepático acorde a la definición de la UNOS⁶¹ (En la primera semana post-trasplante: AST \geq 3000 U/L y al menos uno de los siguientes: INR \geq 2.5, pH arterial \leq 7.30, pH venoso \leq 7.25, Lactato \geq 4 mmol/L)
- Disfunción renal grave como grado 2/3 de la escala AKIN¹²².
- Aclaramiento de creatinina (CrCl) de 2 horas según protocolo validado en nuestra UCI¹²³
- Uso de noradrenalina en mcg/kg/min como marcador subrogado de fallo hemodinámico.
- Necesidad de plasma fresco congelado con marcador subrogado de coagulopatía.
- Edad en años.
- Sexo.
- Peso en kilogramos.
- Estatura en centímetros.
- Gravedad al ingreso en UCI: escalas APACHE II y SOFA.
- Gravedad de disfunción hepática pre-trasplante medida por MELD score
- Antecedentes de insuficiencia renal crónica.
- Antecedentes de hipertensión arterial.
- Antecedentes de diabetes.
- Antecedentes de hepatocarcinoma
- AST en U/L diaria, hasta las 72 horas luego del TOH.
- INR diario, hasta las 72 horas del TOH.
- Factor V en porcentaje diario, hasta las 72 horas del TOH.

- Bilirrubina total en mg/dL diaria, hasta las 72 horas del TOH.
- Creatinina en mg/dL diaria, hasta las 72 horas del TOH.
- Lactato en mmol/L diario, hasta las 72 horas del TOH.
- PCR en mg/L las primeras 12 horas y cada día hasta las 72 horas del TOH.
- PCT en ng/mL en las primeras 12 horas y cada día hasta las 72 horas del TOH
- Mortalidad en UCI
- Mortalidad Hospitalaria
- Mortalidad a los 2 años del alta hospitalaria
- Estancia en UCI días
- Estancia hospitalaria

Procedimientos:

Los pacientes fueron incluidos en la lista de trasplantes por los Especialistas del Aparato Digestivo del programa de trasplantes del Hospital Regional Universitario de Málaga, acorde a los criterios de la ONT. Los receptores fueron tratados según un protocolo realizado por un equipo multidisciplinar, que incluye todas las fases del trasplante (preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria)¹¹. Este protocolo incluye: la técnica quirúrgica “Piggy Back” para la anastomosis de la vena cava inferior del donante y receptor, así como anastomosis término-terminal del colédoco en la mayoría de los casos, manejo del postoperatorio inmediato en la UCI e inmunosupresión protocolizada con inhibidores de la calcineurina y esteroides (el más utilizado), inhibidores m-TOR y esteroides o Anticuerpos Anti IL-2 y esteroides según las características y antecedentes del paciente.

Se realizaron controles analíticos seriados, acorde al protocolo hospitalario¹¹: al momento del ingreso en UCI, en las primeras 12 horas tras el ingreso y luego diariamente hasta el alta de UCI, que incluían: AST, ALT, Bilirrubina total, INR, Factor V, Creatinina,

Lactato, PCR y PCT. Para la realización de este estudio, los pacientes no requirieron muestras sanguíneas ni otros procedimientos añadidos a los contemplados en el protocolo de manejo de trasplantes de nuestro centro hospitalario. Estas variables se registraron en un formulario y luego se introdujeron los datos en una base desagregada y anonimizada, tras comprobar la integridad de los registros. A los 2 años, tras el alta hospitalaria, se corroboró la muerte o supervivencia de los pacientes, examinando las consultas de seguimiento del programa de trasplante que están centralizadas en nuestro centro.

La determinación de la PCR se realizó durante todo el periodo de estudio con el sistema Siemens Dimension Vista 1500 System®. El cartucho de PCR usado en el Dimension Vista 1500 System® es un análisis de diagnóstico in Vitro que realiza una determinación cuantitativa de la PCR en plasma y suero. El método consiste en añadir partículas de poliestileno revestidas con anticuerpos contra la proteína PCR, que se agregan en presencia de PCR en la muestra. Estos agregados dispersan un haz de luz que atraviesa la muestra. La intensidad de luz dispersada es proporcional a la concentración de PCR. El resultado se evalúa mediante comparación con una concentración conocida estándar. El rango de detección de la prueba es de 2.9-190mg/L.

La determinación de la PCT se realizó con el sistema VIDAS® B.R.A.H.M.S PCT™ de la compañía bioMérieux. Es una prueba automatizada que consiste en combinar el método de enzimoimmunoensayo tipo sándwich en un solo paso con una detección final por fluorescencia (ELFA). El rango de detección de la prueba es de 0.05-200 ng/mL de PCT. Para el análisis se consideraron como positivos los valores superiores a 0.5 ng/mL.

Análisis Estadístico:

Realizamos el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, detectando que tan solo las variables edad, altura, peso, MELD score, MEAF score y PCR en los días 1 y 3 presentaban una distribución normal.

Las variables continuas se presentan como media (intervalo de confianza), excepto para

variables que no seguían una distribución normal, que se presentan como mediana (rango intercuartílico). Las variables categóricas se presentan como valor absoluto y porcentajes.

Análisis univariante: se usaron pruebas no paramétricas, dado que la mayoría de las variables no seguían una distribución normal. En todos los test se consideró un nivel de $p < 0,05$ para determinar significación estadística.

Análisis para elegir el criterio diagnóstico de disfunción aguda del injerto hepático:

Se utilizó el coeficiente Kappa de Cohen para evaluar la concordancia entre los distintos criterios de disfunción/fallo de injerto, mostrándose como coeficiente (95% de intervalo de confianza). El criterio para su interpretación fue (tabla 3):

Tabla 3
Interpretación del coeficiente Kappa de Cohen

Concordancia	Kappa
Pobre	<0.20
Leve	0.21-0.40
Moderada	0.41-0.60
Buena	0.61-0.80
Muy buena	>0.80

Se aplicó para cada criterio de fallo/disfunción aguda del injerto un modelo de regresión logística por el método “backward stepwise”, para determinar su capacidad de predecir la mortalidad, incluyendo en el análisis aquellas variables que en el análisis univariante se relacionaron con la variable resultado con un valor de $p < 0.15$.

Se realizaron curvas ROC para cada criterio versus mortalidad en UCI y mortalidad intrahospitalaria -los resultados se muestran como Odds Ratio, 95% de intervalo de confianza-.

Para el análisis de supervivencia a los 2 años se realizó una curva de Kaplan-Meier, además de un análisis univariante por el método de log-rank y todas aquellas variables relacionadas, con un valor de $p < 0.15$, finalmente se incluyeron en el análisis multivariante

con el método de Mantel-Cox -los resultados se muestran como Hazard Ratio, 95% de intervalo de confianza-.

Análisis estadístico del comportamiento de la PCR y PCT durante el postoperatorio del injerto hepático:

Para analizar la relación de la PCR con cada una de las variables principales, dibujamos una curva ROC y analizamos el área bajo la curva junto con sus correspondientes intervalos de confianza (95%) y para determinar el mejor punto de corte para detectar la disfunción grave del injerto calculamos el índice de Youden. Para poder mostrar una curva ROC ascendente que hace más simple la visualización de los resultados usamos la transformación $1/PCR$ tras realizar todos los cálculos con los valores originales de PCR.

Para evaluar si existe relación independiente entre la PCR y PCT con el fallo/disfunción aguda del injerto y mortalidad y de la PCT con la disfunción renal aguda, se construyó un modelo de regresión logística para cada una de estas variables, mediante el método "backward stepwise", e incluyendo en el análisis aquellas variables que en el análisis univariante mostraron se relacionaron con disfunción grave del injerto hepático, mortalidad intrahospitalaria y disfunción renal aguda, para un valor de $p < 0.15$.

El análisis estadístico se realizó usando el paquete estadístico R 3.1.2 para MacOs X¹²⁴ y para la producción de gráficos se utilizó el software estadístico Prism 6 para MacOs X (GraphPad Software Inc®).

Aspectos Éticos:

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestro hospital. Al ingreso en UCI, los pacientes o sus representantes firmaron un consentimiento para el uso de sus datos clínicos. Se tomaron las medidas necesarias para proteger estos datos, acorde con la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y su modificación por el Real Decreto 1720/2007. Los datos se

registraron en una base de datos desagregada y anonimizada. Este protocolo de investigación cumple también con las premisas expresadas en los siguientes documentos:

- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.
- Código de ética y deontología médica de la organización médica colegial.
- Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.
- Guías de buena práctica clínica.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio 272 pacientes ingresaron en nuestra UCI en el postoperatorio inmediato de TOH. De estos pacientes 19 cumplieron criterios de exclusión por lo cual quedaron 253 pacientes para analizar.

Sus características demográficas fueron: edad media 54.7 años (53.5-55.9), 23.5% mujeres. La media de la escala MELD fue de 16.4 puntos (15.5-17.2), la media de la escala SOFA al ingreso fue 6.5 puntos (6.2-6.9) y la media de la mortalidad esperada por la escala APACHE II 14.1% (13.6-14.6).

Los antecedentes más relevantes en nuestra muestra fueron: hepatocarcinoma 35.6%, hipertensión arterial sistémica 27.7%, diabetes mellitus 24.9% e insuficiencia renal crónica en 11.9%. 19 (7.5%) de los pacientes ya habían sido trasplantados de hígado previamente.

Las indicaciones principales del trasplante fueron: enfermedad hepática alcohólica 45.9%, virus hepatotropos en 30.8%, enfermedades del árbol biliar en 8.7%, criptogénica 5.5% y otras entidades 9.1%.

Se analizó el efecto de los antecedentes y las indicaciones de trasplante sobre los biomarcadores estudiados sin hallar diferencias significativas de los valores de PCR y PCT.

La mediana de la estancia hospitalaria previo al trasplante fue de 1 día (0-1), de la estancia en UCI 3 días (3-5) y la mediana de la estancia hospitalaria global 12 días (8-19).

La mortalidad en nuestra cohorte fue de 44 pacientes (17.4%) de los cuales 12 pacientes (4.7%) fallecieron en la UCI, 7 (2.8%) en el hospital tras ser alta de UCI y 25 pacientes (9.9%) a lo largo de los 2 años tras el alta hospitalaria.

Las causas de mortalidad intrahospitalaria fueron: 1 paciente por rechazo agudo, 4 pacientes por fallo primario del injerto, 4 pacientes por complicaciones vasculares y 10 pacientes por fallo multiorgánico (uno de ellos por sepsis).

Durante el periodo de seguimiento de 2 años tras el alta hospitalaria de los 25 pacientes fallecidos solo 14 lo hicieron por problemas relacionados con el injerto hepático: 2 por rechazo, 5 por complicaciones vasculares, 6 por enfermedad hepática recidivante y 1 por complicaciones derivadas del árbol biliar. Ninguno de los pacientes con antecedente de hepatocarcinoma falleció.

Criterios de fallo/disfunción aguda grave del injerto hepático:

Según los criterios de la UNOS, 35 pacientes (13.8%) cumplían criterios de fallo primario del injerto/disfunción grave del injerto hepático, pero cuando aplicamos distintos criterios de disfunción observamos una variabilidad importante: según los criterios de Makowka 16 (6.3%) tenían “función deficiente del injerto”, acorde a los criterios de Ardite 27 (10.7%) tuvieron una “lesión inicial grave”, aplicando los criterios de Nanashima 52 (20.6%) tuvieron una “función deficiente inicial”, Dhillon 78 (30.8%) pacientes y aplicando la escala MEAF superior a 8 puntos fueron 34 (13.4%) pacientes con disfunción grave.

Para valorar la concordancia entre los criterios de Makowka, Ardite, Nanashima, Dhillon y la escala MEAF con los criterios de la UNOS para fallo primario del injerto/disfunción grave del injerto hepático, calculamos el coeficiente Kappa de Cohen, que mostró una concordancia moderada de cada uno de ellos frente a los criterios UNOS: Nanashima 0.55 (0.39-0.68), Ardite 0.49 (0.47-0.50), Makowka 0.46 (0.42-0.6), Dhillon 0.44 (0.32-0.56) y MEAF 0.41 (0.25-0.58).

Posteriormente realizamos un análisis univariante entre cada uno de los criterios de disfunción grave del injerto y la mortalidad, estancia en UCI y estancia hospitalaria que se muestran en la tabla 4.

Tabla 4			
Relación entre los criterios de disfunción grave del injerto, mortalidad y estancias.			
Análisis univariante			
Criterio	Sin disfunción/disfunción leve	Disfunción grave	
Estancia en UCI			
UNOS	4.37(0.26)	9.49(2.00)	P<0.01
Makowka	4.7(0.38)	10.63(7.94)	P<0.01
Ardite	4.72(0.38)	8.07(1.33)	P<0.01
Nanashima	4.43(0.32)	7.58(1.26)	P<0.01
Dhillon	3.97(0.32)	6.86(0.98)	P<0.01
MEAF	4.55(0.31)	8.41(1.80)	P<0.01
Estancia hospitalaria			
UNOS	15.93(1.02)	21.43(2.90)	P<0.01
Makowka	16.26(1.03)	21.00(16.12)	p=ns
Ardite	16.54(1.04)	17.96(2.62)	p=ns
Nanashima	16.13(1.12)	18.87(1.90)	p=ns
Dhillon	16.37(1.86)	19.04(1.75)	p=ns
MEAF	15.68(0.97)	23.18(3.46)	P<0.01
Mortalidad en UCI			
UNOS	4/218(1.8%)	8/35(22.9%)	P<0.01
Makowka	8/237(3.4%)	4/16(25%)	P<0.01
Ardite	7/226(3.1%)	5/27(18.5%)	P<0.01
Nanashima	4/201(2%)	8/52(15.4%)	P<0.01
Dhillon	4/175(2.3%)	8/78(10.3%)	p=0.01
MEAF	5/219(2.3%)	7/34(20.6%)	P<0.01
Mortalidad intrahospitalaria			
UNOS	10/218(4.6%)	9/35(25.7%)	P<0.01
Makowka	14/237(5.9%)	5/16(31.3%)	P<0.01
Ardite	13/226(5.8%)	6/27(22.2%)	P<0.01
Nanashima	9/201(4.5%)	10/52(19.2%)	P=0.01
Dhillon	9/175(5.1%)	10/78(12.8%)	P<0.05
MEAF	9/219(4.1%)	10/34(29.4%)	P<0.01
Estancia en días; media (error estándar de la media)			
UNOS: United Network for Organ Sharing; MEAF: Model for Early Allograft Function Scoring			

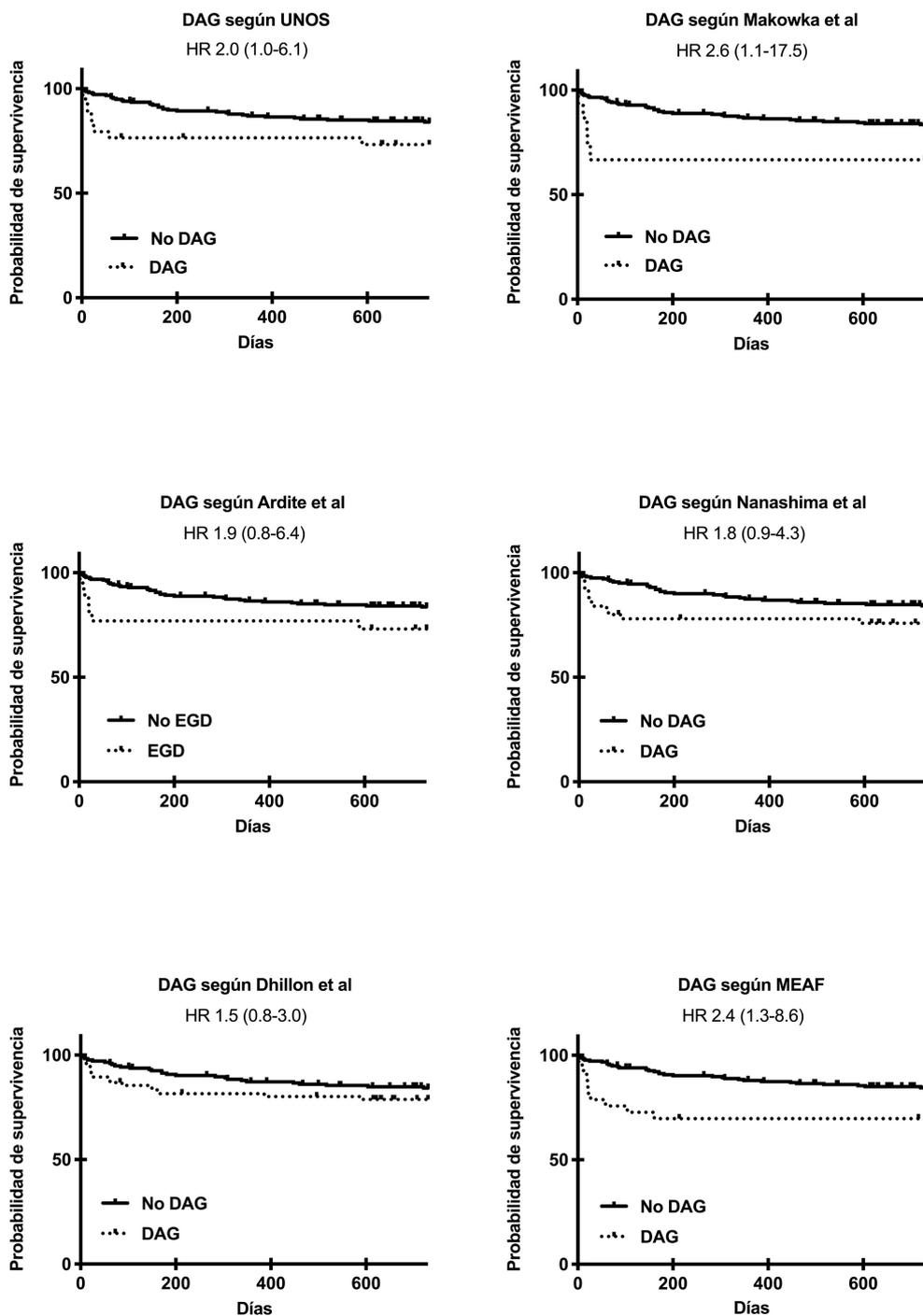
A continuación, realizamos un análisis multivariante y dibujamos una curva ROC para determinar la capacidad de cada uno de estos criterios de predecir la mortalidad en UCI y la mortalidad intrahospitalaria. En base a los resultados del análisis de regresión, se confirmó una relación independiente para insuficiencia renal crónica previa, APACHE II al ingreso, insuficiencia renal aguda durante el ingreso y trasplante hepático previo. El test de Hosmer-Lemeshow mostró una buena discriminación (p 0.43) para los modelos calculados. Los resultados del análisis multivariante se muestran en la tabla 5. Finalmente se dibujó una

curva de Kaplan-Meier para analizar la supervivencia a los 2 años, que se puede observar en la figura 5.

Tabla 5			
Capacidad predictiva de la mortalidad en UCI e intrahospitalaria y supervivencia a los 2 años de los criterios de disfunción aguda grave del injerto			
Criterio	UCI	Hospital	A los 2 años
	OR		HR
UNOS	*10.4 (1.1-31.7)	3.0(0.9-10.0)	*2.0 (1.0-6.1)
Makowka	*12.9 (2.6-63)	2.0(0.5-8.3)	*2.6 (1.1-17.5)
Ardite	*7.1 (1.7-29.3)	1.5(0.4-5.5)	1.9(0.8-6.4)
Nanashima	*8.8 (2.3-34.1)	2.6(0.9-7.9)	1.8(0.9-4.3)
Dhillon	3.3(0.6-17.3)	1.4(0.5-4.3)	1.5(0.8-3.0)
MEAF	*6.5 (1.7-24.4)	*5 (1.6-15.5)	*2.4 (1.3-8.6)
Área bajo la Curva ROC			
UNOS	*0.61 (0.49-0.72)	*0.61 (0.49-0.72)	0.57(0.46-0.67)
Makowka	0.61(0.45-0.77)	0.63(0.47-0.79)	0.58(0.42-0.73)
Ardite	0.58(0.45-0.70)	0.58(0.46-0.71)	0.55(0.43-0.67)
Nanashima	0.57(0.47-0.66)	0.57(0.48-0.67)	0.55(0.46-0.64)
Dhillon	0.54(0.46-0.62)	0.54(0.46-0.62)	0.53(0.45-0.61)
MEAF	0.59(0.48-0.70)	*0.63 (0.51-0.74)	0.59(0.48-0.70)
<p>OR: odds ratio (intervalo de confianza 95%). HR: hazard ratio (intervalo de confianza 95%). ROC: receiver operating characteristic (intervalo de confianza 95%). *p <0.05</p> <p>UNOS: United Network for Organ Sharing. MEAF: Model for Early Allograft Function Scoring</p>			

Figura 5. Impacto de la disfunción grave del injerto en la supervivencia a los 2 años. Curvas de Kaplan-Meier para cada criterio.

DAG: disfunción aguda grave. **HR:** Hazard ratio (intervalo de confianza 95%)



La escala MEAF tuvo la mejor capacidad predictiva en nuestra población, por lo que es este el criterio que hemos aplicado como diagnóstico de disfunción grave del injerto para el resto del estudio.

Comportamiento de la PCR en el postoperatorio inmediato del TOH y utilidad pronóstica:

De los 253 pacientes analizados, obtuvimos una determinación válida de la PCR al ingreso en UCI en 183 pacientes (180 pacientes a las 24 horas y 155 pacientes a las 48 horas del ingreso en UCI).

La media de la PCR al ingreso fue de 57.5 mg/L (51.6-63.3), a las 24 horas 80.1 mg/L (72.9-87.3) y a las 48 horas 69.9 mg/L (62.5-77.4). La media de los valores más bajos de PCR fue 52.3 mg/L (46.8-57.9). La concentración de la PCR y de los principales marcadores séricos de función hepática se exponen en la tabla 6.

Tabla 6				
Cambios en la PCR y marcadores de función hepática tras el TOH				
	Al ingreso en UCI	24 horas	48 horas	Peor valor*
n	183	180	155	
PCR (mg/L)	57.5 (51.6-63.3)	80.1 (72.9-87.3)	69.9 (62.5-77.4)	52.3 (46.8-57.9)
Lactato (mmol/L)	2.3 (2-2.6)	1.6 (1.4-1.9)	1.4 (1.1-1.6)	2.7 (2.3-3.0)
ALT (UI/L)	1118 (841-1195)	987 (833-1141)	845 (696-993)	1284 (1081-1487)
AST (UI/L)	1765 (1489-2041)	1383 (1073-1693)	820 (512-1128)	2237 (1833-2641)
INR	2.02 (1.94-2.11)	1.77 (1.68-1.85)	1.51 (1.45-1.58)	2.12 (2.02-2.2)
BT (mg/dL)	4.7 (4.2-5.2)	3.5 (3.1-4.0)	3.3 (2.6-4.1)	5.2 (4.6-5.9)
Creatinina (mg/dL)	0.99 (0.94-1.1)	1.14 (1.07-1.20)	1.16 (1.07-1.24)	1.29 (1.21-1.37)
Media (error estándar de la media); * Si existían más de una determinación por día, el menor valor para la PCR y el mayor para el resto de las variables fue el analizado AST : aspartato transaminasa; ALT : alanina transaminasa; INR : international normalized ratio; BT : bilirrubina total				

Comportamiento de la PCR en el contexto del fallo/disfunción aguda grave del injerto:

De los 183 pacientes, 26(14.2%) fueron diagnosticados de disfunción grave del injerto hepático (escala MEAF >8 puntos) teniendo mayor mortalidad que el resto (23.1% vs 2.5%; OR 11.48 [95% CI 2.98-44.19]).

En pacientes con disfunción grave del injerto, la PCR al ingreso fue de 39.3 mg/L (29.8-48.7) vs. 60.5 mg/L (53.9-67.0) en el resto de los pacientes ($p < 0.05$). La PCR más baja durante las primeras 72 horas fue de 36.7 mg/L (28.4-44.9) vs. 54.9 mg/L (48.7-61.2) en el resto ($p 0.067$). Estos resultados y la comparación de otras variables relevantes se exponen en la tabla 7.

El modelo de regresión logística, donde se incluyeron las variables sexo, edad, Insuficiencia renal crónica, TOH previo, MELD pretrasplante, APACHE II, Lactato pico, creatinina al ingreso en UCI, creatinina pico y PCR al ingreso, mostró que la edad (OR 0.95, 0.90-0.99), lactato elevado (OR 1.27, 1.04-1.55), escala APACHE II (OR 1.12, 1.01-1.20) y creatinina elevada (OR 3.51, 1.43-8.59), son las variables relacionadas independientemente con la disfunción grave del injerto mostrando una buena discriminación según el test de Hosmer-Lemeshow ($p=0.58$).

Dibujamos una curva ROC en la que se computaron los valores de PCR, lactato y creatinina al ingreso en UCI versus la escala MEAF (mayor o menor a 8 puntos – punto de corte para disfunción grave del injerto). Los resultados se muestran en la figura 6. Solo se compararon estos valores porque el resto de los parámetros pertinentes (transaminasas, INR, bilirrubina) están incluidos en la ecuación de la escala MEAF.

Figura 6. Curvas ROC para PCR, lactato y creatinina versus disfunción grave del injerto (MEAF ≥ 8 puntos).

AuC: área bajo la curva ROC (intervalo de confianza 95%). **PCR:** proteína C reactiva. *Se utilizó el constructo matemático $1/\text{PCR}$ para dibujar la curva ROC.

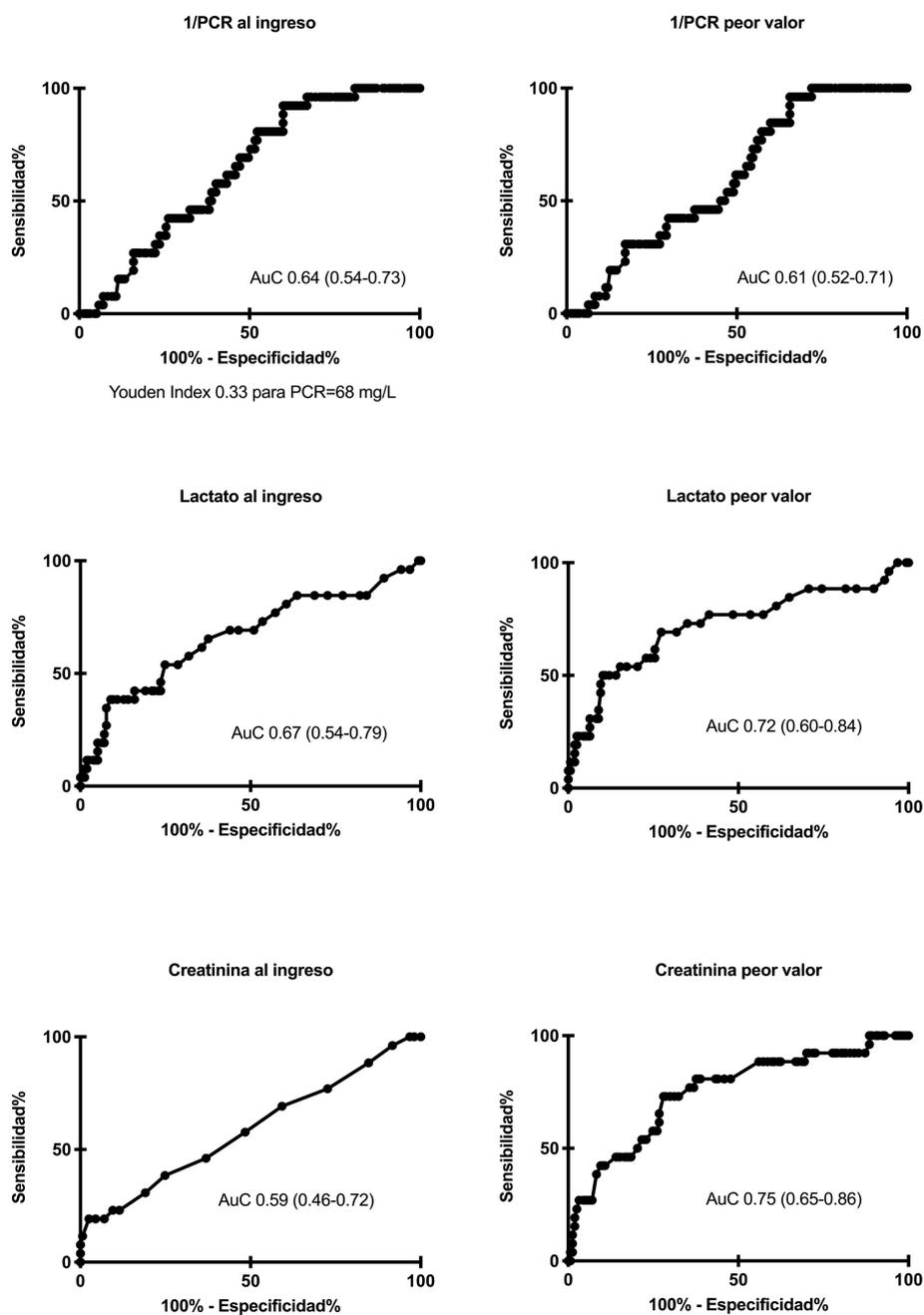


Tabla 7				
Cambios en los marcadores de función hepática en relación con la disfunción grave del injerto				
Variables	Sin disfunción grave	Disfunción grave	p	ROC AuC
PCR al ingreso (mg/L)	60.5 (53.9-67.0)	39.3 (29.8-48.7)	< 0.05	0.64 (0.54-0.73)*
Menor PCR (mg/L)	54.9 (48.7-61.2)	36.7 (28.4-44.9)	ns (0.067)	0.61 (0.52-0.71)*
Lactato al ingreso (mmol/L)	2.1 (1.9-2.4)	3.6 (2.1-5.1)	< 0.01	0.67 (0.54-0.79)
Peor lactato (mmol/L)	2.4 (2.1-2.6)	4.7 (3.0-6.3)	< 0.01	0.72 (0.60-0.84)
Creatinina al ingreso (mg/dL)	0.97 (0.92-1.02)	1.18 (0.94-1.41)	ns	0.59 (0.46-0.72)
Peor creatinina (mg/dL)	1.22 (1.15-1.30)	1.69 (1.47-1.92)	< 0.001	0.75 (0.65-0.86)
Media (error estándar de la media) y AuC: área bajo la curva ROC (intervalo de confianza 95). Disfunción grave del injerto= MEAF score > 8 puntos; *Se utilizó el constructo matemático 1/CRP para dibujar la curva ROC.				

Utilizando el índice de Youden, calculamos que el mejor punto de corte de la PCR para detectar disfunción grave del injerto es menor de 68 mg/L (índice de Youden 0.33), con una sensibilidad del 92.3%, especificidad del 40.1%, valor predictivo negativo 97% y valor predictivo positivo del 20%.

La PCR como marcador pronóstico de mortalidad en el postoperatorio inmediato de TOH:

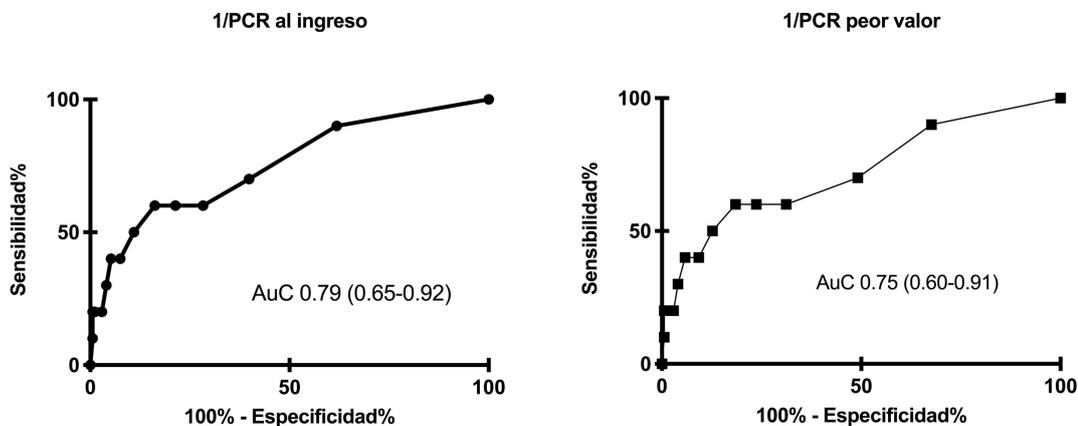
Hallamos una relación inversamente proporcional de los niveles de PCR al ingreso en UCI con la mortalidad intrahospitalaria, observando niveles de 59.4 mg/L (53.4-65.4) en supervivientes versus 24.4 mg/L (9.2-39.7) en pacientes fallecidos ($p < 0.01$). Los valores más bajos de PCR en las primeras 72 horas fueron de 53.9 mg/L (48.2-59.7) en supervivientes y 24.5 mg/L (9.2-39.7) en fallecidos ($p < 0.01$)

El área bajo la curva ROC fue de 0.79 (0.65-0.92) para la PCR al ingreso en UCI y 0.75 (0.60-0.91) para la PCR más baja en las primeras 72 horas. Estos resultados se muestran en la tabla 8 y figura 7.

Tabla 8			
Cambios en los marcadores de función hepática en relación con la mortalidad intrahospitalaria			
VARIABLES	VIVOS	MUERTOS	VALOR P
PCR al ingreso (mg/L)	59.4 (53.4-65.4)	24.4 (9.2-39.7)	< 0.01
Menor PCR (mg/L)	53.9 (48.2-59.7)	24.5 (9.2-39.7)	< 0.01
Lactato al ingreso (mmol/L)	2.2 (1.9-2.4)	4.7 (0.9-8.4)	< 0.05
Peor lactato (mmol/L)	2.4 (2.2-2.7)	6.7 (2.8-10.6)	< 0.01
ALT al ingreso (UI/L)	1012 (831-1192)	1120 (105-2136)	ns
Peor ALT (UI/L)	1219 (1021-1416)	2409 (897-3921)	ns (0.099)
AST al ingreso (UI/L)	1734 (1457-2010)	2304 (382-4226)	ns
Peor AST (UI/L)	2011 (1684-2338)	6146 (1278-11014)	ns
INR al ingreso	1.98 (1.91-2.06)	2.82 (2.16-3.47)	< 0.01
Peor INR	2.04 (1.97-2.12)	3.46 (2.50-4.42)	< 0.01
BT al ingreso(mg/dL)	4.7 (4.1-5.2)	5.3 (3.2-7.5)	ns
Peor BT (mg/dL)	5.2 (4.5-5.9)	6.2 (4.2-8.2)	ns (0.068)
Creatinina al ingreso (mg/dL)	0.98 (0.93-1.04)	1.25 (0.83-1.67)	ns (0.083)
Peor creatinina (mg/dL)	1.27 (1.19-1.35)	1.66 (1.32-1.99)	ns
Media (error estándar de la media)			
AST: aspartato transaminasa; ALT: alanina transaminasa; INR: international normalized ratio; BT: bilirrubina total			

Figura 7. Curvas ROC para PCR versus mortalidad intrahospitalaria.

AuC: área bajo la curva ROC (intervalo de confianza 95%). **PCR:** proteína C reactiva. *Se utilizó el constructo matemático 1/PCR para dibujar la curva ROC



El modelo de regresión logística mostró que la escala APACHE II (OR 1.34, 95%IC 1.08-1.66), lactato elevado (1.42, 1.11-1.82), y la PCR al ingreso en UCI (0.95, 0.90-0.99), fueron las variables con relación independiente con la mortalidad, nuevamente con una buena discriminación acorde al test de Hosmer-Lemeshow ($p=0.40$).

Comportamiento de la PCT en el postoperatorio inmediato del TOH y utilidad pronóstica:

De 253 pacientes se obtuvo una determinación válida de PCT al ingreso en la UCI en 153. Dieciséis pacientes (10,5%) desarrollaron disfunción del injerto, 23 (15%) desarrollaron disfunción renal AKIN 2-3 y en dos casos se diagnosticó una infección en la fase tardía de su ingreso en la UCI. La mortalidad en la UCI para este grupo fue de 6 pacientes (3,9%) y la mortalidad hospitalaria global 8 pacientes (5,2%).

La media de PCT al ingreso fue de 8,51 (11,85) ng/ml, a las 24 horas 12,24 (13,99) ng/ml y a las 48 horas 11,38 (13,23) ng/ml. El Delta de PCT para este intervalo fue de 3.73 (9.78) ng/ml. En dos pacientes infectados en fase tardía, la PCT fue de 7,12 (3,79) ng/ml al ingreso y de 6,16 (5,3) ng/ml y 6,0 (5,8) ng/ml a las 24 y 48 horas respectivamente, sin diferencias estadísticas con el resto.

El análisis univariante mostró que el uso de plasma fresco congelado, oliguria, disfunción del injerto y desarrollo de disfunción renal (AKIN 2-3) tuvo una relación significativa con los cambios en los niveles de PCT.

Comportamiento de la PCT en pacientes en los que se esperaban valores normales:

Setenta y un pacientes que no presentaron disfunción del injerto, disfunción renal AKIN 2-3 o infección tardía, se analizaron por separado y encontramos que los niveles medios de PCT se elevaron por encima del umbral considerado normal: 8.75 (13.7) ng/ml al ingreso y 10.83 (13.1) ng/ml y 10.25 (13.45) ng/ml a 24 y 48 horas respectivamente. La distribución por percentiles para estos pacientes se puede ver en la tabla 9.

Tabla 9
Distribución de la PCT por percentiles en pacientes en los que se esperaban valores normales

	n	Percentiles								
		10	20	30	40	50	60	70	80	90
PCT al ingreso	153	0.53	1.21	2.22	3.02	4.01	5.58	7.86	12.38	22.78
PCT 24 horas	153	0.98	2.22	3.19	4.82	6.27	9.37	14.64	21.74	31.64
PCT 48 horas	128	0.88	1.92	2.66	3.94	5.85	8.47	13.29	20.66	29.29
PCT: procalcitonina										

Comportamiento de la PCT en el contexto del fallo/disfunción aguda grave del injerto:

Los niveles de PCT al ingreso en esos 16 pacientes fueron 11.94 (10.77) ng/ml en fallo/disfunción grave del injerto frente a 8.12 (11.95) ng/ml en el resto; 17.68 (15.90) ng/ml frente a 11.61 (13.67) ng/ml a las 24h y 10.84 (13.21) ng/ml frente a 15.47 (13.06) ng/ml a las 48h, sin diferencias significativas.

El análisis multivariante, con el fallo/disfunción grave del injerto como variable dependiente, confirmó este hallazgo con un OR para PCT al ingreso de 1.02 (IC del 95% 0.97-1.01) y OR para delta PCT 0.98 (0.92-1.05).

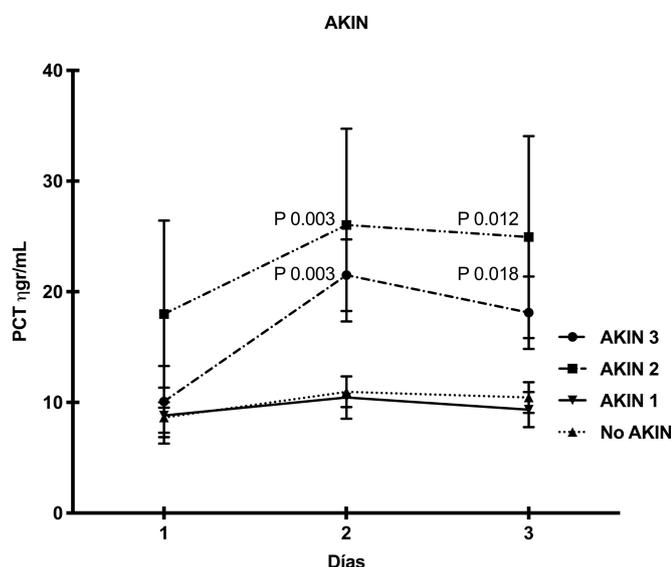
Comportamiento de la PCT en pacientes en disfunción renal AKIN 2-3:

Se detectó un aumento significativo en los niveles de PCT durante el segundo y tercer día después del ingreso en los 23 pacientes con disfunción renal aguda AKIN 2-3 (Figura 8), los pacientes con AKIN 1 no tuvieron diferencias con el resto de los pacientes.

En pacientes, sin disfunción renal o con disfunción renal AKIN 1, los niveles de PCT al ingreso fueron 10.47 (11.89) ng/ml frente a 8.17 (11.86) ng/ml de los pacientes AKIN 2-3 (p ns); 20.39 (16.72) ng/ml contra 10.80 (13.00) ng/ml (p 0.002) a las 24h y 17.78 (15.82) ng/ml contra 10.12 (12.36) ng/ml (p 0.015) a las 48h, respectivamente.

Figura 8. Niveles de PCT según escala AKIN

PCT: procalcitonina, **AKIN:** Acute Kidney Injury Network



El análisis multivariante con la disfunción renal aguda AKIN 2-3, como variable dependiente, confirmó una relación independiente entre esta y la PCT con un OR para el delta PCT de 1.06 (IC del 95%: 1.02-1.11; p 0.004).

Comportamiento de la PCT en relación con el aclaramiento de creatinina:

En un subconjunto de 84 pacientes, en los que al menos un aclaramiento de creatinina se había medido en una muestra de orina de dos horas (180 muestras en total), exploramos la relación entre el aclaramiento de creatinina (CrCl) y creatinina (Crs) con la PCT y encontramos una correlación significativa pero débil (Figura 9 y Figura 10), con una R cuadrado para el aclaramiento de creatinina de 0.02 (p 0.04) y de 0.03 (p 0.01) para la creatinina.

Figura 9. Correlación entre PCT y aclaramiento de creatinina

PCT: procalcitonina; **CrCl:** Aclaramiento de creatinina

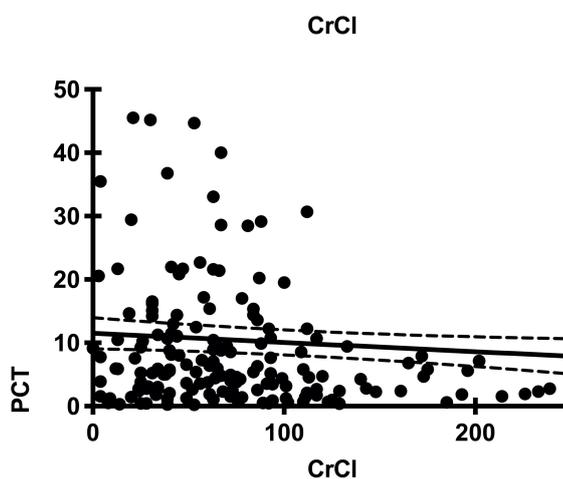
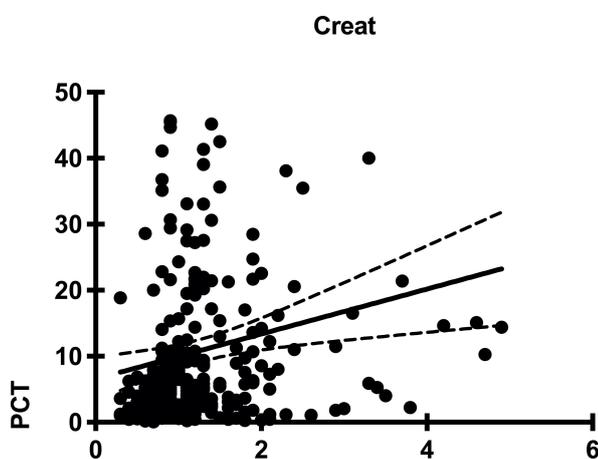


Figura 10. Correlación entre PCT y creatinina

PCT: procalcitonina; **Creat:** creatinina



La PCT como marcador pronóstico de mortalidad en el postoperatorio inmediato de TOH:

La PCT a las 24 y 48 horas mostró una relación significativa con la mortalidad hospitalaria. La PCT a las 24 h fue de 24.78 (23.18) ng/ml en pacientes fallecidos frente a 11.55 (13.09) ng/ml en los sobrevivientes (p 0.009) y a las 48 h 29.55 (24.53) ng/ml vs 10.49 (11.90) ng/ml (p <0,001).

DISCUSIÓN

Los cuidados en el postoperatorio inmediato del TOH están dirigidos a determinar si la función del injerto es adecuada y el control de las posibles complicaciones.

La valoración de la función del injerto clásicamente¹¹ se ha basado en determinar su capacidad de síntesis, principalmente mediante el análisis de factores de coagulación (INR o factor V), la viabilidad celular (citólisis), basada en los niveles de AST y ALT y la función excretora (colestasis), basada en la bilirrubina y la depuración valorada a través de los niveles de lactato o amonio.

Sin embargo, estos parámetros tienen limitaciones, en particular los factores de la coagulación y la bilirrubina porque cambian tardíamente (48-72 horas) y los niveles de lactato o amonio pueden verse modificados por estados de hipoperfusión y catabolismo.

Tener un marcador de la función hepática que sea sensible, fácil de detectar y con una respuesta rápida a los cambios de la función del órgano, tendrá un impacto en la monitorización del postoperatorio inmediato del TOH.

Disfunción aguda grave del injerto

Durante la realización de este protocolo de investigación nos encontramos con grandes dificultades para definir una de las variables resultado principales, que es la disfunción temprana del injerto, al encontrarnos una miríada de criterios diagnósticos y una ausencia de consenso en la definición de esta entidad nosológica/síndrome. Es por esto por lo que nos dispusimos a evaluar el desempeño de varios criterios para diagnosticar disfunción aguda grave del injerto hepático y su relación con la mortalidad como marcador último de gravedad.

Como consecuencia de la gran cantidad de criterios propuestos, la epidemiología de la disfunción temprana del injerto aún no está bien caracterizada, por lo cual la incidencia reportada por varios grupos de investigación difiere entre ellos y con la registrada en

nuestro estudio: la ausencia de función primaria del injerto según el criterio UNOS fue de 13.8% en nuestra población; Makowka et al⁶⁶ encontraron una función deficiente en el 17,5% de sus pacientes, frente al 6,3% en nuestra población, y Ardite et al⁵⁵ detectaron un 19% de lesión inicial grave mientras que en nuestra serie solo se detectó un 10,7%. Nuestros resultados se aproximan más a los de Nanashima et al⁵⁶ (18.3% de "función deficiente inicial de injerto" versus 20.6% en nuestra cohorte) o Dhillon et al⁵² (26% de "función inicial de injerto deficiente" contra 30.8% en nuestra cohorte). La utilización de los criterios MEAF > 8 en nuestra población es la que ha proporcionado unos valores más coincidentes con los criterios UNOS⁶¹. Por tanto, nuestros resultados confirman la gran variabilidad en el diagnóstico de disfunción según los criterios utilizados, como también señala Chen et al en una revisión reciente³¹.

Varios factores podrían explicar estas diferencias: el hecho de que fueran estudios de un solo centro, datos recopilados retrospectivamente, o quizás se puedan atribuir a los avances en el proceso de atención del trasplante, ya que la incidencia de la disfunción y otras complicaciones parecen estar disminuyendo a pesar del uso de órganos provenientes de donantes por criterios expandidos^{16,33}.

En la situación actual, donde existe un número limitado de donantes, la aparición de disfunción después de trasplante implica un doble problema: un aumento del riesgo de complicaciones postoperatorias para el receptor y la posibilidad de que, en un receptor diferente no se desarrollen estas complicaciones³⁴. Por lo tanto, es necesario definir con precisión los factores de riesgo para la disfunción, pero esto es difícil debido a la falta de consenso entre los investigadores sobre cómo definirlo^{31-33,125,126}. Obviamente, esta falta de consenso es perjudicial para el diseño de estrategias de investigación que podrían ayudar a los médicos a decidir y tratar a estos pacientes, dificultando nuestra capacidad de mejorar el proceso de trasplante.

Nuestro principal desafío al comparar estos conjuntos de diagnóstico fue cómo medir su rendimiento. Debido a que faltan criterios definidos, ya sea analíticos o patológicos, decidimos analizar su capacidad para predecir variables resultado tempranas y tardías (estancia hospitalaria y mortalidad) dado que existe una relación clara entre la disfunción y dichas variables resultado y hemos podido demostrar que, efectivamente, se evidencia una mayor estancia y mortalidad en aquellos pacientes que desarrollan disfunción, independientemente del conjunto de diagnóstico utilizado (Tabla 4).

De acuerdo con nuestros resultados, los criterios de UNOS⁶¹, MEAF⁶⁵, Makowka et al⁶⁶, Ardite et al⁵⁵ y Nanashima et al⁵⁶ mostraron un buen desempeño en la predicción de la mortalidad en la UCI y todos ellos funcionaron bien prediciendo la duración de la estancia en la UCI. Esto se esperaba ya que la mayoría de estos criterios se desarrollaron para su uso durante la primera semana del postoperatorio, a pesar de la escasa concordancia mostrada por los valores del coeficiente Kappa, lo que apunta a un conjunto diferente de pacientes que son detectados por cada criterio. Nuestros resultados también demuestran que, con respecto a la mortalidad intrahospitalaria, todos los criterios excepto MEAF⁶⁵, muestran una escasa correlación, de acuerdo con los resultados reportados en la publicación original de esta escala y los de una cohorte de validación externa^{65,127}.

Debemos reconocer algunas limitaciones al abordar el problema de la definición de la disfunción temprana del injerto. Al igual que en todos los estudios anteriores publicados, los criterios se basan en parámetros clínicos y de laboratorio que marcan un grupo de pacientes con un peor resultado, pero los hallazgos anatomopatológicos correspondientes (que definitivamente podrían determinar que la disfunción es responsable de la clínica) no se han definido, lo que no permite confirmar con certeza el diagnóstico. A pesar de esto, tener en cuenta los diferentes criterios ya utilizados en la práctica clínica y comparar su desempeño, incluso cuando no se cuenta con la confirmación definitiva de la disfunción, puede ser útil para definir cuál de estas herramientas se comporta mejor en nuestra población para predecir la morbilidad y la mortalidad.

Además, otra de las limitaciones es que estas observaciones se han hecho en un único centro hospitalario, lo que restringe la validez externa de nuestros resultados. Al ser un análisis sobre los criterios diagnósticos, este aspecto es crítico, pero el paciente y el proceso de trasplante están bien caracterizados, y nuestro equipo tiene una gran experiencia en su manejo. Los criterios para la asignación de injertos, la selección de pacientes, el abordaje quirúrgico y los regímenes inmunosupresores están ampliamente acordados y existe una variabilidad escasa entre los centros, por lo que nuestros datos pueden extrapolarse razonablemente a otros grupos cuyos protocolos de manejo de los pacientes sean similares. Además, la comparación de estos criterios en diferentes poblaciones (las de sus estudios originales y la de este protocolo) ayuda a precisar la validez externa de estas herramientas.

Por otra parte, analizamos solo los casos clasificados como disfunción grave para los criterios de Makowka et al⁶⁶, Ardite et al⁵⁵, Dhillon et al⁵² y MEAF⁶⁵; si hubiéramos incluido pacientes con disfunción leve, las comparaciones no habrían sido clínicamente consistentes. Teniendo en cuenta estos hechos, creemos que nuestros resultados se ajustan a la realidad y marcan el camino para nuevos estudios sobre este tema.

Otro posible inconveniente fue la exclusión de los pacientes con insuficiencia hepática aguda. Nuestra decisión estuvo motivada por la posibilidad de un comportamiento diferente de los marcadores de citólisis. Teniendo en cuenta que todos los criterios incluidos en el protocolo de estudio dependen en gran medida de los niveles de transaminasas, la inclusión de esos pacientes podría haber sesgado los resultados, ya que estos presentan un grave trastorno de los parámetros de la función hepática y de marcadores inflamatorios antes y en las primeras horas después del trasplante¹²⁸. Por lo tanto, creemos que la exclusión de estos grupos aseguró un perfil más homogéneo dentro de nuestra población y fortaleció los resultados.

Otro aspecto que puede ser cuestionado en nuestro protocolo es la inclusión de un criterio que se publicó en las últimas etapas del reclutamiento de pacientes, el criterio MEAF⁶⁵. Incluso cuando esta decisión rompe la integridad de la condición "prospectiva" del análisis, optamos por esta estrategia porque, según los primeros informes publicados¹²⁷, esta es una herramienta de diagnóstico prometedora que necesitaba validación externa y el conjunto de parámetros que componen el MEAF⁶⁵ se habían registrado prospectivamente en todos nuestros pacientes. Además, todas las variables incluidas en este criterio se utilizan de forma rutinaria en nuestro centro, los procedimientos de laboratorio están estandarizados y no han sufrido variaciones significativas durante el período de estudio¹¹. Por lo tanto, asumimos que este enfoque no comprometería la validez de nuestras conclusiones e incluso podría agregar utilidad al estudio, ya que se ha evaluado esta nueva herramienta de diagnóstico en otra población.

Por tanto, al comparar diferentes criterios graves de disfunción aguda del injerto con el criterio de UNOS⁶¹, en nuestro estudio encontramos que todos muestran una concordancia moderada. El criterio MEAF⁶⁵ mostró en nuestra población el mejor desempeño para predecir la mortalidad a corto y largo plazo. Si estos resultados se confirman en estudios de población más amplios, el MEAF⁶⁵ podría ser una herramienta útil para la caracterización de la disfunción aguda del injerto después del TOH. En base a nuestros resultados, creemos que unificar los criterios diagnósticos es primordial para mejorar el proceso de trasplante.

PCR

Los cambios en los niveles séricos de PCR en relación con la función hepática y más específicamente en relación con la función de injerto hepático en el postoperatorio de TOH es un problema aún no resuelto. Nuestros resultados muestran que, de hecho, el TOH supone un estímulo inflamatorio significativo acompañado por un aumento de la PCR en suero durante el período postoperatorio, pero también muestra que aquellos pacientes con

una disfunción grave del injerto tienen niveles séricos de PCR más bajos y que un escaso aumento postoperatorio de la PCR se relaciona de forma independiente con una mayor mortalidad. En nuestros pacientes, un nivel sérico de PCR por debajo de 68 mg/dL en el primer día postoperatorio es un marcador sensible (más del 92% de sensibilidad) de disfunción grave, pero con una baja especificidad (40%), un hecho que limita su utilidad. No hemos encontrado puntos de cortes para la PCR y detección de disfunción aguda grave del injerto hepático en la literatura. Los estudios más cercanos a explorar la relación entre disfunción y PCR en el postoperatorio de TOH son los de McCormick et al⁹⁷ que describe una serie de 5 casos de los cuales 1 caso murió por necrosis del injerto y no se detectó PCR en ese paciente cuando en el resto de los pacientes que no fallecieron se observaron títulos de PCR. El estudio de Burns et al⁹⁵ mencionan esta hipótesis, pero se limitan a describir la cinética de la PCR sin asociar valores de corte para diagnosticar disfunción aguda del injerto. Otro estudio que se acerca a nuestra hipótesis es el de Chung et al⁹¹ donde evidencian que la caída intraoperatoria de PCR y la PCR del primer día postoperatorio inferior a la PCR preoperatoria se relaciona con su desenlace compuesto de disfunción aguda del injerto, disfunción renal e infección, estos resultados apoyan nuestra hipótesis. Oweira et al⁹², también exploran parcialmente esta hipótesis, ellos examinaron la influencia de la PCR y otras proteínas de fase aguda en el desenlace de pacientes con disfunción aguda del injerto definida por Olthoff et al⁶², encontraron que valores de PCR al tercer y quinto día post-TOH superiores a 30mg/L y 20mg/L respectivamente en pacientes con disfunción aguda del injerto, se relacionan con mortalidad a los 6 meses. No podemos contrastar estos resultados ya que nuestro estudio se limitó a las primeras 72 horas del postoperatorio y la definición utilizada para disfunción aguda del injerto es distinta, sin embargo los resultados de Oweira et al⁹² pueden estar reflejando la aparición de complicaciones como infecciones o rechazo que son conocidas por aumentar los niveles de PCR^{86,87,90,112} y que en todo caso aumentan la mortalidad en el contexto de una definición de disfunción aguda del injerto que se mide ya al día 7 del trasplante y que no es una

escala ordinal sino dicotómica, siendo esto lo que probablemente explique la diferencia con nuestros resultados.

Dado que la PCR es un marcador no específico de inflamación sintetizado en el hígado, su comportamiento en el contexto de un trasplante de hepático es incierto. Por un lado, deberíamos esperar un aumento de la PCR debido a que el procedimiento de trasplante es en sí mismo un fuerte estímulo proinflamatorio, pero, por otro lado, un injerto hepático dañado o una normalización retardada de su función, podría hacer que no reaccione adecuadamente al estímulo inflamatorio, retrasando o incluso abortando la producción de PCR. De hecho, en otros escenarios diferentes al trasplante hepático, como puede ser la cirugía hepática^{75,76}, la insuficiencia hepática e infección⁷⁸⁻⁸⁰, los niveles bajos de PCR también se han asociado con disfunción hepática y desenlaces adversos. Este factor ha condicionado una de las limitaciones de nuestro estudio, a saber, la decisión de excluir de los pacientes trasplantados por un cuadro de insuficiencia hepática aguda buscando limitar los factores de confusión sobre la cinética de los marcadores de inflamación y también homogeneizar al máximo las características de nuestra población¹²⁸.

En nuestro estudio, la tendencia de los cambios séricos de PCR detectados en los primeros 3 días de postoperatorio coinciden con los reportados la mayor parte de la literatura. Nuestros valores pico de 80mg/L (72.9-87.3) en el primer día post-TOH, concuerdan con los valores descritos en estudios de adultos con injertos procedentes de donantes cadavéricos^{88,95,96} y son el doble de los valores publicados para la población pediátrica^{87,94}. Nuestros hallazgos están en contraposición a los estudios de Chung et al⁹¹ y Tilg et al⁹⁰ quienes no hallan elevación de la PCR en el primer día postoperatorio yendo en contra del grueso de la literatura, en el estudio de Tilg et al⁹⁰ que la muestra de pacientes sin complicaciones es de 4 sujetos y en el caso de Chung et al⁹¹ aunque la muestra es mayor solo se midió la PCR en el preoperatorio, intraoperatorio y al primer día post-TOH, sin seguimiento posterior, además esta población es de donantes vivos cuestiones que pueden explicar las diferencias de estos estudios respecto a nuestro resultados y el resto de

la literatura. Otra diferencia destacable es día de pico postoperatorio de PCR donde nuestros resultados concurren con dos series de receptores adultos^{88,95} y una pediátrica⁹⁴, mientras otros tres estudios evidencian el pico de PCR al segundo día postoperatorio y cuarto/quinto día postoperatorio^{86,87,96}, en estos últimos probablemente haya influido el que las poblaciones son pediátricas o de donantes vivos.

Una limitación importante ha sido el porcentaje de pérdidas (27,7%) en nuestra población (debido a la falta de disponibilidad para determinar la PCR en suero al ingreso en la UCI) y este hecho puede suponer un sesgo en nuestros resultados, pero la comparación entre los pacientes excluidos e incluidos no mostró diferencias relevantes y nuestros datos son consistentes con otros estudios publicados. Además, el número de pacientes analizados para el segundo y tercer día disminuyó porque fallecieron o fueron dados de alta a la sala de cirugía, por lo tanto, para evitar una fuente de sesgo, analizamos solo los datos de PCR al ingreso y el primer día.

En este estudio hemos demostrado que los niveles séricos de PCR se elevan en las primeras 72 horas del postoperatorio de trasplante hepático y que un ascenso por debajo de 68mg/L podrían usarse como un marcador de la detección de la disfunción aguda del injerto hepático. También hemos podido confirmar que existe una relación inversamente proporcional entre la PCR y la mortalidad hospitalaria en estos pacientes.

PCT

En los 153 pacientes con muestras válidas de PCT, encontramos niveles de PCT al ingreso, 24 y 48 horas por encima del umbral estándar de 0,5 ng/ml en más del 90% de los pacientes, lo que hace que la PCT sea un marcador poco fiable de infección en esta situación.

Hemos encontramos que el pico de PCT a las 48 horas es un predictor de mortalidad, lo que concuerda con otros estudios^{109,111,112,118,119}, pero no pudimos confirmar una relación con la disfunción grave del injerto. Aunque la causa de esta elevación es

incierto, de acuerdo con nuestros resultados algunas de las posibles explicaciones como infecciones o disfunción grave del injerto parecen poco probables, por lo que es razonable pensar que el trasplante como estímulo inflamatorio puede ser una causa directa de este ascenso.

También hemos demostrado una fuerte relación entre PCT y disfunción renal aguda que no se explica solo por una disminución en la función renal por lo que planteamos la hipótesis de que PCT podría realmente estar señalando la presencia de daño celular en el glomérulo renal. Esta posibilidad merece ser confirmada en futuras investigaciones.

La sepsis induce una rápida producción de PCT en diferentes órganos^{100,129}. Sin embargo, aumentos de la PCT se han encontrado en otros escenarios distintos a la infección, como cirugía mayor, trauma, quemaduras, trasplantes, entre otros insultos inflamatorios^{101,105,130,131}.

El hígado es una fuente importante de PCT, y en pacientes con enfermedad hepática sin infección, se han encontrado niveles séricos elevados, pero no se ha demostrado una relación directa con la función hepática¹³²⁻¹³⁴. Quizás, esto sucede porque son los macrófagos hepáticos y no los hepatocitos la fuente de la PCT; como demostraron Zheng et al¹³⁵ en la insuficiencia hepática aguda. Actualmente, la relación entre la insuficiencia hepática aguda y la PCT aún no se ha establecido.

En el trasplante de hígado, es imperativo reconocer las infecciones lo antes posible, siendo de suma importancia en el período postoperatorio donde se induce un estado importante de inmunosupresión. La PCT se ha propuesto como un biomarcador adecuado para discriminar el rechazo de la infección en este contexto¹⁰².

Nuestros resultados demuestran que PCT tiene niveles muy altos después del trasplante hepático con un aumento continuo durante las primeras 48 horas, lo que concuerda con otras publicaciones^{94,106,107,109,110,113}. Además, hemos detectado en un subconjunto de pacientes en los que deberíamos encontrar valores "normales",

concentraciones de PCT al ingreso superiores a 30 ng/ml, y a las 48 horas superiores a 28 ng/ml, siendo estas notablemente más altas que las reportadas anteriormente. Por ello proponemos tentativamente valores de PCT en este rango como posibles umbrales de normalidad en las primeras 48 horas tras el trasplante.

En base a estos resultados, podemos confirmar que la PCT no es útil para detectar infección en el postoperatorio temprano del trasplante hepático (primeras 72 horas). Un mecanismo propuesto para este incremento inicial de la PCT es la lesión de las células hepáticas inducida por la isquemia¹¹², otros mecanismos como el rechazo parecen poco probables acorde a nuestros resultados y parte de la literatura^{111,114,136}.

Sin embargo, si se detecta un aumento posterior (una hipótesis no estudiada en nuestro protocolo), habrá que considerar la posibilidad de una complicación infecciosa como apuntan otros estudios donde aumentos de PCT entre el quinto y séptimo día se relacionan con el desarrollo de infección^{119,136}.

Finalmente, según nuestros datos, se puede excluir como mecanismo de aumento de la PCT la disfunción grave del injerto hepático.

La relación entre PCT y la morbi-mortalidad no está resuelta; algunos investigadores han comunicado una relación entre el desarrollo de complicaciones en el postoperatorio y un ascenso de las cifras de PCT^{109,111,112,118,119} aunque este dato no se confirma en todos los estudios¹¹⁰. Nuestros resultados demuestran que efectivamente existe una relación independiente entre la PCT a las 48 horas y mortalidad tras el trasplante hepático.

Otro problema no resuelto es la relación entre PCT y la función renal. Algunos estudios han demostrado que se produce eliminación de la PCT por filtración renal^{137,138} pero el efecto clínico de esta eliminación parece escasamente relevante¹³⁹, lo que no nos sorprende si consideramos que la PCT se elimina principalmente por proteólisis. Es por esto por lo que, como se pone de evidencia en nuestro estudio, solo debe esperarse un efecto mínimo del aclaramiento renal en la concentración de PCT.

Sin embargo, en diferentes estudios la PCT sí acompaña el desarrollo de disfunción renal^{138,140-143} y en nuestro estudio efectivamente confirmamos que existe una asociación entre la PCT y la disfunción renal aguda AKIN 2-3, aunque la causa de esta asociación no es evidente.

Que la causa sea una tasa de filtración baja parece improbable como ya hemos demostrado, hallazgo que se ve reforzado al encontrar en nuestros pacientes que la PCT aumenta solo cuando se alcanza disfunción renal AKIN 2-3 pero no cuando solo existe disfunción no renal (AKIN 0-1). Ante una disfunción AKIN 1, cuando es más probable un trastorno funcional sin daño de las células renales, los cambios dependerán principalmente de la eliminación de la PCT por vía renal.

La clara relación entre PCT y disfunción renal grave (AKIN 2-3) junto a la débil correlación con la tasa de filtración glomerular nos lleva a plantear la hipótesis de que puede estar actuando como un biomarcador del daño de las células renales. Es decir, un incremento de procalcitonina en ausencia de infección podría indicar daño glomerular renal secundario a un efecto proinflamatorio de la PCT mediante la inducción de citotoxicidad y apoptosis en células mesangiales¹⁴⁴. Hasta donde sabemos, es la primera vez que se presenta esta hipótesis en la literatura, aparte de un estudio realizado por Kurtul et al¹⁴⁵ que explora esta posibilidad en el contexto de disfunción renal aguda por contrastes iodados tras coronariografía, con resultados sugestivos, pero no concluyentes. Teniendo en cuenta la alta prevalencia de disfunción renal aguda en pacientes sépticos, esta posible interrelación adquiere una relevancia clínica extraordinaria y debe investigarse a fondo.

Las limitaciones de este análisis están marcadas por la alta tasa de pérdidas después del reclutamiento, siendo este el sesgo más significativo en este estudio. Para medir el impacto en el estudio de la PCT, comparamos ambos grupos y no se encontraron diferencias significativas.

En nuestro protocolo no se determinó la PCT antes o durante el procedimiento quirúrgico, por lo tanto, no podemos descartar la posibilidad de niveles altos antes de la admisión a la UCI. La PCT preoperatoria podría estar elevada en relación con la presencia de una infección temprana, pero en nuestra serie no hemos detectado infección en el período postoperatorio temprano. Además, Fazakas et al¹⁰⁹ informó en 28 pacientes con trasplante de hígado niveles normales de PCT durante la preservación de órganos, hepatectomía y en la fase anhepática, con una elevación de la PCT inmediatamente después de la reperusión del injerto. Por lo tanto, podemos descartar este problema como fuente de error para nuestro estudio.

Nuestro tamaño de muestra se encuentra entre los más altos publicados hasta el momento. Sin embargo, la incidencia de disfunción grave del injerto y la mortalidad fueron muy bajas en nuestro estudio. Esto podría explicar teóricamente la ausencia de una relación entre la PCT y la disfunción grave del injerto. Es deseable que se realicen estudios multicéntricos en el futuro que puedan paliar estas limitaciones.

CONCLUSIONES

Principales:

- 1.- Los criterios diagnósticos de disfunción grave de injerto hepático publicados muestran escasa concordancia entre sí.
- 2.- En nuestra población, el criterio que muestra una relación más estrecha con el pronóstico es una puntuación MEAF ≥ 8 puntos.
- 3.- Los niveles séricos de PCR se elevan en las primeras 72 horas del postoperatorio de trasplante hepático
- 4.- Un ascenso limitado de PCR por debajo de 68mg/L acompaña a la aparición de disfunción aguda grave del injerto.
- 5.- Los niveles séricos de PCT aumentan en las primeras 48 horas después del trasplante hepático por encima de 30 ng/mL al ingreso y de 38 ng/mL a las 48 horas.
- 6.- En el postoperatorio inmediato tras un trasplante hepático, menos del 10% de los pacientes presentan niveles séricos de PCT por debajo del umbral de normalidad.

Secundarias:

- 1.- Existe una fuerte relación entre niveles elevados de PCT y disfunción renal aguda en el postoperatorio inmediato de trasplante hepático.
- 2.- El ascenso de los niveles de PCT en el postoperatorio inmediato de trasplante hepático no está relacionados con la disfunción del injerto o la infección.
- 3.- Existe una relación inversamente proporcional entre la elevación de la PCR en el postoperatorio de trasplante hepático y la mortalidad hospitalaria en estos pacientes.
- 4.- Existe una relación independiente entre los niveles séricos de PCT a las 48 horas tras el trasplante hepático y la mortalidad de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Linden PK. History of Solid Organ Transplantation and Organ Donation. *Crit Care Clin.* 2009;25(1):165-184. doi:10.1016/j.ccc.2008.12.001
2. Starzl TE, Fung JJ. Themes of liver transplantation. *Hepatology.* 2010;51(6):1869-1884. doi:10.1002/hep.23595
3. Calne RY, Rolles K, Thiru S, et al. Cyclosporin a initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet.* 1979;314(8151):1033-1036. doi:10.1016/S0140-6736(79)92440-1
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation-June 20-23, 1983. *Hepatology.* 1983;4(1 Suppl):107S-110S. doi:10.1056/NEJM198910123211505
5. Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: past, present and future. *Nat Publ Gr.* 2013;10(7):434-440. doi:10.1038/nrgastro.2013.88
6. Jaurrieta E, Casais L, Figueras J, et al. Análisis de 500 trasplantes hepáticos en el Hospital de Bellvitge. *Med Clin (Barc).* 2000;115(14):521-529. doi:10.1016/s0025-7753(00)71614-9
7. Parrilla P, Ramírez P. Luces y sombras en el trasplante hepático. *Med Clin (Barc).* 2000;115(14):542-545. doi:10.1016/s0025-7753(00)71618-6
8. Organización Nacional de Trasplantes. *ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE HEPÁTICO ESPAÑA 2020.*; 2020.
9. Starzl TE, Demetris AJ, Thiel D Van. Liver Transplantation(1). *N Engl J Med.* 1989;321(15):1014-1022. doi:10.1056/NEJM198910123211505
10. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver

- transplantation. *J Hepatol.* 2016;64(2):433-485. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.006
11. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. *Protocolo Clínico de Trasplante Hepático.* 3º edición. Servicio Andaluz de Salud; 2010.
 12. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012;57(3):675-688. doi:10.1016/j.jhep.2012.04.015
 13. Dutkowski P, Linecker M, Deoliveira ML, Müllhaupt B, Clavien PA. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology.* 2015;148(2):307-323. doi:10.1053/j.gastro.2014.08.045
 14. Neuberger J. An update on liver transplantation: A critical review. *J Autoimmun.* 2016;66:51-59. doi:10.1016/j.jaut.2015.08.021
 15. Global Observatory on Donation and Transplantation. *Organ Donation and Transplantation Activities 2019.*; 2019.
 16. Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int.* 2018;31(12):1293-1317. doi:10.1111/tri.13358
 17. Escudero D, Otero J. Intensive care medicine and organ donation: Exploring the last frontiers? *Med Intensiva.* 2015;39(6):366-374. doi:10.1016/j.medin.2015.01.008
 18. Organización Nacional de Trasplantes. *Plan Estratégico En Donación y Trasplante de Órganos 2018-2022.*; 2018.
 19. Organización Nacional de Trasplantes. *Actividad de Donación y Trasplante Hepático España 2018.*; 2018.
 20. Moreno R, Berenguer M. Post-Liver transplantation medical complications. *Ann Hepatol.* 2006;5(2):77-85. doi:10.1016/S1665-2681(19)32022-8

21. Gelb B, Feng S. Management of the liver transplant patient. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3(6):631-647. doi:10.1586/egh.09.58
22. Valentine E, Gregorits M, Gutsche JT, Al-Ghofaily L, Augoustides JGT. Clinical update in liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(4):809-815. doi:10.1053/j.jvca.2013.03.031
23. Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Aragonés-Manzanares R, Muñoz-López A, Lebrón-Gallardo M, Antonio González-Correa J. Complicaciones postoperatorias en el trasplante hepático. Relación con la mortalidad. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(9):321-327. doi:10.1157/13066023
24. Arias-Verdú D, Lai M, Deiana M, Barrueco-Francioni J, Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G. Changes in the early postoperative morbidity after orthotopic liver transplant in recent years. *Intensive Care Med Exp*. 2016;4(Supplement 1):355. doi:10.1186/s40635-016-0099-9
25. Piardi T, Lhuire M, Bruno O, et al. Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. *World J Hepatol*. 2016;8(1):36-57. doi:10.4254/wjh.v8.i1.36
26. Fernández Aguilar JL, Suárez-Muñoz MÁ, Santoyo Santoyo J, et al. Tratamiento agresivo de las complicaciones arteriales del trasplante hepático. Impacto sobre la supervivencia y las complicaciones biliares. *Cir Esp*. 2010;87(3):155-158. doi:10.1016/j.ciresp.2009.11.011
27. Moy BT, Birk JW. A Review on the Management of Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;7(1):1-11. doi:10.14218/jcth.2018.00028
28. Kok B, Dong V, Karvellas CJ. Graft Dysfunction and Management in Liver Transplantation. *Crit Care Clin*. 2019;35(1):117-133. doi:10.1016/j.ccc.2018.08.002

29. Guenette A, Husain S. Infectious Complications Following Solid Organ Transplantation. *Crit Care Clin.* 2019;35(1):151-168. doi:10.1016/j.ccc.2018.08.004
30. Patel G, Shirish H. Infectious complications after orthotopic liver transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(1):111-124. doi:10.1055/s-0032-1301739
31. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014;13(2):125-137. doi:10.1016/S1499-3872(14)60023-0
32. Barrueco-Francioni JE, Seller-Pérez G, Lozano-Saéz R, Arias-Verdú MD, Quesada-García G, Herrera-Gutiérrez ME. Early graft dysfunction after liver transplant: Comparison of different diagnostic criteria in a single-center prospective cohort. *Med Intensiva.* 2020;44(3):150-159. doi:10.1016/j.medin.2018.09.004
33. Bolondi G, Mocchegiani F, Montalti R, Nicolini D, Vivarelli M, De Pietri L. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation: a review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(26):5936-5949. doi:10.3748/wjg.v22.i26.5936
34. Shaw BW, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE. Hepatic Retransplantation. *Transplant Proc.* 1985;17(1):264-271.
35. Takaya S, Doyle H, Todo S, Irish W, Fung JJ, Starzl TE. Reduction of primary nonfunction with prostaglandin E1 after clinical liver transplantation. *Transplant Proc.* 1995;27(2):1862-1897.
36. Greig PD, Woolf GM, Abecassis M, et al. Prostaglandin E1 for primary nonfunction following liver transplantation. *Transplant Proc.* 1989;21(2):3360-3361.
37. Greig PD, Woolf GM, Sinclair SB, et al. Treatment of primary liver graft nonfunction with prostaglandin E1. *Transplantation.* 1989;48(3):447-452. doi:10.1097/00007890-198909000-00020
38. Forster J, Greig PD, Glynn MF, et al. Predictors of graft function following liver

- transplantation. *Transplant Proc.* 1989;21(2):3356-3357.
39. Quiroga J, Colina I, Demetris AJ, Starzl TE, Van Thiel DH. Cause and timing of first allograft failure in orthotopic liver transplantation: A study of 177 consecutive patients. *Hepatology.* 1991;14(6):1054-1062. doi:10.1016/0270-9139(91)90128-I
 40. Avolio AW, Agnes S, Pelosi G, et al. Intraoperative trends of oxygen consumption and blood lactate as predictors of primary dysfunction after liver transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23(4):2263-2265.
 41. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation-a multivariate analysis. *Transplantation.* 1993;55(4):807-813. doi:10.1097/00007890-199304000-00024
 42. D'Alessandro AM, Ploeg RJ, Knechtle SJ, et al. Retransplantation of the liver-a seven-year experience. *Transplantation.* 1993;55(5):1083-1087. doi:10.1097/00007890-199305000-00028
 43. Sirivatanauksorn Y, Taweerutchana V, Limsrichamrern S, et al. Recipient and perioperative risk factors associated with liver transplant graft outcomes. *Transplant Proc.* 2012;44(2):505-508. doi:10.1016/j.transproceed.2012.01.065
 44. Bruns H, Heil J, Schultze D, Saeedi M Al, Schemmer P. Early markers of reperfusion injury after liver transplantation: association with primary dysfunction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015;14(3):246-252. doi:10.1016/S1499-3872(15)60384-8
 45. Haller GW, Langrehr JM, Blumhardt G, et al. Factors relevant to the development of primary dysfunction in liver allografts. *Transplant Proc.* 1995;27(1):1192.
 46. Pokorny H, Gruenberger T, Soliman T, Rockenschaub S, Längle F, Steininger R. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2000;13 Suppl 1:S154-7. doi:10.1007/s001470050310

47. Chui AKK, Shi LW, Rao ARN, et al. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2000;32:2219-2220. doi:10.1016/S1499-3872(14)60023-0
48. Busquets J, Xiol X, Figueras J, et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation.* 2001;71(12):1765-1771. doi:10.1097/00007890-200106270-00011
49. Berberat PO, Friess H, Schmied B, et al. Differentially expressed genes in postperfusion biopsies predict early graft dysfunction after liver transplantation. *Transplantation.* 2006;82(5):699-704. doi:10.1097/01.tp.0000233377.14174.93
50. Silberhumer GR, Pokorny H, Hetz H, et al. Combination of extended donor criteria and changes in the Model for End-Stage Liver Disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation.* 2007;83(5):588-592. doi:10.1097/01.tp.0000255319.07499.b7
51. Levesque E, Saliba F, Benhamida S, et al. Plasma disappearance rate of indocyanine green: A tool to evaluate early graft outcome after liver transplantation. *Liver Transplant.* 2009;15(10):1358-1364. doi:10.1002/lt.21805
52. Dhillon N, Walsh L, Kruger B, et al. A single nucleotide polymorphism of Toll-like receptor 4 identifies the risk of developing graft failure after liver transplantation. *J Hepatol.* 2010;53(1):67-72. doi:10.1016/j.jhep.2009.12.044
53. Ureña MAG, Ruiz-Delgado FC, González EM, et al. Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. *Transplant Proc.* 1998;30(7):3288-3291. doi:10.1016/S0041-1345(98)01033-1
54. Klein AS, Cofer JB, Pruett TL, et al. Prostaglandin E1 administration following orthotopic liver transplantation: a randomized prospective multicenter trial. *Gastroenterology.* 1996;111(3):710-715. doi:10.1053/gast.1996.v111.pm8780576

55. Ardite E, Ramos C, Rimola A, Grande L, Fernández-Checa JC. Hepatocellular oxidative stress and initial graft injury in human liver transplantation. *J Hepatol.* 1999;31(5):921-927. doi:10.1016/s0168-8278(99)80295-5
56. Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, et al. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: Experience of an Australian Single Liver Transplantation Center. *Transplant Proc.* 2002;34(4):1231-1235. doi:10.1016/S0041-1345(02)02639-8
57. Heise M, Settmacher U, Pfitzmann R, et al. A survival-based scoring-system for initial graft function following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2003;16(11):794-800. doi:10.1111/j.1432-2277.2003.tb00243.x
58. Mathe Z, Paul A, Molmenti EP, et al. Liver transplantation with donors over the expected lifespan in the model for end-staged liver disease era: Is Mother Nature punishing us? *Liver Int.* 2011;31(7):1054-1061. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02546.x
59. Broering DC, Topp S, Schaefer U, et al. Split liver transplantation and risk to the adult recipient: Analysis using matched pairs. *J Am Coll Surg.* 2002;195(5):648-657. doi:10.1016/S1072-7515(02)01339-X
60. Wagener G, Raffel B, Young AT, Minhaz M, Emond J. Predicting early allograft failure and mortality after liver transplantation: the role of the postoperative model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl.* 2013;19(5):534-542. doi:10.1002/lt.23634
61. Organ Procurement and Transplantation Network. *Policies.*; 2016.
62. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, et al. Validation of a Current Definition of Early Allograft Dysfunction in Liver Transplant Recipients and Analysis of Risk Factors. *Liver Transplant.* 2010;16:943-949. doi:10.1002/lt.
63. Croome KP, Wall W, Quan D, et al. Evaluation of the updated definition of early allograft

- dysfunction in donation after brain death and donation after cardiac death liver allografts. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012;11(4):372-376. doi:10.1016/S1499-3872(12)60194-5
64. Salvalaggio P, Afonso RC, Felga G, Ferraz-Neto B-H. A proposal to grade the severity of early allograft dysfunction after liver transplantation. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013;11(1):23-31. doi:10.1590/s1679-45082013000100006
 65. Pareja E, Cortes M, Hervás D, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transpl*. 2015;21(1):38-46. doi:10.1002/lt.23990
 66. Makowka L, Gordon RD, Todo S, et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. *Transplant Proc*. 1987;19(1 Pt 3):2378-2382.
 67. González FX, Rimola A, Grande L, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology*. 1994;20(3):565-573. doi:10.1002/hep.1840200304
 68. Deschênes M, Belle SH, Krom R a, Zetterman RK, Lake JR. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Transplantation*. 1998;66(3):302-310. doi:10.1097/00007890-199808150-00005
 69. Cieślak B, Lewandowski Z, Urban M, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Krawczyk M. Microvesicular Liver Graft Steatosis as a Risk Factor of Initial Poor Function in Relation to Suboptimal Donor Parameters. *Transplant Proc*. 2009;41(8):2985-2988. doi:10.1016/j.transproceed.2009.08.019
 70. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, et al. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2010;16(2):172-180. doi:10.1002/lt.21973

71. Nemes B, Gelley F, Zadori G, et al. Outcome of liver transplantation based on donor graft quality and recipient status. *Transplant Proc.* 2010;42(6):2327-2330. doi:10.1016/j.transproceed.2010.05.018
72. Ikegami T, Shirabe K, Yoshizumi T, et al. Primary graft dysfunction after living donor liver transplantation is characterized by delayed functional hyperbilirubinemia. *Am J Transplant.* 2012;12(7):1886-1897. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04052.x
73. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol.* 2005;117(2):104-111. doi:10.1016/j.clim.2005.08.004
74. Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebrón-Gallardo M, de Toro-Peinado I, Martín-Hita L, Porrás-Ballesteros J a. Serum C-reactive protein as a marker of outcome and infection in critical care patients. *Med Clin (Barc).* 2005;125(20):p761-765. doi:10.1016/S0025-7753(05)72184-9
75. Ananian P, Hardwigsen J, Bernard D, Le Treut YP. Serum acute-phase protein level as indicator for liver failure after liver resection. *Hepatogastroenterology.* 2005;52(63):857-861.
76. Rahman SH, Evans J, Toogood GJ, Lodge P a, Prasad KR. Prognostic utility of postoperative C-reactive protein for posthepatectomy liver failure. *Arch Surg.* 2008;143(3):247-253; discussion 253. doi:10.1001/archsurg.2007.75
77. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, et al. Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection. *Br J Surg.* 2011;98(6):836-844. doi:10.1002/bjs.7459
78. Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincent J-L. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med.* 2005;146(6):347-351. doi:10.1016/j.lab.2005.08.005

79. Mackenzie I, Woodhouse J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia: A comparison between patients with and without liver dysfunction. *Intensive Care Med.* 2006;32(9):1344-1351. doi:10.1007/s00134-006-0251-1
80. Silvestre JP da S, Coelho LM da C, Pova PMSR. Impact of fulminant hepatic failure in C-reactive protein? *J Crit Care.* 2010;25(4):657.e7-657.e12. doi:10.1016/j.jcrc.2010.02.004
81. An HJ, Jang JW, Bae SH, et al. Serum C-reactive protein is a useful biomarker for predicting outcomes after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant.* 2012;18(12):1406-1414. doi:10.1002/lt.23512
82. Kornberg A, Witt U, Kornberg J, Müller K, Friess H, Thrum K. Postoperative peak serum C-reactive protein is a predictor of outcome following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Biomarkers.* 2016;21(2):152-159. doi:10.3109/1354750X.2015.1118548
83. Kim Y-K, Kim SH, Lee SD, Hong SK, Park S-J. Pretransplant Serum Levels of C-Reactive Protein Predict Prognoses in Patients Undergoing Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Transplant Proc.* 2015;47(3):686-693. doi:10.1016/j.transproceed.2014.11.048
84. Zheng Z, Zhou L, Gao S, Yang Z, Yao J, Zheng S. Prognostic role of C-reactive protein in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Med Sci.* 2013;10(6):653-664. doi:10.7150/ijms.6050
85. Lorente L. New prognostic biomarkers of mortality in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2018;24(37):4230-4242. doi:10.3748/wjg.v24.i37.4230
86. Song G-W, Lee S-G, Park K-M, et al. Clinical usefulness of serum C-reactive protein in living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2008;55(81):164-168.

87. Their M, Rönholm K, Sairanen H, Holmberg C, Jalanko H. Serum C-reactive protein in pediatric kidney and liver transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2002;6(2):153-160. doi:10.1034/j.1399-3046.2002.01071.x
88. Levitsky J, Freifeld A, Lyden E, et al. Evaluation of the coagulation and inflammatory responses in solid organ transplant recipients and donors. *Clin Transplant*. 2009;23(6):943-950. doi:10.1111/j.1399-0012.2009.01038.x
89. Magalini SC, Nanni G, Agnes S, et al. Neopterin, amyloid A, C-reactive protein, gamma-interferon, and interleukin-2 receptor in diagnosis of posttransplantation rejection. *Transplant Proc*. 1991;23(4):2267-2268.
90. Tilg H, Nordberg J, Vogel W, et al. Circulating serum levels of interleukin 6 and C-reactive protein after liver transplantation. *Transplantation*. 1992;54(1):142-146. doi:10.1097/00007890-199207000-00025
91. Chung HS, Kim ES, Park JH, Park CS. Prediction of gross post-transplant outcomes based on the intra-operative decline in C-reactive protein in living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2015;47(2):431-437. doi:10.1016/j.transproceed.2015.01.005
92. Oweira H, Lahdou I, Daniel V, et al. Early post-operative acute phase response in patients with early graft dysfunction is predictive of 6-month and 12-month mortality in liver transplant recipients. *Hum Immunol*. 2016;77(10):952-960. doi:10.1016/j.humimm.2016.07.234
93. Li X, Wen D-X, Zhao Y-H, Hang Y-N, Mandell MS. Increase of beta-amyloid and C-reactive protein in liver transplant recipients with postoperative cognitive dysfunction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2013;12(4):370-376. doi:10.1016/S1499-3872(13)60058-2
94. Zant R, Melter M, Knoppke B, Ameres M, Kunkel J. Kinetics of interleukin-6,

- procalcitonin, and C-reactive protein after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46(10):3507-3510. doi:10.1016/j.transproceed.2014.08.048
95. Burns AM, Shelly MP, Walker S, Park GR. Serum acute phase proteins after orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth.* 1990;65(3):418-420. doi:10.1093/bja/65.3.418
96. Izumi S, Hughes RD, Langley PG, Pernambuco JR, Williams R. Acute phase response after liver transplantation for fulminant hepatic failure and cirrhosis. *Transpl Int.* 1995;8(5):340-345.
97. McCormick SR, Baumgarten A. C-reactive protein as early predictor of liver viability after transplantation. *Lancet.* 1984;2(8417-8418):1478. doi:10.1016/s0140-6736(84)91679-9
98. Sellar-Pérez G, Barrueco-Francioni JE, Lozano-Sáez R, et al. C-reactive protein at ICU admission as a marker of early graft dysfunction after liver transplant. A prospective, single-center cohort study. *Med Intensiva.* 2020;44(5):275-282. doi:10.1016/j.medin.2019.02.009
99. Sellar Pérez G, Herrera Gutierrez ME, Lozano Saez R, Aragón Gonzalez C, Aguiar Flores E, Quesada García G. Value of C reactive protein and procalcitonine in the evaluation of graft function after liver transplant. *Intensive Care Med.* 2012;38(1):S169. doi:10.1007/s00134-012-2683-0
100. Davies J. Procalcitonin. *J Clin Pathol.* 2015;68(9):675-679. doi:10.1136/jclinpath-2014-202807
101. Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the Critically Ill Patient: Procalcitonin. *Crit Care Clin.* 2011;27(2):253-263. doi:10.1016/j.ccc.2011.01.001
102. Sandkovsky U, Kalil AC, Florescu DF. The use and value of procalcitonin in solid organ transplantation. *Clin Transplant.* 2015;29(8):689-696. doi:10.1111/ctr.12568

103. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med.* 1998;24(7):680-684. doi:10.1007/s001340050644
104. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care.* 2004;8(4):R234-42. doi:10.1186/cc2877
105. Miguel D, Prieto B, Álvarez F V. Biological variation and prognosis usefulness of new biomarkers in liver transplantation. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(6):1241-1249. doi:10.1515/cclm-2012-0713
106. Kunz D, Pross M, König W, Lippert H, Manger T. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6 and cellular immune status in the early phase after liver transplantation. *Transplant Proc.* 1998;30(5):2398-2399. doi:10.1016/S0041-1345(98)00667-8
107. Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Külpmann WR. Procalcitonin-a new diagnostic tool in complications following liver transplantation. *Intensive Care Med.* 2000;26 Suppl 2:S187-92. doi:10.1007/BF02900736
108. Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Külpmann WR. Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation: a variable to differentiate acute rejection from infection. *Crit Care Med.* 2000;28(2):555-559. doi:10.1097/00003246-200002000-00044
109. Fazakas J, Gondos T, Varga M, Sarvary E, Horovitz P, Perner F. Analysis of systemic and regional procalcitonin serum levels during liver transplantation. *Transpl Int.* 2003;16(7):465-470. doi:10.1111/j.1432-2277.2003.tb00334.x
110. Eyraud D, Ben Ayed S, Tanguy ML, et al. Procalcitonin in liver transplantation: are high levels due to donors or recipients? *Crit Care.* 2008;12(4):R85. doi:10.1186/cc6942
111. Prieto B, Llorente E, González-Pinto I, Alvarez F V. Plasma procalcitonin measured by

- time-resolved amplified cryptate emission (TRACE) in liver transplant patients. A prognosis marker of early infectious and non-infectious postoperative complications. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(5):660-666. doi:10.1515/CCLM.2008.123
112. Zant R, Melter M, Schlitt HJ, et al. High levels of procalcitonin in the early phase after pediatric liver transplantation indicate poor postoperative outcome. *Hepatogastroenterology.* 2014;61(133):1344-1349.
113. Cousin VL, Lambert K, Trabelsi S, et al. Procalcitonin for infections in the first week after pediatric liver transplantation. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):1-7. doi:10.1186/s12879-017-2234-y
114. Coelho MCM, Tannuri U, Tannuri ACA, Reingenheim C, Troster EJ. Is procalcitonin useful to differentiate rejection from bacterial infection in the early post-operative period of liver transplantation in children? *Pediatr Transplant.* 2009;13(8):1004-1006. doi:10.1111/j.1399-3046.2008.01102.x
115. Chen J, Wang Y, Shen Z, Zhu Z, Song Y, Han R. Early diagnostic value of plasma PCT and BG assay for CRBSI after OLT. *Transplant Proc.* 2011;43(5):1777-1779. doi:10.1016/j.transproceed.2010.11.026
116. Grammatikopoulos T, Dhawan A, Bansal S, et al. Baseline evaluation of serum markers of inflammation and their utility in clinical practice in paediatric liver transplant recipients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(4):365-370. doi:10.1016/j.clinre.2012.01.010
117. Sato A, Kaido T, Iida T, et al. Bundled strategies against infection after liver transplantation: Lessons from multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Liver Transplant.* 2016;22(4):436-445. doi:10.1002/lt.24407
118. Perrakis A, Yedibela S, Schellerer V, Hohenberger W, Müller V. Procalcitonin in the setting of complicated postoperative course after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(10):4187-4190. doi:10.1016/j.transproceed.2010.08.070

119. Perrakis A, Stirkat F, Croner RS, et al. Prognostic and diagnostic value of procalcitonin in the post-transplant setting after liver transplantation. *Arch Med Sci*. 2016;12(2):372-379. doi:10.5114/aoms.2016.59264
120. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-349. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.11.008
121. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-191. doi:10.3758/bf03193146
122. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V., et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):1-8. doi:10.1186/cc5713
123. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Banderas-Bravo E, Muñoz-Bono J, Lebrón-Gallardo M, Fernandez-Ortega JF. Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: A single-center study. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):1900-1906. doi:10.1007/s00134-007-0745-5
124. R Core Team. (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Accessed January 1, 2015. <http://www.r-project.org/>
125. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1994;20(4 Pt 1):829-838. doi:10.1002/hep.1840200410
126. Neves DB, Rusi MB, Diaz LGG, Salvalaggio P. Primary graft dysfunction of the liver: definitions, diagnostic criteria and risk factors. *Einstein (São Paulo)*. 2016;14(4):567-

572. doi:10.1590/s1679-45082016rw3585
127. Rayar M, Sandri GBL, Cusumano C, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transplant*. 2016;21(6):38-46. doi:10.1002/lt.23990
128. Montalti R, Nardo B, Beltempo P, Bertelli R, Puviani L, Cavallari A. Liver transplantation in fulminant hepatic failure: Experience with 40 adult patients over a 17-year period. *Transplant Proc*. 2005;37(2):1085-1087. doi:10.1016/j.transproceed.2004.12.225
129. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):396-404. doi:10.1210/jcem.86.1.7089
130. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Paladini R. Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma*. *Crit Care Med*. 2009;37(6):1845-1849. doi:10.1097/CCM.0b013e31819ffd5b
131. Sellar-Pérez G, Barrueco-Francioni J, Arias-Verdú MD, Díez-de-los-Ríos M, Lozano-Sáez R, Herrera-Gutiérrez ME. What does it mean the elevation of procalcitonin (PCT) after a liver transplant? *Intensive care Med Exp*. 2017;5(Suppl 2):519. doi:10.1186/s40635-017-0151-4
132. Sugihara T, Koda M, Okamoto T, et al. Serum Procalcitonin in Patients with Acute Liver Failure. *Yonago Acta Med*. 2017;60(1):40-46.
133. Dong R, Wan B, Lin S, et al. Procalcitonin and Liver Disease: A Literature Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;7:51-55. doi:10.14218/jcth.2018.00012
134. Qu J, Feng P, Luo Y, Lü X. Impact of hepatic function on serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial infections in patients with chronic liver disease: A retrospective analysis of 324 cases. *Med (United States)*. 2016;95(30).

doi:10.1097/MD.0000000000004270

135. Zheng W, Ye B, Liang X, et al. Hepatic macrophages are the cell source of hepatic procalcitonin in acute liver failure. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(3):1133-1140. doi:10.1159/000490207
136. Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, et al. Perioperative changes of procalcitonin levels in patients undergoing liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(5):790-796. doi:10.1111/tid.12282
137. Zheng W, Liang X, Shui L, et al. Serum procalcitonin correlates with renal function in hepatitis b virus-related acute-on-chronic liver failure. *Cell Physiol Biochem*. 2018;50(5):1794-1803. doi:10.1159/000494820
138. Rodríguez A, Reyes LF, Monclou J, et al. Relationship between acute kidney injury and serum procalcitonin (PCT) concentration in critically ill patients with influenza infection. *Med Intensiva*. 2018;42(7):399-408. doi:10.1016/j.medin.2017.12.004
139. Steinbach G, Bölke E, Grünert A, Störck M, Orth K. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr*. 2004;116(24):849-853. doi:10.1097/00024382-200406002-00234
140. Jeeha R, Skinner DL, De Vasconcellos K, Magula NP. Serum procalcitonin levels predict acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology*. 2018;23(12):1090-1095. doi:10.1111/nep.13174
141. Heredia-Rodríguez M, Bustamante-Munguira J, Fierro I, et al. Procalcitonin cannot be used as a biomarker of infection in heart surgery patients with acute kidney injury. *J Crit Care*. 2016;33:233-239. doi:10.1016/j.jcrc.2016.01.015
142. Rule JA, Hynan LS, Attar N, et al. Procalcitonin identifies cell injury, not bacterial infection, in acute liver failure. *PLoS One*. 2015;10(9):1-13.

doi:10.1371/journal.pone.0138566

143. Chun K, Chung W, Kim AJ, et al. Association between acute kidney injury and serum procalcitonin levels and their diagnostic usefulness in critically ill patients. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-8. doi:10.1038/s41598-019-41291-1
144. Araujo M, Doi SQ, Palant CE, Nylén ES, Becker KL. Procalcitonin induced cytotoxicity and apoptosis in mesangial cells: Implications for septic renal injury. *Inflamm Res.* 2013;62(10):887-894. doi:10.1007/s00011-013-0646-8
145. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M, et al. Procalcitonin as an early predictor of contrast-induced acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes who underwent percutaneous coronary intervention. *Angiology.* 2015;66(10):957-963. doi:10.1177/0003319715572218