



ALTERACIONES DE PRUEBAS HEPATICAS EN TRASPLANTE RENAL

FAUSTO HENRIQUE CABEZA RAMOS

**UNIVERSIDAD DEL SINU- SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2023**

ALTERACIONES DE PRUEBAS HEPATICAS EN TRASPLANTE RENAL

FAUSTO HENRIQUE CABEZA RAMOS

Especialidad en Medicina Interna.

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.

TUTORES

Dr. GUSTAVO AROCA MARTINEZ -MD. Esp. Nefrología –Medicina Interna.

Dr. OMAR CABARCAS BARBOSA -MD. Esp. Nefrología –Medicina Interna.

Dr. CARLOS GUIDO MUSSO - MD. Esp. Nefrología –Medicina Interna.

Asesores clínicos – disciplinares

Dra. MILEIDYS CORREA MONTERROSA- Biol- MSc Epidemiología.

Asesor metodológico

UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA

ESCUELA DE MEDICINA

POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.

2023

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., junio de 2023.



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. junio de 2023.

Doctor

RICARDO PÉREZ SÁENZ

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes al proyecto de investigación titulado "**ALTERACIONES DE PRUEBAS HEPATICAS EN TRASPLANTE RENAL**", realizado por el estudiante **FAUSTO HENRIQUE CABEZA RAMOS**, para optar el título de **Especialista en Medicina Interna**. A continuación, se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final tipo manuscrito articulo original (Una copia para la universidad y la otra para el escenario de práctica donde se realizó el estudio).
- Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado.
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas y autenticadas por el estudiante autor del proyecto.

Atentamente,

FAUSTO HENRIQUE CABEZA RAMOS

CC: 1032456598 DE BOGOTÁ.

Programa de Medicina Interna.

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. junio de 2023.

Doctor

RICARDO PÉREZ SÁENZ

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final artículo del proyecto de investigación “**ALTERACIONES DE PRUEBAS HEPATICAS EN TRASPLANTE RENAL**”, realizado por el estudiante **FAUSTO HENRIQUE CABEZA RAMOS** para optar el título de **Especialista en Medicina Interna**, bajo la asesoría de los Dres. **GUSTAVO AROCA MARTINEZ / OMAR CABARCAS BARBOSA / CARLOS GUIDO MUSSO** y asesoría metodológica de la Dra. **MILEIDYS CORREA MONTERROSA** a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm- Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

FAUSTO HENRIQUE CABEZA RAMOS

CC: 1032456598 DE BOGOTÁ.

Programa de Medicina Interna.

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co



DEDICATORIA

A mi querido padre en el cielo, Ricardo Antonio Cabeza Vega (Q.E.P.D), a mi incansable madre Viviana, a mi incondicional hermana Fiamma, mis tíos y abuelos. Mi familia y amigos quienes son el motor de mi vida, por todo el tiempo ausente y que les robé. A mi novia por estar a mi lado en las buenas y las malas. A mis compañeros residentes, profesores, a quienes conocí en el camino y ya no están, y a todos los que hicieron parte de este hermoso proyecto, porque el triunfo y el gozo de este título sea de todos y para todos.

AGRADECIMIENTOS

A Dios primordialmente, por ser mi fiel amigo y mi guía; quien nunca nos abandona, sobre todo por enseñarme que sus tiempos son perfectos. A la vida, por tanto; por permitirme ser, crecer y mejorar como ser humano. A mi familia, por su apoyo incondicional en los buenos y malos momentos. A mis compañeros de residencia, por todas las hermosas experiencias vividas en este camino, porque más que mis compañeros son los otros hermanos que la vida me dio. Al personal de cada clínica y hospital de rotación por su acogida y trabajo en equipo. A mis profesores, por todas las lecciones impartidas y las enseñanzas recibidas de la vida y para la vida. Agradecimiento especial en esta obra por sus contribuciones: Dres. Gustavo Aroca, Omar Cabarcas, Mario Montoya y Jonathan López.

ALTERACIONES DE PRUEBAS HEPATICAS EN TRASPLANTE RENAL

ALTERATIONS OF LIVER TESTS IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Cabeza Ramos Fausto (1)

Aroca Martínez Gustavo (2)

Musso Carlos Guido (3)

Cabarcas Barbosa Omar (4)

Correa Monterrosa Mileidys (5)

(1) Médico. Residente III año especialidad en Medicina Interna. Escuela de Medicina. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

(2) Médico. Especialista en Medicina Interna y Nefrología. Docente de Nefrología. Posgrado Medicina Interna, Universidad del Sinú EBZ. Seccional Cartagena.

(3) Médico. Especialista en Medicina Interna, Geriátría y Nefrología. Nefrólogo Clínica de la Costa – Barranquilla- Colombia.

(4) Médico. Especialista en Medicina Interna y Nefrología. Nefrólogo grupo de trasplante Clínica de la Costa – Barranquilla- Colombia.

(5) Bióloga. Maestría en Epidemiología. Escuela de Medicina, Universidad del Sinú EBZ. Seccional Cartagena.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública mundial con diferentes etiologías y factores de riesgo. La enfermedad renal en etapa terminal es el estadio más severo y el manejo de elección es el trasplante renal. Las alteraciones de las pruebas hepáticas y la enfermedad hepática constituyen la cuarta causa de morbilidad y mortalidad en el paciente trasplantado renal, después de la etiología cardiovascular, infecciosa y neoplásica; y se han asociado con resultados adversos y afectación negativa (disfunción del injerto, mortalidad cardiovascular y progresión de enfermedad hepática pre-existente). Estas alteraciones son secundarias a: infecciones, medicamentos, descompensación de patologías, consumo de alcohol y enfermedad de hígado graso no alcohólico.

Objetivos: Analizar los factores asociados con las alteraciones de las pruebas hepáticas en pacientes receptores de trasplante renal, caracterizar la población, determinar los factores asociados y cuáles de ellos explican mejor dichas alteraciones y determinar la supervivencia a partir de estos hallazgos.

Métodos: Estudio observacional, de cohorte ambispectivo con 22 pacientes trasplantados renales según sus características demográficas, clínicas, bioquímicas e imagenológicas en el periodo pre-trasplante y pos-trasplante en una clínica de Barranquilla - Colombia.

Resultados: La enfermedad metabólica del hígado asociada a las alteraciones en las pruebas hepáticas están aumentando y las infecciones están disminuyendo. La incidencia de elevación de transaminasas en el trasplante renal es de 63,3% y la alteración más frecuente es la elevación de ALT. La obesidad pre-trasplante aumenta la probabilidad de elevar las enzimas hepáticas en el periodo pos-trasplante.

Conclusiones: Las alteraciones de las pruebas hepáticas son más frecuentes en el paciente trasplantado renal y se asocian con alteraciones metabólicas y resultados adversos. Se debe realizar un seguimiento más estricto y seriado durante los primeros seis meses pos-trasplante para un diagnóstico precoz, intervención oportuna de los factores de riesgo y derivación temprana a hepatología con el fin de mejorar el impacto

en la morbilidad y mortalidad, y la progresión o descompensación de la enfermedad hepática establecida.

Palabras claves: (Trasplante de riñón, Enfermedad renal crónica, transaminasas, alanina transaminasa, aspartato aminotransferasa, pruebas de función hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedad del hígado).

SUMMARY

Introduction: Chronic kidney disease is a global public health problem with different etiologies and risk factors. End-stage kidney disease is the most severe stage and the management of choice is kidney transplantation. Alterations in liver tests and liver disease are the fourth cause of morbidity and mortality in renal transplant patients, after cardiovascular, infectious and neoplastic etiology; and have been associated with adverse outcomes and negative affectation (graft dysfunction, cardiovascular mortality, progression of pre-existing liver disease). These alterations are secondary to: infections, drugs, decompensation of pathologies, alcohol consumption and non-alcoholic fatty liver disease.

Objective: To analyze the factors associated with liver test abnormalities in kidney transplant recipients, characterize the population, determine the associated factors and which of them best explain these abnormalities, and determine survival based on these findings.

Methods: Observational, ambispective cohort study with 22 kidney transplant patients according to their demographic, clinical, biochemical and imaging characteristics in the pre-transplant and post-transplant period in a clinic in Barranquilla - Colombia.

Results: Metabolic liver disease associated with abnormal liver tests is increasing and infections are decreasing. The incidence of elevation of transaminases in renal transplantation is 63.3% and the most frequent alteration is elevation of ALT. Pre-transplant obesity increases the probability of elevated liver enzymes in the post-transplant period.

Conclusions: Abnormalities in liver tests are common in kidney transplant patients and are associated with metabolic abnormalities and adverse outcomes. A stricter and serial follow-up should be carried out during the first six months post-transplant for early diagnosis, timely intervention of risk factors and early referral to hepatology in order to improve the impact on morbidity and mortality, and the progression or decompensation of established liver disease.

Key Words: (Kidney transplantation; Chronic kidney disease; transaminases, Aspartate aminotransferase; Alanine transaminase; Liver function tests, Abnormal liver enzymes; Hepatic alterations; Hepatic dysfunction; Nonalcoholic fatty liver disease, Liver diseases).

Abreviaturas:

ALT (Alanina-amino-transferasa)

AST (Aspartato amino-transferasa)

CMV (Citomegalovirus)

CRF (Formulario de registro de casos. Del ingles, Case Report Form).

DILI (Lesión hepática inducida por medicamentos. Del inglés, Drug-Induced Liver Injury)

DLP (Dislipidemia)

DM (Diabetes Mellitus)

EBV (Virus de Epstein Barr)

EHGNA (Enfermedad del hígado graso no alcohólico)

ERC (Enfermedad renal crónica)

ERET (Enfermedad renal crónica en etapa terminal)

FA (Fosfatasa alcalina)

GGT (gama-glutamilo-transferasa)

HTA (Hipertensión arterial)

INR (Índice internacional normalizado. Del inglés International Normalized Ratio)

RTR (Receptor de trasplante renal)

SM (Síndrome metabólico)

TP (Tiempo de protrombina)

TR (Trasplante renal)

TRR (Terapia de reemplazo renal)

VHA (Virus de la hepatitis A)

VHB (Virus de la hepatitis B)

VHC (Virus de la hepatitis C)

VHD (Virus de la hepatitis D)

VHE (Virus de la hepatitis E)

VHS (Virus de herpes simple)

VVZ (Virus de Varicela Zoster)

INTRODUCCION

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública a nivel mundial (1) y se define como la presencia de cambios estructurales y/o funcionales a nivel renal por al menos 3 meses. El 10% de la población mundial está afectada por algún grado de la patología, llegando a 800 millones de personas y conllevando a 1,2 millones de muertes. Tiene etiologías conocidas y frecuentemente investigadas como: la Diabetes Mellitus (DM), glomérulo-nefritis, enfermedad renal quística, causas desconocidas y aún es tema de debate definir si la hipertensión arterial (HTA) es causa o consecuencia de la misma. La obesidad también es un factor de riesgo asociado frecuentemente. El espectro de la enfermedad puede variar desde un daño estructural con función renal conservada hasta su extremo de gravedad configurando una enfermedad renal en etapa terminal (ERET), que se define como una tasa de filtración glomerular estimada menor a 15 ml/min por 1,73 m² y que en su clasificación actual corresponde al estadio 5 de la enfermedad. En este punto la terapia de reemplazo renal (TRR) se convierte en una intervención inevitable y una opción de soporte vital, por lo que se debe considerar una transición progresiva a la diálisis crónica (a través de hemodiálisis o diálisis peritoneal) y/o trasplante renal (TR), con la finalidad de preservar la función residual. El TR es el tratamiento de elección para los pacientes en ERET y se ha asociado con menor morbilidad y mortalidad en comparación a la diálisis crónica, por lo que en principio se considera que todo paciente en ERET sea considerado como potencial receptor de TR y, en caso de no existir contraindicaciones, ser incluido en una lista de espera para el mismo(2). Sin embargo, existen limitaciones relacionadas con la escasez de donantes y la presencia de comorbilidades en el paciente durante el periodo pre-trasplante, además resulta una intervención que no está exenta de riesgos y complicaciones relacionadas con la cirugía propiamente, las infecciones tanto agudas como crónicas dependiendo del estado serológico del receptor y donante (especialmente por virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y citomegalovirus (CMV)), la descompensación de comorbilidades y los efectos sistémicos de la terapia inmunosupresora que puede condicionar alteraciones de *novo*, descompensación de patologías de base y la reactivación de infecciones pre-existentes (3).

El período pos-operatorio también es una etapa crucial en el manejo y seguimiento de esta población e incluye el período posoperatorio inmediato (hasta las 72 horas posterior al trasplante), mediato y tardío. Dentro de las principales causas de morbi-mortalidad en el periodo pos-trasplante se encuentran en orden de importancia: la enfermedad cardiovascular (hasta el 40%), infecciones y sepsis (hasta el 34%), neoplasias (4) y la enfermedad hepática crónica con insuficiencia sobre-agregada en la etapa tardía (entre el 28 y 30%) (5-8). Específicamente en este último punto, la frecuencia de alteraciones del perfil hepático en el periodo pos-trasplante puede oscilar entre el 20-60% (dependiendo de los diferentes puntos de corte, los criterios y las definiciones utilizadas en los escasos estudios encontrados y el tiempo de seguimiento) y esto resulta relevante dado el impacto en la supervivencia y la calidad de vida de esta población (3, 9, 10). Los pacientes receptores de trasplante renal (RTR) pueden tener alteraciones del perfil hepático y disfunción hepática a razón de etiologías de diversa índole: infecciosa, lesión hepática inducida por fármacos (DILI), el consumo significativo de alcohol, las condiciones genéticas (enfermedad poli-quística renal, hemocromatosis, deficiencia de alfa-1-anti-tripsina y enfermedad de Wilson), comorbilidades propias del paciente y su descompensación (principalmente DM, HTA, dislipidemia (DLP) y obesidad) , el establecimiento de síndrome metabólico (SM, constituido en esencia por la presencia de 3 de 5 componentes entre HTA, DM, obesidad y DLP) que muy frecuentemente converge en patologías hepáticas establecidas como la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA, pre y pos-trasplante) que se documenta cada vez más en estos pacientes (3, 11). Otras etiologías menos frecuentes y descritas en la literatura se relacionan con: auto-inmunidad (hepatitis autoinmune y colangitis biliar primaria), de tipo infiltrativo, por deposito, neoplásica (hepato-carcinoma, cáncer bilio-pancreático, linfo-proliferativas y metástasis). Con base a esto, se ha sugerido una interacción entre los elementos mencionados, que además comparten en muchos casos factores causales y mecanismos fisiopatológicos comunes desde el establecimiento de la ERC, las condiciones asociadas con el trasplante renal y el desarrollo de alteraciones del perfil hepático con o sin enfermedad hepática establecida y documentada (4).

La presentación de las enfermedades hepáticas en el RTR puede variar desde un estado asintomático con alteración del perfil hepático, alteraciones estructurales documentadas

de manera incidental en imágenes (con o sin alteración del perfil hepático), hasta el desarrollo de hepatitis grave, fibrosis, cirrosis y hepato-carcinoma con insuficiencia hepática sobre-agregada (11). En cerca del 80% de los pacientes RTR con enfermedad hepática y/o alteraciones del perfil hepático la presentación clínica o bioquímica ocurre dentro de los primeros 6 meses, con un pico máximo entre las 8 y 12 semanas post-trasplante (12, 13).

Históricamente se ha descrito que los RTR son susceptibles de infecciones (esencialmente virales como VHB y VHC) y de lesión hepática inducida por fármacos, principalmente por el riesgo de transmisión parenteral (muchas veces secundario a la exposición crónica previa a hemodiálisis y los requerimientos transfusionales múltiples), el tipo de medicamentos utilizados como los inmunosupresores y la interacción con otros fármacos debido a las comorbilidades o las complicaciones que pueden surgir en el curso de la ERC y el TR. Sin embargo, se ha visto un aumento en los últimos años en la frecuencia de alteraciones bioquímicas del perfil hepático relacionadas con alteraciones metabólicas, cardiovasculares, EHGNA y DILI (3).

La EHGNA es una causa prevalente y en aumento progresivo de enfermedad hepática crónica en la población general junto a todos los riesgos que conlleva de progresión a fibrosis, cirrosis y hepato-carcinoma con la consecuente disfunción e insuficiencia hepática. Su presentación se ha relacionado fuertemente con el aumento de la obesidad y DM, y se considera la manifestación hepática del SM. Su aparición en el RTR puede verse favorecida por el uso de corticosteroides y de otros inmunosupresores como los inhibidores de la calcineurina que por sí mismo predisponen al desarrollo de DM, HTA y DLP (11).

Cualquier fármaco puede tener el potencial para causar una lesión hepática, aunque existen algunos medicamentos con mayor probabilidad de hacerlo. La DILI puede ser directa o idiosincrática, y puede estar presente también en relación a interacciones farmacológicas. Las alteraciones hepáticas en general mejoran al suspender el fármaco sospechoso y su diagnóstico se basa en la exclusión de otras patologías, requiriendo concurrencia temporal de las alteraciones o la disfunción hepática con el inicio de la administración del medicamento, aumento en la dosis y la resolución con su suspensión.

Los fármacos más frecuentemente relacionados con DILI y descritos en la literatura son: azatioprina, tacrolimus, micofenolato mofetilo, amoxicilina-clavulanato, nitrofurantoina, trimetoprim-sulfametoxazol, fluconazol, anfotericina B, ganciclovir, alfa-metil-dopa, hidralazina y las estatinas (11, 14).

La evaluación hepato-biliar puede realizarse a partir de estudios de laboratorio que incluyen el perfil hepático: Aspartato amino-transferasa (AST), Alanina-amino-transferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA), gama-glutamil-transferasa (GGT), albumina, globulinas y TP (Tiempo de pro-trombina). También es posible evaluar su morfología a través de imágenes: ultrasonografía, doppler de vasos espleno-portales, tomografía computarizada, resonancia magnética nuclear y fibro-elastografía transitoria. Adicionalmente se puede determinar la serología para las infecciones más comunes y de manera individualizada para: virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC, VHD, VHE) y no hepatotropos (CMV, VEB, VHS, VVZ y parvo-virus B19). En relación a los hallazgos es posible definir el estado serológico, las alteraciones encontradas en el perfil hepático según el patrón (colestasis, lesión mixta, hiperbilirrubinemia aislada, hipertransaminemia aislada) y su correspondencia de acuerdo al tiempo de evolución de los hallazgos (aguda si es menor de 6 meses o crónica / persistente si es mayor) (11, 15, 16).

Se han descrito condiciones que pueden impactar de manera negativa en los RTR: la presencia de síndrome metabólico se ha asociado con función alterada del injerto renal presentándose en el primer año pos-trasplante (17), la presencia de enfermedad hepática o alteración del perfil hepático en relación a función alterada del injerto y pérdida del mismo con el aumento subsecuente de la morbi-mortalidad asociada con necesidad de re-trasplante (13, 18).

A nivel mundial desde 1970 se ha intentado estudiar el impacto y la frecuencia de las alteraciones del perfil hepático y de enfermedades hepáticas en el RTR (10, 13, 19), el más reciente de ellos a nivel regional se efectuó en Brasil en una gran población (3), sin embargo los estudios han sido escasos y en Colombia hasta la fecha no se ha realizado estudio alguno documentado en la literatura; es por esto que ante la poca información local, resulta posible, accesible, interesante y necesario analizar los factores asociados con las alteraciones del perfil hepático en pacientes receptores de trasplante renal y a

través de esto poder caracterizar la población, determinar los factores asociados y cuáles de ellos explican mejor dichas alteraciones y finalmente determinar la supervivencia a partir de estos hallazgos.

MATERIALES Y METODOS

Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional, de cohorte ambispectivo mediante la revisión, recopilación y análisis de los datos de pacientes RTR registrados en la base de datos de formulario de registro de casos (CRF), reportes de laboratorio e historias clínicas de la atención intra-hospitalaria y consulta externa diligenciados por el grupo de trasplante renal del servicio de nefrología en la Clínica de la Costa (Barranquilla- Colombia) entre los años 2022 y 2023.

Población

La población objeto de estudio incluyó a los pacientes trasplantados renales en seguimiento institucional y registrados en la base de datos CRF en la Clínica de La Costa (Barranquilla- Colombia) entre enero de 2022 y febrero de 2023 y que cumplían con los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad ≥ 18 años
- Trasplantado renal
- Antes del trasplante padecer o no alguna enfermedad hepato-biliar diagnosticada (por imagen o biopsia).

Criterios de exclusión:

- Pacientes que perdieron el injerto.

- Paciente sometido a trasplante renal en unidades prestadoras externas.
- Embarazadas.
- Trasplante combinado de hígado y riñón.
- Pacientes fallecidos.

Muestra y muestreo

Muestreo no probabilístico, se tomó la totalidad de los pacientes a los que se les practicó trasplante renal en la Clínica de La Costa (Barranquilla- Colombia) entre enero de 2022 y febrero de 2023.

Selección de pacientes

Se seleccionaron 24 pacientes que correspondieron al total de trasplantados renales en el periodo mencionado, de los cuales fueron excluidos 2 (1 por fallecimiento y 1 por pérdida del injerto). Figura 1.

Figura 1. Selección de pacientes.



Variables

Se evaluaron un total de 10 macro-variables para responder a los objetivos planteados en el estudio.

- Socio- demográficas.
- Tiempos receptor.
- Diagnostico- causa ERC.
- Antecedentes – Comorbilidades.

- Bioquímica pre-trasplante.
- Inmuno-infecciosa pre-trasplante.
- Quirúrgicas.
- Régimen inmunosupresor.
- Bioquímica pos-trasplante inmediato.
- Bioquímica pos-trasplante tardío.

Metodología

Se realizó un estudio de cohorte ambispectivo, revisando las historias clínicas de pacientes que ingresaron a la institución con indicación de trasplante renal secundario a enfermedad renal crónica estadio final, durante enero de 2022 y febrero del 2023, en la Clínica de la Costa, institución de cuarto nivel de complejidad en Barranquilla.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años programados para trasplante renal, con o sin antecedentes de enfermedad hepática-biliar previos a la hospitalización. Se excluyeron los pacientes quienes fallecieron, perdieron el injerto y mujeres en estado de embarazo. Se realizó el seguimiento a los pacientes por 14 meses.

El desenlace primario del estudio (elevación de enzimas hepáticas) fue un desenlace compuesto conformado por niveles séricos de alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) mayores a 40 UI/L, medidos por el laboratorio inscrito a la IPS de atención dentro de los 6 meses pos-trasplante. Otros paraclínicos fueron tomados rutinariamente (Bilirrubinas, proteínas totales, albumina, fosfatasa alcalina, tiempos de coagulación y gamaglutamil transpeptidasa). Todas las historias clínicas registraban perfil infeccioso para hepatitis B, C, Epstein Barr y citomegalovirus (CMV). La totalidad de los pacientes contaban con ecografía hepática previa al trasplante renal.

Como variables independientes se evaluaron las siguientes: variables sociodemográficas como edad, sexo, estado civil y escolaridad, antecedentes personales como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), sobrepeso, obesidad central, obesidad (calculado por IMC), dislipidemia (DLP), enfermedad hepática (confirmada por ecografía), causa de ERC, manejo previo con estatinas y tipo de donante.

Análisis estadístico.

Para las variables cuantitativas se reportaron con media y desviación estándar o mediana con el rango inter-cuartílico, dependiendo de la distribución, analizadas mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. En cuanto a las variables cualitativas se reportan sus frecuencias absolutas y relativas. Dentro de los análisis bi-variados se realizaron prueba de correlación (Spearman o Pearson), t de Student o U de Mann-Whitney según normalidad, prueba ANOVA de variables pareadas con análisis post hoc (Bonferroni) para cada grupo y la prueba de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher, según valores esperados en la tabla de contingencia.

Se desarrolló un modelo explicativo mediante una regresión de Cox donde se reportan los HR con sus intervalos de confianza del 95% y un valor alfa, que se tomó como significativos valores de $\leq 0,05$. Los análisis se realizaron en el programa estadístico Jamovi versión 2.3.21.0.

Consideraciones éticas

La investigación a realizar fue aprobada y avalada por el comité de ética en investigación de la Clínica de la Costa y Universidad del Sinú – Sede Cartagena el 21 de octubre del 2022 y 10 de septiembre del 2022, respectivamente, como requisito para optar al título de Especialista en Medicina Interna (Anexos A y B). Se dio cumplimiento a los preceptos incluidos en la Resolución 008430 de octubre 1993 del Ministerio de Salud de la Republica de Colombia, que establece las normas científicas y administrativas para la investigación en salud. Esta investigación se relaciona con un estudio sin riesgo para la población estudiada, dado que no se realizó ninguna intervención o modificación de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos y la recolección de los datos requeridos se hizo a partir de su extracción de las historias clínicas, reportes de laboratorio y registros de la base de datos CRF de los pacientes estudiados.

En cumplimiento con los aspectos mencionados en el párrafo primero del artículo 6 de esta resolución, el comité de ética podrá dispensar al equipo de investigación de la

obtención del consentimiento informado por tratarse de una investigación sin riesgo. En el desarrollo y tabulación de los datos se protegerá la confidencialidad de los datos personales de los pacientes para el estudio.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 22 historias clínicas, donde se identificó una incidencia de elevación de enzimas hepáticas del 63,64% de los pacientes sometidos a trasplante renal. En general, el 59,1% eran hombres y la media de edad fue de 38 años (28-47 años). Todos los pacientes del estudio tenían antecedente de HTA. Otros antecedentes eran Diabetes Mellitus en un 22,7%, dislipidemia 36,4%, sobrepeso 45,5% y obesidad central 31,8%. Ningún paciente presentó perfil infeccioso positivo (VHB, VHC, VEB y CMV) ni tenían antecedentes de consumo significativo de alcohol. La mediana de días de hospitalización fue de 6 días posterior al trasplante (RIC 1). El donante cadavérico tuvo una frecuencia del 36,4% (Tabla 1).

Se muestran las medias con las desviaciones estándar de los paraclínicos realizados pos-trasplante de los primeros seis meses. En las variables edad, proteínas totales, bilirrubinas totales y fosfatasa alcalina, medidas en el pos-trasplante tardío, se encontró diferencias de medias y medianas entre los pacientes con presencia o no de elevación de enzimas hepáticas, las cuales eran estadísticamente significativas. Por lo anterior, se considera realizar el análisis multivariado teniendo en cuenta estos hallazgos (Tabla 2).

La incidencia de la elevación de enzimas hepáticas pos-trasplante fue de 63,6% y la alteración enzimática más frecuente se evidenció en la alanina aminotransferasa (ALT) en los grupos del pos-trasplante inmediato y tardío (Tabla 3). La diferencia de media fue de 26,73 UI/L ($p < 0,001$) y 22,64 UI/L ($p < 0,001$), entre la ALT pre-trasplante, pos-trasplante inmediato y tardío (6 meses), respectivamente (Tabla 4 y Figura 2). Estas diferencias de medias fueron significativas y determinan un ascenso en las enzimas hepáticas pos-trasplante renal. Para el caso de la AST fue de 18,95 UI/L ($p < 0,003$) y 13,41 UI/L ($p < 0,005$).

La Tabla 5 muestra la correlación con otros parámetros, donde se evidencia una correlación positiva, significativa y en algunos casos fuerte, de todas las mediciones de enzimas hepáticas (AST y ALT) con la edad y el tiempo que transcurrió desde el inicio de la terapia de reemplazo renal y la realización del trasplante renal.

En el análisis de ANOVA de medidas repetidas, con corrección de Greenhouse-Geisser, se observó que los pacientes con obesidad central, dislipidemia, antecedente de manejo previo con estatinas y presencia de esteatosis hepática en ecografía, presentaban diferencias de medias estadísticamente significativa en los diferentes grupos de medición de AST y ALT (Figura 3). Los pacientes con antecedentes de DM y sobrepeso mostraron diferencias de medias significativas entre grupos de medición solo para la AST. En todos los análisis se confirmó ausencia de esfericidad, distribución normal y homogeneidad (Tabla 6).

En el modelo de regresión de Cox se encontró que los pacientes que sufrían de obesidad central al momento de la diálisis tuvieron 36,02 veces más la probabilidad de presentar elevación de enzimas hepáticas posterior al trasplante, en comparación a pacientes sin obesidad central, ajustado a las variables donante, uso de estatinas previo, género, Diabetes Mellitus y sobrepeso (Tabla 7). La curva de supervivencia ajustada a obesidad central se presenta en la Figura 4.

En la Tabla 8 se observan otras características encontradas de los pacientes estudiados.

DISCUSIÓN

Las alteraciones del perfil hepático son un hallazgo frecuente y común en el RTR. Su asociación con enfermedad hepática establecida constituye en la actualidad la cuarta causa de morbilidad y mortalidad en el paciente RTR. Por esto en el seguimiento de esta población resulta importante tener en cuenta los posibles factores asociados con el desarrollo de estas alteraciones para lograr una identificación temprana, intervención eficaz y oportuna, y disminuir las complicaciones y los resultados adversos (3, 6, 12).

Dentro de la caracterización y los hallazgos generales de laboratorio del perfil hepático en el periodo pos-trasplante nuestro estudio evaluó las variables: fosfatasa alcalina, GGT y albumina (entre otros parámetros) en una población colombiana que al equiparar los hallazgos con los de Mikolasevic y cols en una población de Croacia mostraban similitudes y diferencias. Los valores medios de albumina (4,11 Vs 3,89 g/dl) fueron relativamente similares, sin embargo, para la fosfatasa alcalina (50 Vs 76,2 UI/l) y GGT (70,1 Vs 28,3 UI/l) hubo diferencias en las medias. Respecto a las características epidemiológicas se encontraron diferencias en estas poblaciones de acuerdo a los antecedentes de hipertensión arterial (100% Vs 66%), DM (22,7% Vs 13%) y dislipidemia (36,4 % Vs 57%), respectivamente (20). Por su parte Gheith y cols, en su estudio realizado en 2007 comparando las características de su población en los grupos con alteración del perfil hepático vs no alteración encontraron que el grupo hepático tenía una media de edad mayor de 31,8 años (+/-9,8) Vs 29,8 años (+/- 10,9) y que la duración en meses de TRR fue mayor también en el grupo hepático vs no hepático en 13,1 meses (+/- 1,5) y 22,1 meses (+/- 6), respectivamente (6). Esto es concordante con nuestros hallazgos de mayor edad en promedio en el grupo de alteraciones del perfil hepático con 41,21 años (+/- 8,23) VS 31 años (+/-7,8) con p (0,01) y de duración en TRR 59,07 meses (+/- 58,4) VS 31 meses (+/- 22).

El tipo de donante en nuestro estudio fue principalmente vivo (63,6 %) en contraste a los hallazgos de Mikolasevic y cols donde el donante cadavérico fue el más prevalente (93,1%) (20). Por su parte Vieira y cols, encontraron que aunque el donante cadavérico

aun representa la mayor parte (52,8%) en Brasil, el donante vivo ha tenido un aumento reciente en el trasplante renal (40,4%) (3). Lo anterior avista un viraje en la proporción tradicional e histórica de mayor donación de órganos sólidos obtenidos de cadáveres. Esto pudiera tener relación con una mayor integración y conciencia de la patología y las complicaciones de la misma como resultado de la educación al paciente y a su familia, lo que unido a los estrictos y definidos protocolos para trasplante y la disponibilidad de los estudios de compatibilidad entre individuos ha posibilitado este cambio y de alguna manera reducir (aunque mínima y progresivamente) las limitaciones globales del trasplante renal a raíz de la escasez de donantes.

En relación a la etiología de las alteraciones del perfil hepático dentro de sus grandes categorías, Vieira y cols en 2022 realizaron un estudio descriptivo transversal en el centro de trasplante renal más grande del mundo con sede en Brasil, en el cual se quiso determinar la prevalencia de las diferentes causas de alteraciones del perfil hepático en RTR, comparar estas etiologías y evaluar los cambios en dos poblaciones con diferentes periodos de seguimiento (entre 1993 a 2005 y entre 2006 a 2018), donde se pudieron incluir 581 pacientes. Se encontró que las etiologías más prevalentes eran la infección por VHC (53,3%), VHB (22,8%), sobrecarga de hierro (18,4%), EHGNA (9,2%) y DILI (8,6%). Sin embargo, al analizar por separado cada población en su periodo respectivo, para el grupo entre 1993 a 2005 se encontró una derivación más frecuente por serología infecciosa positiva y las principales etiologías de estas alteraciones correspondía a infección por VHC (59,5%) y VHB (23,4%), en contraste con el segundo grupo de seguimiento más reciente (2006-2018) donde aunque la etiología por infección por VHC y VHB fueron algunas de las principales documentadas en el 38,8%y 12,9%, respectivamente; fueron menores cuando se comparaba con el primer periodo y quizás el hallazgo más importante en este caso correspondería al aumento de los casos derivados con alteraciones del perfil hepático por EHGNA y DILI, teniendo en cuenta que las diferencias entre periodos fueron significativas en todos los casos con $p < 0,001$). En el caso de DILI los principales medicamentos asociados fueron azatioprina y trimetoprim-sulfametoxazol (3). Lo anterior puede estar en concordancia con nuestro estudio donde

la infección por VHB y VHC no se documentó en ninguno de nuestros pacientes, en cambio EHGNA tuvo una prevalencia del 22,7%, lo cual es casi 3 veces lo reportado en el estudio de Vieira y cols. Las razones que explicaría este comportamiento integran y están en consonancia con los rigurosos protocolos de tamizaje y los programas de vacunación actuales, menor necesidad de transfusión sanguínea, menor manipulación extra-corporea de la sangre, disponibilidad de diálisis domiciliaria con menor exposición a patógenos, la introducción y uso generalizado de eritropoyetina / darbopoetina para el tratamiento de la anemia crónica, el aumento creciente en el número de donantes de órganos y el decreciente uso de los tradicionales medicamentos inmuno-moduladores y no inmuno-moduladores potencialmente hepato-toxicos como azatioprina, sulfamidas y nitrofurantoina. No se pudo establecer una relación con DILI ni sobrecarga de hierro como etiología debido a que todos los pacientes usaron el mismo protocolo inmunosupresor, tampoco se contaba con los niveles séricos de los mismos, no se tuvo información completa de los medicamentos adicionales usados por todos los pacientes ni tampoco se obtuvo el perfil ferrocinetico ni estudio histopatológico.

Como hallazgo adicional, en nuestro estudio encontramos una prevalencia de EHGNA diagnosticada por ecografía en el periodo pre-trasplante del 22,7%, sin embargo, no fue posible estimar la prevalencia en el periodo pos-trasplante dado que de manera rutinaria no se realiza ecografía abdominal total en esta población de RTR durante dicho periodo. En relación a lo anterior, el estudio de Grupper y cols, que incluyó 341 RTR demostró una prevalencia de EHGNA del 36,4% antes del trasplante (21). Por su parte, Mikolasevic y cols, realizaron un estudio donde se incluyeron 73 RTR con injerto funcionando y seguimiento a doce meses, para lo que se evaluó mediante elastografía transitoria como punto principal la presencia de fibrosis hepática pero también se pudo evaluar de manera simultánea la presencia de EHGNA; frente a esto se encontró que la EHGNA estuvo presente en el 57,5% de los pacientes RTR, sin embargo ninguna de las pruebas del perfil hepático que fueron investigadas (Albumina, GGT, fosfatasa alcalina, ALT, AST) mostraron diferencias entre los RTR que tenían EHGNA y los que no lo tenían (20). La EHGNA a menudo se observa antes del trasplante o puede surgir de novo después del

mismo (11). Creemos que la prevalencia e incidencia en el periodo pos-trasplante de nuestros pacientes puede ser mucho mayor atendiendo a los factores de riesgo proporcionalmente y cada vez más crecientes en la población general y la configuración de SM, y por supuesto las condiciones propias y los riesgos inherentes al paciente sometido a este tipo de procedimiento: por uso de corticosteroides, la terapia inmunomoduladora y la descompensación de las comorbilidades pre-existentes (especialmente cardio- metabólicas). Lo anterior cobra importancia según lo expuesto también por Mikolasevic y cols en otra publicación, donde se plantea la contribución de EHGNA a un mayor riesgo cardiovascular por aterosclerosis carotídea avanzada entre RTR, una mayor disfunción del injerto junto a otros componentes del SM y destaca la importancia de su detección en esta población de alto riesgo basado en la aparición de aterosclerosis acelerada, mayor progresión del daño cardiovascular y del injerto que puede aumentar por sí mismo la morbilidad y la mortalidad entre los RTR cuya principal causa es cardiovascular (17) (21).

Respecto al perfil infeccioso de virus hepatotropos, en el grupo de pacientes estudiados no se reveló ningún estado de infección aguda, infección crónica ni estado de portador sano para VHB y VHC en nuestra población. En contraste con hallazgos previos, Allison y cols demostraron en el Reino Unido que la infección por VHC era la causa principal de hepatitis crónica en RTR, relegando de esta forma a lo reportado en décadas anteriores con mayor frecuencia de infección por VHB. En dicho estudio el 51% de los pacientes tuvieron una serología confirmatoria para infección por VHC, además se pudieron realizar biopsias confirmatorias donde el hallazgo más común fue el de hepatitis (9). Entre 1999 y 2003, Gheith y cols realizaron un estudio en Egipto que incluyó 447 RTR en el cual se evaluó la disfunción hepática en esta población basados en la prevalencia e impacto en la supervivencia; dentro de sus hallazgos tuvieron una persistencia de las anomalías del perfil hepático en el 23,3% de los casos, las cuales fueron relacionadas con etiología infecciosa por VHC, CMV y VHB (6). Por su parte Yu y cols, en un estudio de cohorte retrospectivo entre 2000 y 2009, donde se incluyeron cerca de 4000 pacientes distribuidos en grupos según la serología para VHB y VHC, ya anunciaba un resultado

inferior y en disminución de los RTR con infección por dichos virus en comparación a las estadísticas de referencia, donde se reportaban previamente prevalencias de infección por VHB hasta del 10% en pacientes dializados (incluso del 20% en países en desarrollo) y entre 10-65% y 6-46% para infección por VHC en pacientes en diálisis y RTR , respectivamente. Se observó también una supervivencia significativamente menor en los RTR con infección por virus de hepatitis en comparación a quienes no lo tenían, sin embargo, sin diferencias estadísticamente diferentes en la supervivencia entre las dos cortes de infección por virus hepatotropos. Se encontró además que los RTR con infección por VHB podían tener un riesgo 10 veces mayor para hepato-carcinoma y 7 veces mayor para desarrollar insuficiencia hepática fulminante y que por su parte los casos de infección por VHC tenían un papel más dominante hacia el desarrollo de cirrosis con un riesgo aumentado 18 veces (7). Lo anterior es concordante con un estudio realizado por Haris y cols, de tipo prospectivo entre 2007 y 2009 en la India, donde se incluyeron 35 RTR con el fin de evaluar el perfil clínico, etiología y los desenlaces de RTR con evidencia clínica o bioquímica de disfunción hepática; en dicho estudio la causa de disfunción hepática aguda fue secundaria a infección viral en el 57% de los casos y específicamente se debió a: infección por VHC, CMV y VHB en 45,3 y 15 % de estos casos, respectivamente (12). En nuestra población lamentablemente no se estudió de manera rutinaria el estado serológico en el periodo pos-trasplante por lo que no se pudo establecer relación.

Al revisar el perfil infeccioso de virus no hepatotropos, nuestro estudio no encontró infección aguda por CMV y VEB. Todos los pacientes estudiados fueron IgG positivos para ambos virus sugiriendo memoria en relación a una infección pasada en primera instancia o por contacto con el virus. Tampoco se pudo documentar seroconversión dado que de manera rutinaria no se realiza seguimiento del perfil infeccioso en el periodo pos-trasplante de los pacientes estudiados. No se realizó de rutina estudios para infección por VHS. Contrario a los resultados de Allison y cols, en donde cerca del 30% desarrollaron IgM positiva o hicieron seroconversión en el seguimiento. En dicho estudio la reactivación por CMV ocurrió en cerca del 50% de los pacientes RTR (9). Por su parte,

Ahsan y cols encontraron una incidencia de infección por CMV del 77% en los pacientes receptores de trasplantes sólidos secundario a reactivación, sobreinfección e infección primaria. Adicionalmente a lo demás, se determinó que la disfunción hepática aguda era secundaria a infección por VHS y DILI, sin embargo la enfermedad hepática crónica para estos tiempos se debía principalmente a infección por VHC, VHB y hemosiderosis (8).

Dentro de las alteraciones específicas del perfil hepático, Allison y cols encontraron que el 7% de los RTR tenían una ALT anormal y se pudo confirmar que el 4% cursaban con una infección por VHC subyacente (9). En un estudio más reciente realizado por Einollahi y cols, de tipo retrospectivo ejecutado en Irán entre 2008 y 2010 donde se incluyeron 1589 pacientes para evaluar la frecuencia de elevación de enzimas hepáticas y sus factores de riesgo, se encontró que los niveles de AST y ALT fueron más altos en los pacientes que recibieron riñones de donantes fallecidos en comparación a los trasplantes de donantes vivos, y además la elevación de ALT fue la alteración de enzimas hepáticas más frecuente tras el trasplante renal en un 34,3%. En estos pacientes los niveles de ALT y AST se elevaron significativamente dentro de los primeros tres meses después del trasplante, seguido del periodo entre 4-12 meses ($P < 0,001$) (5). Para Gheith y cols, la frecuencia de alteración del perfil hepático persistente fue del 23,3% (6). En comparación a nuestro estudio la frecuencia de la elevación de enzimas hepáticas pos-trasplante fue de 63,6% y la alteración enzimática más frecuente se evidenció en la alanina aminotransferasa (ALT) en los grupos del pos-trasplante inmediato y tardío. Dentro de los pacientes con alteraciones de ALT y AST, fueron más frecuentes en el grupo de RTR de donante vivo en un 64,2%. La diferencia de media fue de 26,73 UI/L ($p < 0,001$) y 22,64 UI/L ($p < 0,001$), entre la ALT pre-trasplante, pos-trasplante inmediato y tardío, las cuales fueron significativas.

La totalidad de nuestros pacientes cumplieron con el protocolo de trasplante intra-institucional establecido y recibieron manejo con micofenolato, timoglobulina, tacrolimus, metil-prednisolona y prednisolona a dosis establecidas. Sin embargo, aunque se ha reconocido DILI como una etiología de alteración del perfil hepático en nuestro estudio

no se pudo realizar este análisis de causalidad y de relación. Tampoco se realizó una medición rutinaria de los niveles séricos de los fármacos utilizados en todos los pacientes, por lo que no se tuvo en cuenta esta información en la recolección de los datos. Ahsan y cols encontraron que la azatioprina en los RTR se asocia con elevaciones significativas de transaminasas en hasta el 10% de estos pacientes, además; aunque hay informes de hepatotoxicidad por tacrolimus explicados por fibrogenesis y colestasis, parece que en la actualidad este fármaco está asociado con hepato-toxicidad mínima. Más del 50% de los RTR requerirán un agente hipo-lipemiante y entre el 1 a 2% de los pacientes que toman estatinas experimentaran elevaciones asintomáticas y reversibles (de más de 3x LSN) de los valores de transaminasas, mientras que en una mayor proporción aparece una menor elevación de las mismas durante las primeras semanas de inicio de tratamiento. En varios casos también se ha descrito hepatitis aguda, necrosis centro-lobulillar y colestasis asociada (8).

Hasta la fecha existen pocos estudios que reporten la incidencia de alteraciones del perfil hepático en RTR y específicamente la elevación de enzimas hepáticas con su frecuencia, causas y características de estas alteraciones (5). Hasta la búsqueda realizada en el tiempo de realización de este estudio sabemos que es el primero de este tipo que analiza los factores asociados a las alteraciones del perfil hepático en RTR, pero que aporta información nueva e importante basada en nuestra población evidenciando una correlación positiva, significativa y en casos fuerte de los niveles de enzimas hepáticas (AST y ALT) con la edad y el tiempo transcurrido desde el inicio de la TRR y el TR, lo cual podría explicarse cronológicamente con mayor tiempo de padecimiento con las comorbilidades de base (incluyendo sus tratamientos) y el aumento proporcional en la frecuencia de aparición de hepatopatías documentadas secundarias a etiología metabólica: DLP, DM, sobrepeso y obesidad, y que en el caso de esta última su presencia en el periodo pre-trasplante aumentaba más de 30 veces la probabilidad de elevar enzimas hepáticas después del TR.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO: Nuestro estudio padece de algunas limitaciones a tener en cuenta: su carácter uni-centrico y una muestra pequeña impiden generalizar los resultados obtenidos, los datos del perfil infeccioso en el periodo pos-trasplante no se obtuvieron de manera rutinaria para documentar etiología infecciosa o seroconversión, no se tuvieron en cuenta etiologías infecciosas como otros virus no hepatotropos (VHS, VVZ y parvo-virus B19), tampoco se tuvo en cuenta la etiología autoinmune ni por depósito de hierro (en relación a estudios de anticuerpos anti-nucleares, anticuerpos anti-musculo liso, anticuerpos anti-mitocondriales y saturación de hierro sérico, ferritina y transferrina, respectivamente), no se realizó al menos una imagen hepato-biliar en el periodo pos-trasplante y finalmente el seguimiento y la toma seriada de laboratorios no se realizó por más de 6 meses para documentar persistencia de las alteraciones. Respecto a la etiología por DILI no se pudo establecer su asociación dado que todos los pacientes fueron sometidos al mismo protocolo inmunosupresor y no fue posible obtener los valores séricos de los fármacos administrados ni la información completa de otros fármacos utilizados por los pacientes que pudieran causar interacción. Finalmente, aunque la prueba de oro para establecer el diagnostico de enfermedad hepática es la biopsia, esta no está indicada de manera rutinaria.

CONCLUSIONES

Las alteraciones del perfil hepático y particularmente los valores anormales de transaminasas son un hallazgo frecuente en los RTR y en asociación a la enfermedad hepática (aguda y crónica) constituyen la cuarta causa de morbilidad y mortalidad. En nuestra población su frecuencia es mayor a lo reportado en la literatura y podría ser aún mayor en el tiempo si se aplican rangos más estrictos y si se realiza un seguimiento más prolongado. Existen múltiples etiologías conocidas y factores asociados: infecciones, descompensaciones de patologías de base, toxicidad mediada por fármacos y particularmente la EHGNA (junto a sus factores de riesgo comunes en ERC) que ha aumentado su frecuencia paulatinamente, lo que demuestra un cambio en las características que se tenían de estos pacientes.

La alteración del perfil hepático más frecuente es la elevación de ALT y existe una correlación proporcional en la alteración de AST y ALT con la edad y el tiempo hasta el TR. Además, la presencia de otros factores y antecedentes metabólicos como la obesidad aumenta sustancialmente la probabilidad de presentar elevación de enzimas hepáticas en RTR.

Dado que las alteraciones persistentes del perfil hepático y/o enfermedad hepática documentada y también sus factores de riesgo se han asociado con resultados adversos y afectación negativa (disfunción del injerto, mortalidad cardiovascular, progresión de enfermedad hepática pre-existente) en esta población, resulta importante realizar un control periódico y seriado del perfil hepático (incluyendo el perfil infeccioso) de al menos cada 3 meses en todos los RTR durante los seis primeros meses para distinguir cambios menores y transitorios de aquellos con alteraciones persistentes y sostenidas que requerirán un seguimiento más estricto, un control más agresivo de los factores de riesgo de base (DM, HTA, DLP y obesidad) y estudios adicionales para una identificación rápida, intervención eficaz y si resulta pertinente la remisión oportuna para valoración por hepatología. En el RTR con enfermedad hepática conocida se sugiere un control mucho más frecuente de su bioquímica: mensual durante los primeros seis meses y luego trimestral / semestral según criterio médico.

Si bien la biopsia hepática es la prueba de oro en el diagnóstico etiológico confirmatorio no se realiza de manera rutinaria y en su lugar el seguimiento radiológico es un componente fundamental y costo-efectivo en la valoración integral inicial y de seguimiento. Aunque se necesitan otros estudios con mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado y completo en el periodo pos-trasplante, nuestro estudio a saber es el primero de este tipo realizado a nivel local y los hallazgos exhortan a los médicos de los servicios de nefrología a individualizar cada caso según el tipo de paciente, intervenir oportunamente los factores de riesgo potencialmente modificables, tener un umbral bajo para investigar más a fondo y ampliar el espectro de etiologías de alteraciones del perfil hepático en RTR.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rico-Fontalvo J, Yama-Mosquera E, Robayo-García A, Aroca-Martínez G, Arango-Álvarez JJ, Barros-Camargo L, et al. Situación de la enfermedad renal crónica en Colombia. *Nefrología Latinoamericana*. 2022.
2. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *The Lancet*. 2021;398(10302):786-802.
3. Vieira GdA, Amaral ACdC, Carvalho Filho RJd, Souza ALdS, Medina-Pestana JO, Ferraz MLGJAdG. Hepatic alterations in kidney transplant recipients from the largest kidney transplant center in Brazil. 2022;59:65-70.
4. Hernández D, Moreso F. Has patient survival following renal transplantation improved in the era of modern immunosuppression? *Nefrología (English Edition)*. 2013;33(2):171-80.
5. Einollahi B, Ghadian A, Ghamar-Chehreh E, Alavian SMJHm. Non-viral related liver enzymes elevation after kidney transplantation. 2014;14(2).
6. Gheith OA, Saad MA, Hassan AA, A-Eldeeb S, Agroudy AE-E, Sheashaa H, et al. Hepatic dysfunction in kidney transplant recipients: prevalence and impact on graft and patient survival. 2007;11:309-15.
7. Yu T-M, Lin C-C, Shu K-H, Chuang Y-W, Huang S-T, Chen C-H, et al. Increased risk of hepatic complications in kidney transplantation with chronic virus hepatitis infection: a nationwide population-based cohort study. 2016;6(1):1-8.
8. Ahsan N, Rao KV, editors. Hepatobiliary diseases after kidney transplantation unrelated to classic hepatitis virus. *Seminars in Dialysis*; 2002.
9. Allison M, Mowat A, McCrudden E, McGregor E, Burt A, Briggs J, et al. The spectrum of chronic liver disease in renal transplant recipients. 1992;83(2):355-67.
10. Anuras S, Piros J, Bonney WW, Forker EL, Colville DS, Corry RJJ AoIM. Liver disease in renal transplant recipients. 1977;137(1):42-8.
11. Gunderson A, Said AJTR. Liver disease in kidney transplant recipients. 2015;29(1):1-7.
12. Haris M. A study of Liver disease in Renal Transplant Recipients: Madras Medical College, Chennai; 2010.

13. Ware AJ, Luby JP, Eigenbrodt EH, Long DL, Hull ARJG. Spectrum of liver disease in renal transplant recipients. 1975;68(4):755-64.
14. Fabrizi F, Messa P, Basile C, Martin PJNRN. Hepatic disorders in chronic kidney disease. 2010;6(7):395-403.
15. Kwo PY, Cohen SM, Lim JKJotACoG, ACG. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. 2017;112(1):18-35.
16. Lala V, Zubair M, Minter DA. Liver function tests. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
17. Mikolasevic I, Racki S, Lukenda V, Pavletic-Persic M, Milic S, Orlic LJMh. Non-alcoholic fatty liver disease; a part of the metabolic syndrome in the renal transplant recipient and possible cause of an allograft dysfunction. 2014;82(1):36-9.
18. Bera A, Russ E, Jindal RM, Watson MA, Nee R, Eidelman O, et al. Liver Function Enzymes are Potential Predictive Markers for Kidney Allograft Dysfunction. 2020;2(1):27.
19. Sopko J, Anuras SJTAJoM. Liver disease in renal transplant recipients. 1978;64(1):139-46.
20. Mikolasevic I, Racki S, Lukenda V, Milic S, Pavletic-Persic M, Orlic L, editors. Nonalcoholic Fatty liver disease in renal transplant recipients proven by transient elastography. Transplantation proceedings; 2014: Elsevier.
21. Grupper A, Rabinowich A, Ben Shabat I, Tzadok R, Schwartz D, Schwartz IF, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease before Kidney Transplantation Correlates with New Onset Diabetes and Poor Metabolic Outcomes. 2022;53(8-9):636-45.
22. Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara M, Soriano S, Aljama PJCn. High ALT levels predict viremia in anti-HCV-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. 2000;54(2):151-6.
23. Caravaca-Fontán F, Azevedo L, Bayo MÁ, Gonzales-Candia B, Luna E, Caravaca FJn. Niveles séricos elevados de gamma-glutamil transferasa y fosfatasa alcalina son predictores independientes de mortalidad en la enfermedad renal crónica estadio 4-5. 2017;37(3):267-75.

TABLAS

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con trasplante renal en los grupos de elevación de enzimas hepáticas.

Variables (n; %)	Elevación de Enzimas Hepáticas			p
	Total (n = 22)	Si (n = 14)	No (n = 8)	
Sexo				
Femenino	9 (40,9)	5 (55,6)	4 (44,4)	0,66
Masculino	13 (59,1)	9 (69,2)	4 (30,8)	-
HTA				
DM	5 (22,7)	4 (80)	1 (20)	0,61
Dislipidemia	8 (36,4)	6 (75)	2 (25)	0,4
Sobrepeso	10 (45,5)	7 (70)	3 (30)	0,67
Obesidad Central	7 (31,8)	6 (85,7)	1 (14,3)	0,19
Esteatosis (ecografía)	5 (22,7)	5 (100)	0 (0)	0,11
Tipo de Donante				
Cadavérico	8 (36,4)	5 (62,5)	3 (37,5)	1
Vivo	14 (63,6)	9 (64,3)	5 (35,7)	-
Uso previo estatinas	8 (36,4)	6 (75)	2 (25)	0,64

Abreviaturas: HTA = Hipertensión arterial; DM = Diabetes mellitus

Tabla 2. Características bioquímicas y demográficas de los pacientes con trasplante renal en los grupos de elevación de enzimas hepáticas.

Variables (\bar{x} , \pm DS) #	Elevación de Enzimas Hepáticas			p
	Total (n = 22)	Si (n = 14)	No (n = 8)	
Edad	37,5 (9,38)	41,21 (8,23)	31 (7,8)	0,01
Tiempo de TRR a TR.	48,9 (49,7)	59,07 (58,4)	31 (22)	0,21
Días de estancia	6 (1)	8,07 (9,25)	6,5 (2,26)	0,64
Prot. Totales postrasplante	7,13 (0,65)	6,83 (0,48)	7,65 (0,59)	0,002
Albumina postrasplante	4,11 (0,48)	3,97 (0,43)	4,38 (0,46)	0,071
Globinas postrasplante* Me - RIC	3,1 (0,2)	3 (0,12)	3,2 (0,13)	0,031
PT postrasplante	11,7 (1,21)	11,83 (1,47)	11,4 (0,49)	0,43
INR postrasplante	1,02 (0,12)	1,04 (0,149)	1 (0,07)	0,51
GGT postrasplante	70,1 (26,7)	80,64 (26,3)	51,75 (15,8)	0,011
Bilirrubina total	0,51 (0,21)	0,57 (0,21)	0,4 (0,13)	0,05
FA postrasplante* Me - RIC	50 (143)	152 (19,50)	44 (1,54)	0,005

*Valor p de la prueba U de Mann-Whitney

Abreviaturas: TRR = Tiempo de trasplante renal; PT = Tiempo de protrombina; INR = Índice internacional normalizado; GGT = Gamaglutamil transpeptidasa; FA = Fosfatasa alcalina.

6 meses Postrasplante

Tabla 3. Incidencia de elevación de enzimas hepáticas después de trasplante renal.

	Total (n)	Pre-trasplante	Post-T inmediato*	Post-T tardío*
ALT (>40 UI/L), %	22	22,7	59,1	63,6
AST (>40 UI/L), %	22	22,7	50	45,5

Abreviaturas = Post-T = Pos-trasplante

*Tardío = 6 meses; Inmediato = 72 horas.

Tabla 4. Valores promedio de elevación de enzimas hepáticas después de trasplante renal.

	Total	Pre-trasplante	Post-T inmediato*	Post-T tardío*
ALT (UI/L), \bar{x} , \pm DS	48,18 \pm 31,18	31,7 \pm 21,6	58,5 \pm 36,1	54,4 \pm 28,4
AST (UI/L), \bar{x} , \pm DS	43,28 \pm 24,22	32,5 \pm 15,1	51,4 \pm 29,2	45,9 \pm 23,2

Abreviaturas = Post-T = Pos-trasplante

*Tardío = 6 meses; Inmediato = 72 horas.

Tabla 5. Correlación entre niveles de enzimas hepáticas y otros parámetros.

Variable	Coeficiente de Correlación - p (Coeficiente)					
	Pre-trasplante		Pos-trasplante inmediato		Pos-trasplante tardío	
	AST	ALT	AST	ALT	AST	ALT
Edad	0,028 (0,468)	0,022 (0,487)	0,002 (0,625)	0,003 (0,596)	0,007 (0,562)	0,008 (0,547)
Días de estancia*	0,363 (0,204)	0,637 (0,107)	0,221 (0,272)	0,391 (0,193)	0,421 (0,181)	0,379 (0,197)
Tiempo de TRR a trasplante (meses)	0,003 (0,597)	< 0,001 (0,696)	< 0,001 (0,698)	0,068 (0,397)	0,031 (0,460)	0,043 (0,436)

Abreviaturas: TRR = terapia de reemplazo renal; AST = Aspartato aminotransferasa; ALT = Alanino aminotransferasa

* Tiene distribución no normal por lo que se realiza coeficiente de correlación de Spearman

Tabla 6. Diferencias de medias de las enzimas hepática entre factores.

Variable (No-Si)	AST (UI/L)			ALT (UI/L)		
	DM	± DS	P	DM	± DS	p
Sexo (F - M)	-7,43	13,31	0,399	-3,07	16,09	0,79
Obesidad Central	-29,2	6,57	< 0,001^{\$}	-32	14,43	0,003
Diabetes mellitus	-19,8	13,99	0,046	-21,4	17,19	0,101
DLP ^{\$}	-	-	-	-28	14,49	0,01
Pret. – Post inmediato (no DLP - DLP)	52,5	4	< 0,001^{\$}	-	-	-
Pret. – Post tardío (no DLP - DLP)	33,0	4	0,011^{\$}	-	-	-
Sobrepeso	-18,9	12,25	0,021	-18,3	15,29	0,096
Esteatosis hepática (ecografía)	-35,2	11,32	< 0,001	-39,3	14,79	< 0,001
Tipo de Donante (Cadavérico - Vivo)	10,9	13,32	0,222	7,05	16,19	0,548
Manejo previo con Atorvastatina	-23,6	11,93	0,004	-25,8	14,79	0,019

Abreviaturas: DM = Diferencia de medias; DS = Desviación estándar; AST = Aspartato aminotransferasa; ALT = Alanino aminotransferasa.

*Se confirma supuesto de esfericidad e interacción con Greenhouse-Geisser

** Prueba Post hoc: Bonferroni

^{\$} Presencia de interacción en el ANOVA

Tabla 7. Regresión de Cox - Elevación de enzimas hepáticas.

Variables	HR Crudo (IC 95%)	p	HR ajustado (IC 95%)	p
Obesidad Central	1,69 (0,57-5,05)	0,34	36,02 (1,56-831)	0,025
Donante	0,92 (0,30-2,79)	0,88	1,15 (0,22-5,9)	0,87
Estatinas	0,75 (0,26-2,2)	0,6	0,18 (0,01-3,67)	0,26
Género	1,09 (0,36-3,33)	0,87	0,50 (0,13-1,91)	0,31
DM	0,79 (0,25-2,53)	0,68	0,62 (0,10-3,94)	0,6
Sobrepeso	0,80 (0,27-2,34)	0,68	0,17 (0,02-1,56)	0,11

Tabla 8. Otras características de los pacientes con trasplante renal.

Variable	n	%			
Perfil Infeccioso					
HbAgS - No reactivo	22	100			
HbAc-Core Totales - No reactivo	22	100			
HbcAc Totales - No reactivo	22	100			
CMV IgG - Reactivo	22	100			
CMV IgM - Negativo	22	100			
Epstein Barr IgG - Positivo	22	100			
Epstein Barr IgM - Negativo	22	100			
			Causa de ERC		
			Desconocido	7	31,8
			DM	2	9,1
			HTA	6	27,3
			ITU	2	9,1
			Litiasis	2	9,1
			Lupus	1	4,5
			Otras	2	9,1
			<hr/>		
Complicaciones pos-trasplante			Variable	\bar{x}	\pm DS
Función retardada a injerto	1	12,5	Tiempo pos-trasplante (meses)	8,45	4,09
ITU	5	62,5	Tiempo isquemia fría (min)	500	414
Neumonía	1	12,5	Tiempo isquemia caliente (min)	58,2	30,2
Sobrecarga de volumen	1	12,5	Tacrolimus (Inducción) mg	6,45	1,06
Terapia de Reemplazo Renal			Tacrolimus (Mantenimiento) mg	7,91	2,83
Diálisis peritoneal	4	18,2	Micofenolato (Inducción) Me-RIC mg	1855	287
Hemodiálisis	18	81,8			

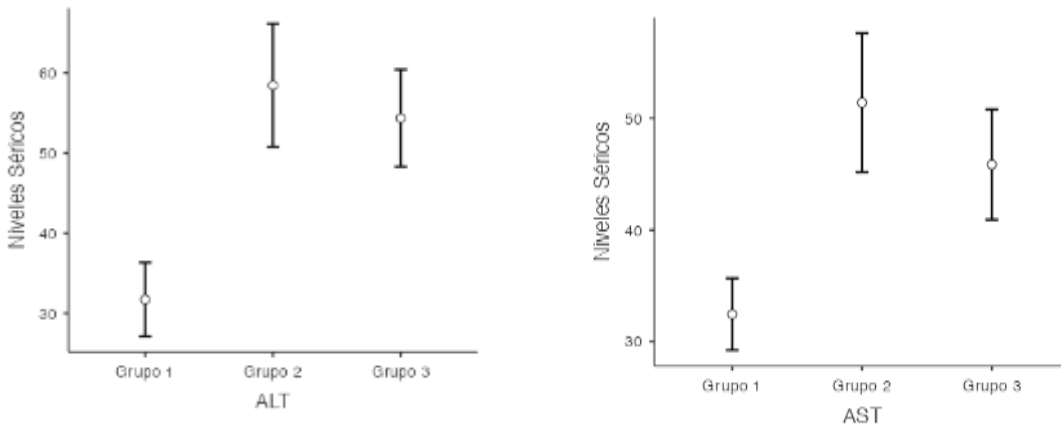
Micofenolato (Mantenimiento) <i>Me- RIC</i>	mg <i>Me-</i>	1491	550
Timoglobulina (Inducción)	mg	3,61	0,69
Metilprednisolona	mg	875	-

Prednisolona mg - (*Me*) 5 -

Abreviaturas: HTA = Hipertensión arterial; ERC = Enfermedad renal crónica; DM = Diabetes mellitus; ITU = Infección del tracto urinario; CMV = Citomegalovirus; HbAc = Anticuerpo de hepatitis B; HcAc = Anticuerpo de Hepatitis C

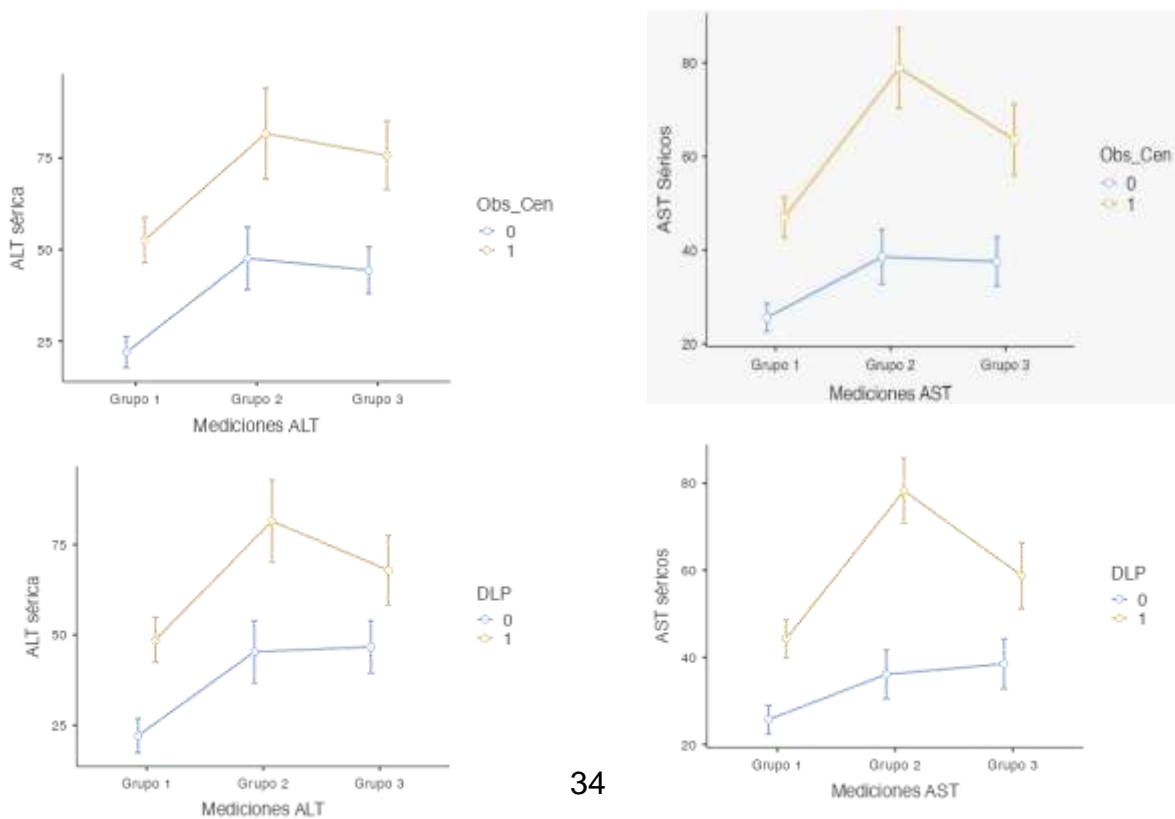
FIGURAS

Figura 2. Diferencia de medias de AST y ALT entre los grupos de medición.



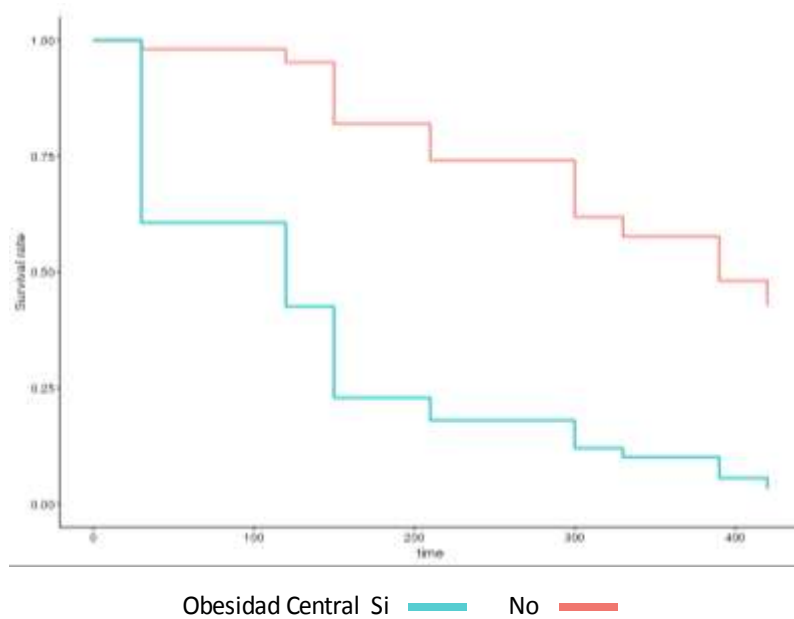
Grupo 1: Pre-trasplante, Grupo 2: pos-trasplante inmediato, Grupo 3: pos-trasplante tardío.

Figura 3. Diferencias de medias en la ALT y AST séricas en los distintos grupos de medición en los pacientes con obesidad central y dislipidemia..



Grupo 1: Pre-trasplante, Grupo 2: pos-trasplante inmediato, Grupo 3: pos-trasplante tardío.

Figura 4. Curva de supervivencia de Elevación de enzimas hepáticas en análisis de Kaplan Meyer estratificado por pacientes con obesidad central.



ANEXOS

Anexo A. Carta de aprobación comité de investigaciones Universidad del Sinú.



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Investigaciones Posgrados Médico-Quirúrgicos

Barranquilla, 10 de septiembre de 2022

Doctor
GUSTAVO AROCA MARTINEZ
Representante legal
Clinica de la Costa

Respetado Doctor,

De la manera más atenta y respetuosa nos dirigimos a usted para solicitar su autorización para llevar a cabo la investigación titulada "ALTERACIONES DE PRUEBAS HEPATICAS EN TRASPLANTE RENAL" para ser presentado como trabajo de grado por el estudiante de posgrado de Medicina Interna Fausto Henríque Cabeza Ramos, identificado con cc N° 1032456598, quien se encuentra en tercer año de su especialidad. Agradezco su atención y colaboración con la formación académica e investigativa de nuestro residente.

Este proyecto de investigación fue aprobado en el comité de investigaciones del programa de Medicina Interna realizado el 28 de septiembre de 2022 asignándole el código único MI2022III1A. Como dato adjunto a esta carta se envía el proyecto de investigación.

Agradezco su atención y colaboración con la formación académica e investigativa de nuestro residente.

RUTH M. BALLESTAS URIBARREN
Jefe de Posgrados
Universidad del Sinú
Seccional Cartagena



ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON
Coordinador de Investigaciones
Posgrados Médico-Quirúrgicos
Universidad del Sinú- Seccional Cartagena

SECCIONAL CARTAGENA

Campus Santillana, Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-453 Teléfono: 6773452
unisinu@unisinucartagena.edu.co





Anexo B. Carta de aprobación comité de ética en investigación Clínica de la Costa.



**CLÍNICA
de la
COSTA**

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE LA COSTA S.A.S.



Barranquilla, 21 de octubre de 2022

Doctor
FAUSTO HENRIQUE CABEZA RAMOS
Investigador Principal

Ref.: Alteraciones del perfil hepático y enfermedades hepato-biliares en pacientes trasplantados renales.

Cordial Saludo,

Nos permitimos informarle que en fecha del 20 de octubre de 2022 y como consta en el acta 394 el Comité de Ética en Investigación de la Clínica de la Costa Ltda., revisó proyecto de investigación y emite concepto de aprobación, el cual se desarrollará en la Clínica de la Costa S.A.S.. Este proyecto es validado desde el punto de vista Ético, teniendo en cuenta que la propuesta planteada de investigación es acorde a los estándares de las Buenas Prácticas Clínicas. Por lo anterior, se aprueban los siguientes documentos:

- Proyecto Alteraciones del perfil hepático y enfermedades hepato-biliares en pacientes trasplantados renales.

De igual manera se revisan las hojas de vida del equipo Clínico encargado de desarrollar la investigación:

- Hoja de vida y soportes de Investigador principal Fausto Henrique Cabeza Ramos
- Hoja de vida y soportes de Asesor Disciplinar Gustavo Aroca Martínez
- Hoja de vida y soportes de Asesor metodológico y epidemiológico Mileidys Correa Monterrosa

Las hojas de vida nombradas anteriormente, son aprobadas considerando que, las personas presentadas cumplen con el perfil profesional y sus soportes son idóneos para la investigación que se pretende realizar.

El Comité de Ética en Investigación de la Clínica de la Costa S.A.S., solicita a los investigadores del Proyecto notificar lo siguiente:

1. Notificar de forma inmediata cualquier cambio o modificación que se realice en el estudio aprobado inicialmente por este Comité.
2. Informar cualquier situación que comprometa la integridad de algún participante
3. Se debe garantizar la confidencialidad de los registros, obtenidos en el estudio

Carrera 50 80-144 Tel: 3369999 Ext -280 Fax: 3736200
comitedeetica@clinicadelacosta.co

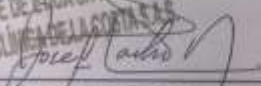
4. Al finalizar el proyecto debe presentar un informe final, con todos los resultados

El comité de ética en Investigación de la clínica de la costa S.A.S., está conformado por Trece (13) miembros y se requiere de la participación de siete (7) de ellos para lograr el quorum, a continuación, relaciono los miembros de este comité que participaron en esta reunión de carácter ordinario.

- José Francisco Castro Bolívar, Químico Farmacéutico (Presidente)
- Cynthia Manotas Altamar, Médico (Presidente Suplente)
- María José Viera Contreras, Médico (secretaría)
- Reina María Bawab Miguel, Bacterióloga (Representante científico)
- Katya De La Hoz, Bacterióloga (Representante científico)
- Dadier Antonio Arroyo Monterroza, Químico Farmacéutico (Representante científico Back up)
- Hugo Alvarado, Abogado (Representante No científico)
- Ana De La Hoz Haydar, (Representante No científico)
- Miguel Ángel Suarez González, Abogado (Representante no científico Back up)
- Jureisy Dayana Osorio Martelo, Técnico en manejo de viveros (Miembro de la comunidad)
- Leidys Patricia Romero Jiménez, Ingeniera Industrial (Miembro de la comunidad)

Atentamente,

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CLÍNICA DE LA COSTA S.A.S.


JOSE FRANCISCO CASTRO BOLIVAR
Presidente del Comité de Ética
En investigación Clínica de la Costa S.A.S.