



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**BNP Como Marcador del Grado de Isquemia Reperfusión en Trasplante Hepático
Ortotópico de Donador Cadavérico.**

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:
DR. VARELA CABRERA JOSÉ ALEJANDRO

ASESOR:
DR. RAFAEL PAULINO LEAL VILLALPANDO



MÉXICO D.F., JULIO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**BNP COMO MARCADOR DEL GRADO DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN
TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO DE DONADOR CADAVERÍCO.**

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:
DR. JOSÉ ALJANDRO VARELA CABRERA

ASESOR:
DR. RAFAEL PAULINO LEAL VILLALPANDO

JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA Y PROFESOR TITULAR DEL
PROGRAMA ACADÉMICO DE ANESTESIOLOGÍA:

DR. VICTOR ACOSTA NAVA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

MEXICO DF., JULIO 2015

ÍNDICE

	<i>Página</i>
1. Antecedentes y marco teórico	4,7
2. Justificación	10
3. Hipótesis	11
4. Objetivos	12
5. Materiales y métodos	13
6. Resultados	15
7. Discusión	25
8. Conclusión	29
9. Referencias bibliográficas	30

1. ANTECEDENTES

La lista de factores de morbilidad perioperatoria, tanto clínicos como bioquímicos, está en incremento. (1) Los péptidos natriuréticos forman parte de lo que hoy se conoce como “biomarcadores”, que es un término que se introdujo hacia el año de 1989 y se estandarizó por los Institutos Nacionales de Salud de EUA en 2001, definiéndose como una característica que es medida de forma objetiva y que constituye un indicador de procesos biológicos, patogénicos o de respuesta a intervenciones farmacológicas terapéuticas. (2) Los biomarcadores usualmente no son nuevos en cuanto a su descubrimiento, sin embargo tienen la importancia clínica de correlacionar con la incidencia de eventos cardiovasculares adversos y morbilidad perioperatoria, constituyendo predictores independientes de éstos y por tanto se emplean como guías de diagnóstico y tratamiento. (3,1) La medición de estos biomarcadores debe ser confiable, reproducible, estandarizada y accesible tanto física como económicamente para propiciar la mejora en la capacidad para evaluar y estratificar el riesgo cardiovascular y pronosticar eventos adversos a partir de las herramientas con las que se cuenta en la actualidad. (1,2,4,5)

Los péptidos natriuréticos (PN) (auricular, ventricular y tipo C), específicamente BNP y NT-proBNP, constituyen una serie de hormonas vasopéptidas que se sintetizan por los cardiomiocitos (tanto auriculares como ventriculares) de forma equimolar ante incrementos en el estrés (presión) parietal que puede ser secundario a varias situaciones patológicas como la disfunción ventricular sistólica, disfunción ventricular diastólica sin disfunción sistólica, dilatación de cavidades auriculares y ventriculares, enfermedad arterial coronaria (enfermedad isquémica cardíaca), insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hipertrofia miocárdica etc. (2,6,7,8,9,10) Se ha visto que los niveles de BNP correlacionan de forma independiente con la masa indexada ventricular izquierda, índice ventricular izquierdo, diámetro diastólico septal interventricular, marcadores ecocardiográficos de disfunción diastólica y de forma inversa con la fracción de eyección miocárdica. (9,11)

Biológicamente el BNP se produce a partir de su precursor proteico de 134 aminoácidos, el preprobnp. A partir de éste se produce un fragmento de 26 aminoácidos, el proBNP, el cual se escinde a su vez en la circulación mediante una serin proteasa unida a membrana (corina) a C-terminal proBNP (BNP) y a N-Terminal proBNP (NT-proBNP). El BNP es un polipéptido de 32 aminoácidos con una vida media plasmática de 18 a 20 minutos y eliminación a través de receptores neutrales de endopeptidasa (proteólisis mediada por endopeptidasas neutras en el glomérulo) o bien a través de su unión con el receptor peptídico natriurético tipo C, encontrándose en pacientes sanos a concentraciones muy bajas (<5 picomolar). (2,3,6,11,12,13,14,) El NTproBNP es un polipéptido de 76 aminoácidos, con una vida media más larga (120 min), eliminación renal a través de receptores endoteliales y cuya actividad biológica es nula. (4,3,11,14) Consecuentemente aun cuando su producción es equimolar el NtproBNP circulante es 6 veces mayor que el BNP circulante. (2)

Fisiológicamente el BNP es una hormona que posee propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras, reduciendo la liberación de aldosterona a través de la inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona y del sistema simpático, con lo que se reduce el volumen circulante, las resistencias vasculares, la poscarga y finalmente el trabajo miocárdico, incrementando el gasto cardíaco y propiciando un efecto antiproliferativo miocárdico. (1,9,11,12,) Todo esto se logra a través de la interacción del BNP con el receptor peptídico natriurético tipo A, con elevaciones intracelulares secundarias de cGAMP.(2) Sin embargo, su liberación también puede obedecer a situaciones patológicas como isquemia o lesión miocárdica subclínica independientemente de la magnitud del estrés hemodinámico. (15) Por tanto se ha propuesto que la medición de BNP es sensible como indicador de disfunción ventricular y de falla cardíaca subclínica (9)

En este punto es importante mencionar que los niveles elevados de los péptidos natriuréticos no sólo se encuentran en patología cardiovascular, sino también en patología no cardíaca como en aquellos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, anemia, entre otras; resaltando que estas entidades constituyen por sí mismas factores de riesgo cardiovascular y algunas de ellas contribuyen a complicaciones cardiovasculares postoperatorias.(6,7)

El trasplante hepático es una herramienta efectiva en el tratamiento de aquellos pacientes que cursan con falla hepática en etapa terminal, considerándose el tratamiento único definitivo. (16,17) El primer trasplante de hígado se realizó en Denver hacia el año de 1963, siendo el primer caso reportado con resultados positivos en cuanto a sobrevida hasta 1967, con sobrevida a un año alrededor de los años 1970 de sólo el 35%, con complicaciones que condicionaban incapacidad para el paciente. Ya hacia finales de los 80 se incrementó el número de procedimientos con los avances en la cirugía y preservación de órganos, con lo que actualmente más de 40 centros al menos en Estados Unidos realizan este procedimiento con requerimiento anual de más de 50 procedimientos por cada millón de habitantes al menos hacia finales del siglo XX y una sobrevida a un año de >del 80% (18,19)

En la evolución natural de la enfermedad concurren diversas condiciones que afectan la integridad del paciente cirrótico, entre ellas está la disfunción del sistema cardiovascular. En algunos pacientes que padecen insuficiencia hepática se puede llegar a presentar un cuadro caracterizado por ausencia aparente de falla cardíaca y alto gasto cardíaco en reposo, con una característica respuesta ventricular disminuida ante el estrés, estado al cual se le denomina cardiomiopatía del cirrótico. Se caracteriza a su vez por alteraciones en la contractilidad miocárdica, disfunción sistólica y diastólica y alteraciones electromecánicas como incompetencia en el cronotropismo y alargamiento del QT. (17)

Actualmente aunque ha habido avances en la preservación del injerto la disfunción del injerto post trasplante es una causa de complicaciones postoperatorias. Las lesiones por isquemia-reperfusión causan alrededor del 10% de la falla temprana del injerto y puede ser causa tanto de rechazo agudo como crónico de acuerdo a Fellstrom y Howard. La primera fase de la lesión por isquemia-reperfusión durante la deprivación de oxígeno en la cual

puede haber daño mitocondrial a nivel de la cadena transportadora de electrones con la consecuente depleción de ATP y disfunción metabólica celular (alteración en el equilibrio iónico, incremento del Ca⁺ intracelular y activación de proteasas) se ve agravada por la disponibilidad de O₂ durante la segunda fase que se observa durante la reperfusión, con la formación secundaria de radicales libres de oxígeno que son liberados por las células de Kupffer, contribuyendo al daño la liberación de proteasas, la sintasa de óxido nítrico, fosfolipasas y endonucleasas, oxidando los lípidos celulares, alterando el citoesqueleto celular y su membrana para finalmente observar la degradación de DNA; sin dejar de mencionar las interleucinas liberadas (FNT alfa, factor activador de plaquetas, etc), condicionando inflamación vascular, congestión, edema e infiltración leucocitaria. De ahí entonces se concluye que la lesión por isquemia-reperfusión se caracterice por inflamación tisular, deterioro celular y alteraciones en la microcirculación, conllevando a muerte de hepatocitos y disfunción del injerto. (20)

Independientemente de la lesión por reperfusión, las complicaciones cardiovasculares son una de las principales causas de morbimortalidad en el periodo postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca, incluido el trasplante hepático ortotópico de donador cadavérico. (8,12,21) Estas complicaciones son un problema de salud pública ya que se estima que se llevan a cabo alrededor de 200 millones de procedimientos quirúrgicos anualmente en el mundo y alrededor de más de 6000 trasplantes hepáticos anualmente al menos en EUA, y aproximadamente el 4% de esta población quirúrgica que se somete a procedimientos no cardíacos muere en los 60 días posteriores al procedimiento quirúrgico, principalmente tras sufrir un infarto agudo al miocardio (el cual ocurre principalmente en los 7 días del postoperatorio). (4) Tan sólo en el Reino Unido se sabe que hay aproximadamente 8000 muertes de etiología cardíaca por cada 5 millones de procedimientos quirúrgicos no cardíacos. (9) Los eventos cardiovasculares postoperatorios son frecuentemente encontrados en el periodo postoperatorio temprano, en pacientes en los que coexiste enfermedad isquémica cardíaca preoperatoria, valvulopatías, disfunción ventricular izquierda, estados inflamatorios sistémicos, sobrecarga de volumen central, entre otros factores predisponentes; siendo de importancia remarcable aquel grupo de pacientes que se someterá a un procedimiento quirúrgico mayor, en el que hay gran intercambio de líquidos y de variables hemodinámicas transoperatorias como lo es el trasplante hepático. (7,15, 16)

La prevención primaria de los eventos que condicionan morbimortalidad en el perioperatorio mediante estudios de extensión como cribado para efectuar otros estudios diagnósticos o revalorar el riesgo prequirúrgico es de gran importancia ya que se puede incidir de forma positiva en la morbilidad, en la mortalidad, así como en el coste económico. (1) Por ello la medición de los niveles de biomarcadores de estrés hemodinámico como los péptidos natriuréticos podrían ser útiles en la predicción de eventos adversos en los pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático. (15,18)

MARCO TEORICO

En el periodo perioperatorio es importante saber qué pacientes pueden presentar alguna complicación en el contexto de cirugía no cardíaca, especialmente en procedimientos quirúrgicos mayores que se asocian a cambios hemodinámicos importantes durante el transoperatorio, como lo es el trasplante hepático ortotópico y en los grupos etarios más avanzados, ya que es frecuente que exista enfermedad cardiovascular ya establecida. (6) De este modo, la valoración preoperatoria en procedimientos como el trasplante hepático tiene el objetivo de incidir de forma oportuna en el diagnóstico y tratamiento diversas patologías como por ejemplo las de origen cardiovascular mediante la optimización clínica de los pacientes para reducir el riesgo de complicaciones y consecuentemente la morbimortalidad postoperatoria. (6,9,22)

Anteriormente se señalaba que las concentraciones de BNP se correlacionan con la cardiomiopatía del cirrótico, la severidad de la cirrosis y el grado de disfunción e hipertrofia miocárdica. (16) Hasta el año 2011 no se había determinado el valor pronóstico postoperatorio de las concentraciones de BNP en THO, sin embargo a la fecha se sabe que hay publicaciones que reportan las concentraciones de BNP como predictores de sobrevida tanto a 6 meses como a un año. (18) Por tanto resulta actualmente necesario contar con elementos precisos y objetivos que permitan identificar a aquellos pacientes que requieren de una evaluación preoperatoria más detallada y que apoyen a la determinación del pronóstico del paciente. (6,8)

El uso del BNP y NTproBNP ha sobresalido en la clínica como un medio para el diagnóstico, confirmación, evaluación, tratamiento y pronóstico de enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca congestiva y la isquemia miocárdica, siendo útil en la evaluación inicial de pacientes que se presentan con disnea al servicio de urgencias debido a su alto rendimiento clínico (alto valor predictivo negativo), como lo demuestra Felker, Villa, Maisel, Troughton y otros autores.(4,6,8,12,13,23) La versatilidad de las mediciones de estos péptidos los ha llevado a ser considerados marcadores de lesión miocárdica tanto en el contexto quirúrgico como en el no quirúrgico, teniendo la capacidad de predecir el primer evento cardiovascular y el riesgo de muerte cardíaca súbita en la población general.(12,15)

Un punto interesante a destacar es que el riesgo relativo de muerte por todas las causas a corto plazo en la población de pacientes con elevaciones de BNP es comparable con el riesgo que existe en estudios sobre infarto miocárdico, incluso el riesgo de muerte por todas las causas a largo plazo es comparable con el riesgo que representa la falla cardíaca crónica o enfermedad arterial coronaria (6.9 y 3.8 respectivamente). (8) Ryding et cols demostraron que los niveles elevados de BNP preoperatorio se asocian con un incremento en el riesgo de sufrir un evento cardíaco adverso aproximado de 20 veces a corto plazo, y de 10 veces en la mortalidad por todas las causas. (4) De igual manera, las mediciones elevadas de BNP en el periodo postoperatorio inmediato se traducen en riesgo elevado de mortalidad, IAM no letal y falla cardíaca a 30 días en el periodo postquirúrgico,

siendo útiles también sus determinaciones para adquirir información pronóstica, como lo demuestra el metaanálisis realizado por Rodseth y cols. en el año 2013. (22)

La morbilidad postoperatoria en pacientes sometidos a trasplante hepático va más relacionada con complicaciones en cuanto a disfunción del injerto (rechazo), complicaciones quirúrgicas, infección, enfermedad respiratoria, tumores malignos, más que a complicaciones cardíacas, sin embargo es importante destacar que con el advenimiento en las mejoras de la preservación del injerto y de las técnicas quirúrgicas se ha desplazado a la etiología cardíaca a los primeros lugares como causa de morbimortalidad. Por lo anterior reviste gran importancia la detección de enfermedad cardiovascular asintomática previa al trasplante o en su defecto, la determinación del riesgo de complicaciones en este grupo de pacientes quirúrgicos ya que se ha observado que pacientes que presentan cardiomiopatía del cirrótico usualmente tienen disfunción sistólica y diastólica que se demuestra bajo situaciones de estrés como la realización de un TIPS o bien del trasplante mismo. (18)

Actualmente prevalece la idea de que a partir de los resultados obtenidos en diversos estudios, las alteraciones en la función cardíaca correlacionan con los niveles elevados de estos biomarcadores, siendo un reflejo de la alteración en la homeostásis mecánica del corazón, inestabilidad de su dromotropismo y de la poca tolerancia que tienen los pacientes al estado proinflamatorio y al estrés hemodinámico que representa el estrés anestésico-quirúrgico, como se demostró en el estudio de Huh y colaboradores en donde se vio que los pacientes con BNP >135pg/ml cursan con un puntaje de MELD mayor, mayor presión de cuña capilar pulmonar, índice de resistencias vasculares pulmonares e índice de volumen diastólico del ventrículo derecho; sin tener como fundamento fisiopatológico la circulación hiperdinámica prevalente en los pacientes cirróticos. (8,13,16)

El efecto de los péptidos natriuréticos está relacionado con su receptor y sus dominios intracelulares, por medio de los cuales se incrementa el GMPc intracelular y en corazón y riñón estos péptidos regulan canales iónicos limitados por GMPc, contribuyendo a los efectos natriuréticos. Las elevaciones de los péptidos natriuréticos y sus efectos benéficos en relación a isquemia reperusión se han demostrado in vivo y ex vivo de acuerdo a Bilzer, Cottart y colaboradores, demostrando que la perfusión hepática con el péptido natriurético auricular previo una lesión de isquemia reperusión reduce apoptosis, necrosis de hepatocitos y células endoteliales, reduciendo la activación de factores de transcripción redox como el NF-kB, AP-1 y menor cantidad de TNF alfa; activando por otro lado el factor de transcripción de choque térmico que protege de los radicales súper óxido. (20)

De lo anterior se puede establecer que los péptidos natriuréticos median efectos protectores a nivel del hepatocito previniendo la formación de mediadores que producen lesión celular o incrementando la resistencia a productos citotóxicos. Keller demostró en hepatocitos de rata que el péptido natriurético auricular reducía la actividad de caspasas en la lesión por isquemia reperusión y por ende la muerte celular apoptósica, sin embargo no destacaron cambios en las transaminasas ni en LDH como marcadores de lesión hepática necrótica a las 2 hrs de la reperusión.(20)

En este contexto se debe mencionar que no se ha establecido un punto de corte definitivo para los niveles de PN y su asociación pronóstica, notándose que en algunos estudios de PN y riesgo cardiovascular los valores que se han empleado como pronóstico para complicaciones cardiovasculares son menores que los que se emplean para el diagnóstico de falla cardíaca. En el ámbito de THO el estudio de Kim y colaboradores empleó como punto de corte 136pg.ml de BNP para determinar mortalidad por todas las causas a un año, demostrando en las curvas ROC un área por debajo de la curva de .69, con una sensibilidad y especificidad de 47.1% y 83.5%, respectivamente. (18)

Es común que pacientes que cursan con elevaciones de los PN a causa de patología cardíaca o bien en presencia de miocardiopatía del cirrótico presenten otros factores de riesgo para eventos cardíacos adversos que hay que tener en cuenta, ya que estos factores pueden afectar el valor predictivo de los PN para morbimortalidad en general y cardiovascular. Entre algunas entidades que ya se mencionaron y que hay que considerar se encuentran EPOC, insuficiencia renal crónica, pacientes en hemodiálisis, hipertensión pulmonar, etc. (7)

La ventaja del uso de biomarcadores como medios para diagnóstico y pronóstico reside en su accesibilidad y disponibilidad, siendo objetiva su medición. Por tanto, la medición de BNP es factible y actualmente su valor predictivo para complicaciones postoperatoria se podría considerar no sólo como guía para profundizar dentro de la evaluación preoperatoria para la estratificación de riesgo de complicaciones en pacientes sometidos a THO y en los requerimientos de otros estudios de la función cardiovascular sino también para extender la evaluación a otros aspectos del proceso de trasplante como lo es la lesión por reperfusión.

2. JUSTIFICACION

En el contexto de la práctica quirúrgica y anestésica resulta de vital importancia la adecuada valoración del riesgo de complicaciones perioperatorias de los pacientes que se someten a cirugía para trasplante hepático ortotópico ya que cada vez más se practican estos procedimientos en una población heterogénea y que presentan diversos factores de riesgo cardiovascular, tanto modificables como no modificables.

La identificación de los pacientes que se encuentran en riesgo de alguna complicación perioperatoria de acuerdo a la medición de niveles de BNP y su asociación, se pueden beneficiar de estudios de extensión que tengan la capacidad de modificar la conducta diagnóstica-terapéutica preoperatoriamente y postoperatoriamente, mejorando el perfil de riesgo postoperatorio de eventos adversos de todas las causas, incluidos los cardiovasculares, y su pronóstico; a sabiendas de que este tipo de complicaciones conlleva implicaciones que se traducen en un mayor gasto monetario, estancia hospitalaria prolongada, mayor riesgo de comorbilidades concurrentes durante la estancia hospitalaria y mayor riesgo de deterioro funcional permanente.

Los avances en los estudios de extensión, tanto químicos como de imagen han permitido ampliar la evaluación de los pacientes, ayudando a la práctica médica a ser más eficiente, objetiva y eficaz. Se ha visto que la medición de biomarcadores de riesgo cardiovascular como los péptidos natriuréticos han correlacionado con el riesgo de complicaciones postoperatorias, incluso con mortalidad en algunos estudios, y dada su disponibilidad cada vez mayor en diferentes centros hospitalarios permitiría reclasificar a los pacientes de forma objetiva junto con una adecuada valoración clínica, que incluye evidentemente antecedentes de importancia cardiovascular. Además de lo ya mencionado no hay que olvidar que los niveles de estos biomarcadores pueden ser reflejo de la magnitud de la lesión por isquemia-reperusión, la cual se aprecia últimamente en alteraciones de los parámetros hemodinámicos que se observan durante el transoperatorio mediante la monitorización invasiva. Durante este periodo la minimización del daño por isquemia reperusión puede incrementar el número de pacientes que se pueden someter a un procedimiento de trasplante de forma exitosa, consecuentemente evitando la disfunción aguda y crónica del injerto

Aun cuando se han elaborado previamente diversos estudios con respecto al tema y se ha corroborado su utilidad, en nuestro medio no es de uso rutinario la medición de biomarcadores para la estratificación de riesgo de complicaciones y mortalidad preoperatoria ni postoperatoria, ni para cuantificar la magnitud de la lesión por reperusión durante el trasplante hepático, por lo que podría tener implicaciones de suma importancia en el manejo tanto preoperatorio como en el trans y postoperatorio las mediciones elevadas de los péptidos natriuréticos.

3. HIPOTESIS

El incremento de niveles de BNP en el periodo post trasplante como la delta de BNP (Basal – final) inmediato es directamente proporcional con el grado de dilatación y disfunción de aurícula y ventrículo derecho que se produce en el periodo de reperfusión del THO, y que a su vez se relaciona directamente con isquemia reperfusión. Por lo que un incremento de estos estaría directamente relacionado con disfunción temprana del injerto.

HIPOTESIS NULA

El incremento de niveles de BNP en el periodo post trasplante como la delta de BNP (Basal – final) inmediato no se relaciona directamente con el grado de dilatación y disfunción de aurícula y ventrículo derecho que se produce en el periodo de reperfusión del THO, y que a su vez se relaciona directamente con isquemia reperfusión. Por lo que un incremento de estos no tiene relación con el grado de disfunción temprana del injerto.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

El objetivo de este estudio es determinar las concentraciones plasmáticas de los péptidos natriuréticos (BNP) de forma preoperatoria, postreperfusión y su delta, para correlacionarla con el grado de lesión por reperfusión, disfunción del injerto y morbimortalidad perioperatoria.

OBJETIVO ESPECIFICO

Determinar si las concentraciones plasmáticas del péptido natriurético BNP correlaciona con la incidencia de complicaciones perioperatorias y el tipo de complicaciones, mortalidad, grado de complicación perioperatoria de acuerdo a la clasificación de Clavien, tiempo de estancia en UTI, tiempo de estancia hospitalaria, así como con los niveles de pruebas de funcionamiento hepático, INR, lactato.

5. MATERIAL Y METODOS

DISEÑO GENERAL

Estudio observacional, retrospectivo, de cohorte

TAMAÑO MUESTRAL

24 pacientes, seleccionados a partir de 73 pacientes postrasplantados. Se seleccionaron en base a disponibilidad de medición de BNP preoperatorio y postreperusión.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes postrasplantados hepáticos de donador cadavérico que contaran con medición de BNP preoperatorio y postreperusión.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes postrasplantados hepáticos de donador cadavérico que no contaran con medición de BNP preoperatorio y postreperusión.

DESENLACES Y VARIABLES

- a) Mortalidad
- b) Presencia o ausencia de complicaciones postoperatorias a 1 año
- c) Tipo y grado de complicaciones de acuerdo a Clavien-Dindo
- d) Tiempo de uso de vasopresor en UTI y transquirúrgico
- e) Medición de AST, ALT, INR, glucosa y pH.
- f) Medición del tiempo de isquemia fría, caliente y anhepático
- g) Tiempo de estancia en UTI
- h) Tiempo de estancia intrahospitalaria

ANALISIS ESTADISTICO

Se compararán las variables continuas de los grupos con distribución normal mediante prueba de T de student o Anova de 1 vía. Las variables categóricas con prueba de Chi cuadrada. Se harán correlaciones de los grupos en relación con las variables pre y postquirúrgicas mediante r de Pearson. Se evaluará sobrevida mediante long Rank y. Se considerará significativa una p menor de 0.05

DEFINICION DEL PROBLEMA

La valoración del riesgo de complicaciones postoperatorias así como el grado de la lesión por reperusión en THO de forma preoperatoria en base a la medición de un biomarcador no se realiza de forma rutinaria, por lo que siguen existiendo pacientes con alto riesgo que son subdiagnosticados en el periodo perioperatorio. La medición de los péptidos natriuréticos como el BNP pueden ser de utilidad de forma preoperatoria y postoperatoria

para predecir morbilidad perioperatoria, además de ofrecer un medio objetivo a través del cual se puede clasificar y abordar de forma más eficaz tanto el riesgo cardiovascular, como la magnitud de la lesión por isquemia reperfusión y el riesgo de disfunción del injerto y de complicaciones en general de los pacientes que se someten a trasplante hepático ortotópico.

6. RESULTADOS

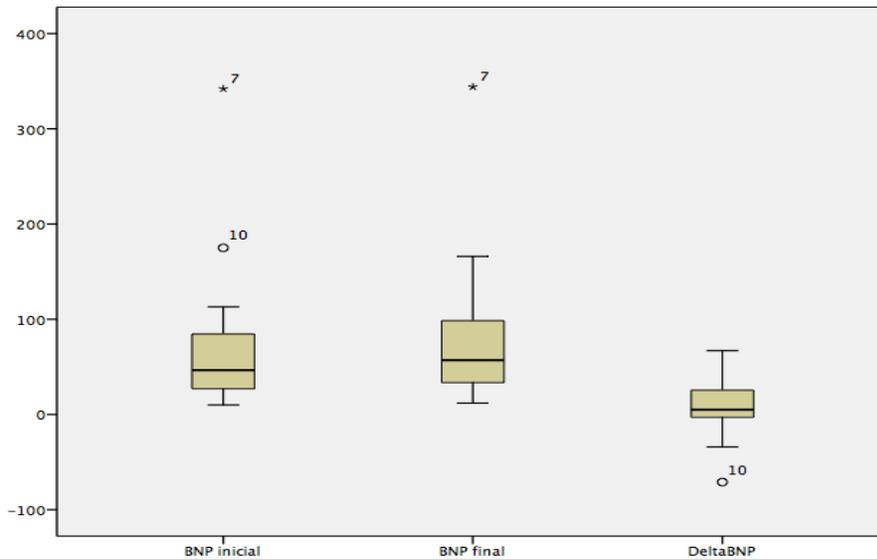
En el periodo de diciembre de 2013 a junio de 2015 se realizaron en el INCMNSZ 73 trasplantes hepáticos, en 24 (32.8%) de los pacientes se determinaron niveles de BNP previo al trasplante y al final del mismo, dichos pacientes son los que se incluyeron en el estudio.

El 41.7% pertenecieron al género masculino y 58.3% al género femenino, con una media de edad de 48.3 ± 12.8 y MELD de 16.8 ± 7.01 . Las etiologías de la insuficiencia hepática incluyeron las siguientes: infección por VHC 33.3%, hepatitis autoinmune 20.8%, cirrosis hepática alcohólica nutricional 12.5%, síndrome de sobreposición, NASH y amiloidosis 8.3% cada una; cirrosis biliar primaria y deficiencia de alfa 1 antitripsina 4.2% cada una. De estos pacientes trasplantados el 33.3% tenían diagnóstico de hepatocarcinoma

La sobrevida de los pacientes postrasplantados fue del 95.8% a un plazo de 239.2 días ± 168 , reportándose la mortalidad en el 4.2% (1 de 24 pacientes). En el postoperatorio ninguno de los pacientes presentó falla primaria del injerto, disfunción primaria del injerto ni tampoco pobre función inicial de acuerdo a los criterios establecidos.

En cuanto al evento quirúrgico el tiempo medio de cirugía fue de 420.25min ± 97.28 , el tiempo de anhepático de 53.45min ± 6.5 , el tiempo de isquemia fría 441.7 min ± 105.3 y el tiempo de isquemia caliente 44.91min ± 5.9 . En cuanto a técnica quirúrgica todos los trasplantes se realizaron bajo exclusión vascular total, ninguno empleó Piggy Bag o bypass veno venoso o shunt cavo atrial.

En relación a las mediciones de BNP la media en el prequirúrgico fue de 68.62pg.ml ± 70.02 y posterior a la reperusión fue de 76.58pg.ml ± 71.87 con una delta de BNP media de 7.9pg.ml ± 29.79 ; caracterizándose la concentración de BNP >100 pg.ml posterior a la reperusión en el 79.2% de la población. Grafica 1



Gráfica 1. Concentraciones de BNP en prequirúrgico, postreperfusión y su Delta.

CONCENTRACION DE BNP POSTREPERFUSION

En el análisis estadístico se observó la correlación entre la medición de BNP postreperfusión y las siguientes variables: lactato a las 24 y 48hrs, pH a las 24 y 48hrs, AST a las 24 y 48hrs, ALT a las 24 y 48hrs, INR a las 24 y 48hrs, glucosa a las 24 y 48hrs, tiempo de isquemia fría, tiempo de isquemia caliente, tiempo del anhepático, Clavien-Dindo; guardando todas estas variables una correlación estadísticamente significativa con $p < .05$ con respecto a la concentración de BNP postreperfusión a excepción del tiempo de anhepático. Tabla 1

DELTA DE BNP

En el análisis estadístico se observó la correlación entre la medición de la delta de BNP y las siguientes variables: lactato a las 24 y 48hrs, pH a las 24 y 48hrs, AST a las 24 y 48hrs, ALT a las 24 y 48hrs, INR a las 24 y 48hrs, glucosa a las 24 y 48hrs, tiempo de isquemia fría, tiempo de isquemia caliente, tiempo del anhepático, Clavien-Dindo; guardando una correlación estadísticamente significativa con $p < .05$ con respecto a la delta de BNP la medición de AST a las 24 y 48hrs, la medición de ALT a las 24 y 48 hrs, la medición de glucosa a las 24 y 48 hrs, el tiempo de isquemia fría, el tiempo de isquemia caliente y los minutos del periodo anhepático. Tabla 2

Prueba de t muestras emparejadas

	Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 BNP final - Lact 24hrs	73,28667	73,12168	14,92590	42,41009	104,16324	4,910	23	,00
Par 2 BNP final - Lact 48hrs	70,98095	74,24403	16,20138	37,18547	104,77643	4,381	20	,00
Par 3 BNP final - pH 24hrs	67,70857	73,21624	15,97709	34,38094	101,03620	4,238	20	,00
Par 4 BNP final - pH 48hrs	66,07571	74,00555	16,14934	32,38879	99,76264	4,092	20	,00
Par 5 BNP final - AST 24hrs	- 728,91667	- 721,74101	- 147,32477	- 1033,68116	- 424,15217	-4,948	23	,00
Par 6 BNP final - AST 48hrs	- 208,20833	- 174,56056	- 35,63203	- 281,91879	- 134,49787	-5,843	23	,00
Par 7 BNP final - ALT 24 hrs	- 482,41667	- 360,01847	- 73,48846	- 634,43913	- 330,39420	-6,565	23	,00
Par 8 BNP final - ALT 48 hrs	- 384,66667	- 366,22560	- 74,75549	- 539,31017	- 230,02316	-5,146	23	,00
Par 9 BNP final - INR 24 hrs	74,34091	75,06555	16,00403	41,05871	107,62311	4,645	21	,00

Par 10	BNP final - INR 48 hrs	80,90909	72,65122	15,48929	48,69734	113,12084	5,224	21	,00
Par 11	BNP final - Gluc 24 hrs	-89,20833	86,43468	17,64341	- 125,70650	-52,71017	-5,056	23	,00
Par 12	BNP final - Gluc 48 hrs	-70,87500	73,33326	14,96909	- 101,84092	-39,90908	-4,735	23	,00
Par 13	BNP final - Tiempo isq. fría (min)	- 365,1250 0	141,10320	28,80257	- 424,70766	- 305,54234	- 12,677	23	,00
Par 14	BNP final - Tiempo isq. caliente (min)	31,66667	72,69930	14,83968	,96844	62,36489	2,134	23	,04
Par 15	BNP final - Anhepatico (min)	23,12500	73,25495	14,95310	-7,80785	54,05785	1,547	23	,13
Par 16	BNP final - Clavien	73,95833	71,46387	14,58750	43,78179	104,13488	5,070	23	,00

Tabla 1. BNP postreperusión y relación con mediciones de lactato, pH, AST, ALT INR, glucosa, tiempo de isquemia fría, caliente, anhepático; y Clavien-Dindo. Análisis mediante t muestras emparejadas.

Prueba de t muestras emparejadas

		Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	DeltaBNP - Lact 24hrs	4,66167	31,00286	6,32843	-8,42969	17,75303	,737	23	,46
Par 2	DeltaBNP - Lact 48hrs	4,12381	28,83056	6,29134	-8,99970	17,24732	,655	20	,52

Par 3	DeltaBNP - pH 24hrs	-,52952	28,05494	6,12209	-13,29998	12,24093	-,086	20	,93
Par 4	DeltaBNP - pH 48hrs	-,78143	29,70655	6,48250	-14,30369	12,74083	-,121	20	,90
Par 5	DeltaBNP - AST 24hrs	- 797,5416 7	753,59469	153,82687	1115,7568 0	- 479,32654	-5,185	23	,00
Par 6	DeltaBNP - AST 48hrs	- 276,8333 3	176,47556	36,02292	- 351,35243	- 202,31424	-7,685	23	,00
Par 7	DeltaBNP - ALT 24 hrs	- 551,0416 7	370,66996	75,66269	- 707,56186	- 394,52147	-7,283	23	,00
Par 8	DeltaBNP - ALT 48 hrs	- 453,2916 7	374,29708	76,40307	- 611,34346	- 295,23987	-5,933	23	,00
Par 9	DeltaBNP - INR 24 hrs	7,11364	31,17695	6,64695	-6,70945	20,93672	1,070	21	,29
Par 10	DeltaBNP - INR 48 hrs	7,54545	30,98958	6,60700	-6,19456	21,28546	1,142	21	,26
Par 11	DeltaBNP - Gluc 24 hrs	- 157,8333 3	60,61831	12,37366	- 183,43020	- 132,23647	- 12,756	23	,00
Par 12	DeltaBNP - Gluc 48 hrs	- 139,5000 0	45,12398	9,21089	- 158,55419	- 120,44581	- 15,145	23	,00
Par 13	DeltaBNP - Tiempo isq. fría (min)	- 433,7500 0	113,41239	23,15021	- 481,63985	- 385,86015	- 18,736	23	,00
Par 14	DeltaBNP - Tiempo isq. caliente (min)	-36,95833	28,58470	5,83483	-49,02859	-24,88807	-6,334	23	,00

Par 15	DeltaBNP - Anhepático (min)	-45,50000	29,12940	5,94601	-57,80027	-33,19973	-7,652	23	,00
Par 16	DeltaBNP - Clavien	5,33333	30,03428	6,13072	-7,34903	18,01570	,870	23	,39

Tabla 2. Delta de BNP y su relación con mediciones de lactato, pH, AST, ALT, INR, glucosa, tiempo de isquemia fría, caliente, anhepático; y Clavien-Dindo. Análisis mediante t muestras emparejadas.

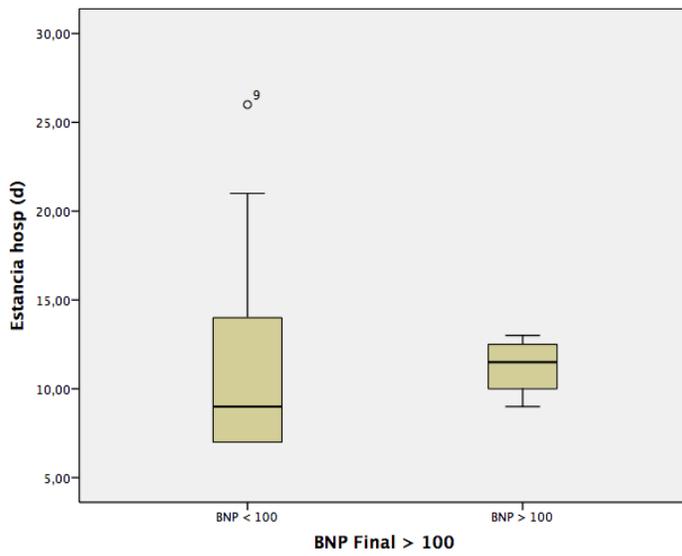
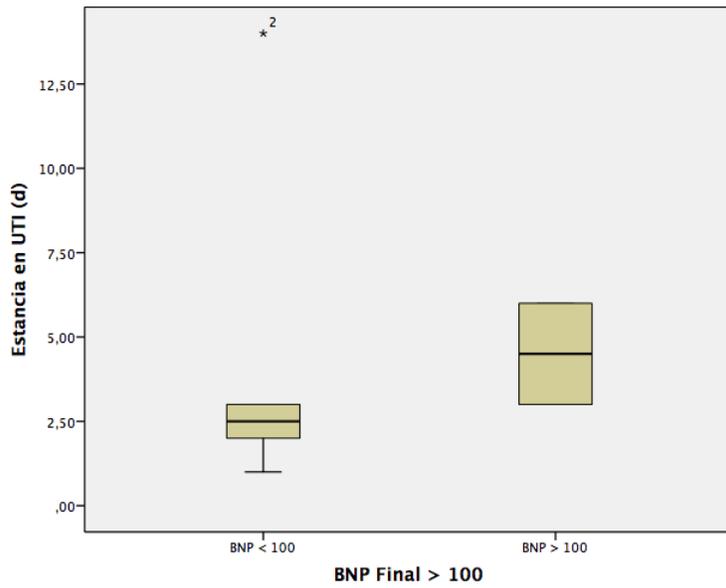
ANALISIS DE VARIANZA

En el análisis de varianza la medición de AST a las 24hrs con respecto al BNP final tuvo una p.001 pero a las 48 hrs fue de p.2, a los 7 días de p.7. La medición de ALT a las 24 hrs con respecto al BNP final tuvo una p<.0001, a las 48 hrs p<.0001, a los 7 días p.02. La medición de INR a las 24 hrs con respecto al BNP final tuvo una p<.0001, a las 48hrs p<.0001 y a los 7 días p<.0001. La medición de lactato a las 24 hrs con respecto al BNP final tuvo una p.014, a las 48 hrs p.003. La medición del tiempo durante el cual se utilizaron vasopresores con respecto al BNP final tuvo una p.001. La medición del tiempo de isquemia fría, el tiempo de isquemia caliente y el tiempo de anhepático con respecto al BNP final tuvieron una p<.0001. Finalmente, en la estratificación de acuerdo a Clavien-Dindo con respecto al BNP final tuvo una p<.0001.

En el análisis de varianza la medición de AST a las 24 hrs con respecto a la delta de BNP tuvo una p.024, a las 48 hrs fue de p.15 y a los 7 días de p.62. La medición de ALT a las 24 hrs con respecto a la delta de BNP tuvo una p.01 y a las 48 hrs p.007. La medición de INR a las 24 hrs con respecto a la delta de BNP tuvo una p.37, a las 48 hrs p .2 y a los 7 días .24. La medición de lactato a las 24 hrs con respecto al delta de BNP tuvo una p .78 y a las 48 hrs p.32. La medición del tiempo de isquemia fría con respecto al delta de BNP tuvo una p.27 mientras que la medición del tiempo de isquemia caliente con respecto al delta de BNP tuvo una p.14.

ESTANCIA EN UTI E INTRAHOSPITALARIA

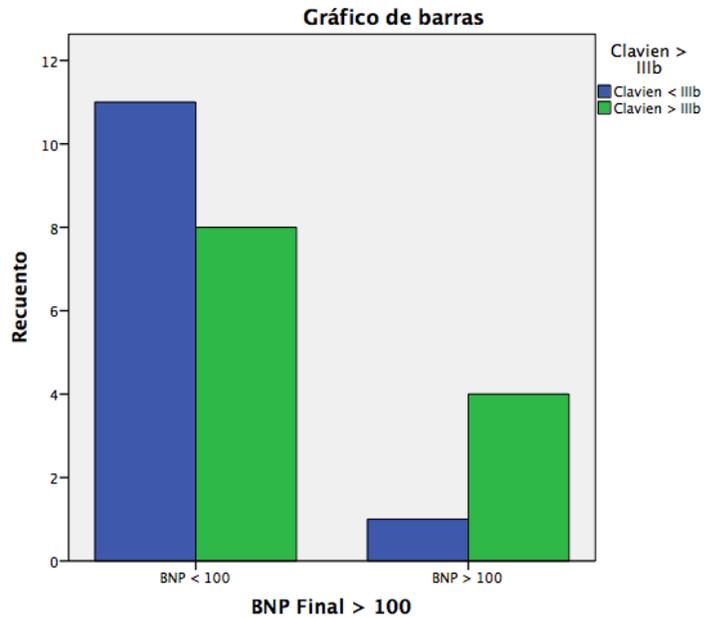
Los pacientes que tuvieron un BNP final >100pg/ml mostraron tener una estancia en UTI más prolongada comparada con la estancia en el grupo con BNP <100pg/ml no teniendo una correlación con los días totales de estancia intrahospitalaria. Gráfica 2.



Gráfica 2. Tiempo de estancia en UTI y estancia intrahospitalaria en relación a niveles de BNP postreperusión >100pgml.

NIVELES DE BNP Y GRADO DE COMPLICACION DE ACUERDO A CLAVIEN-DINDO

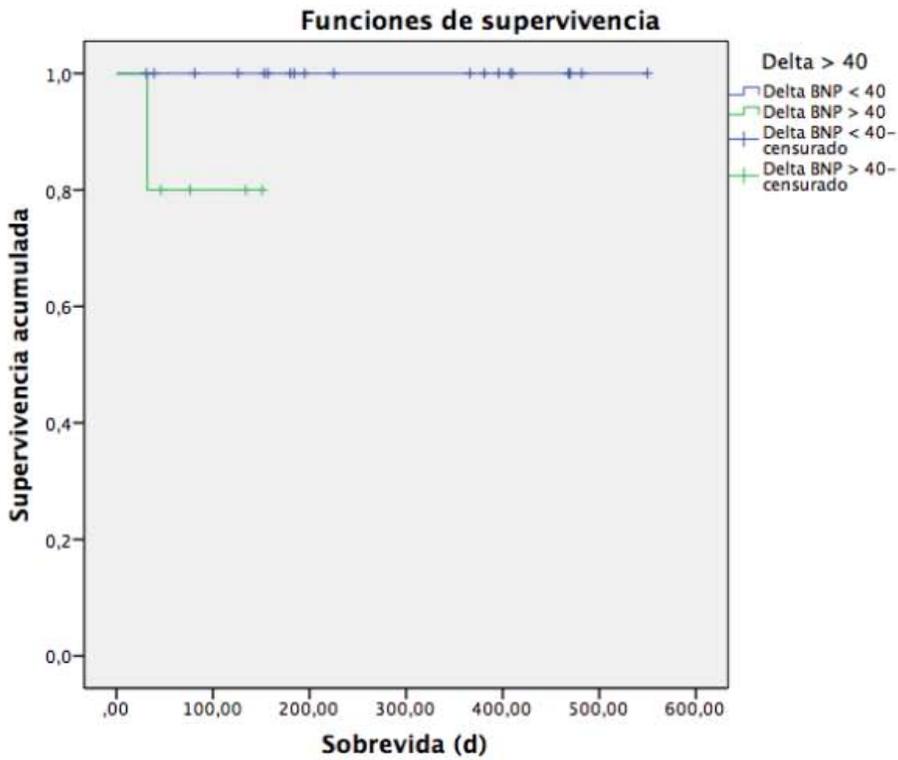
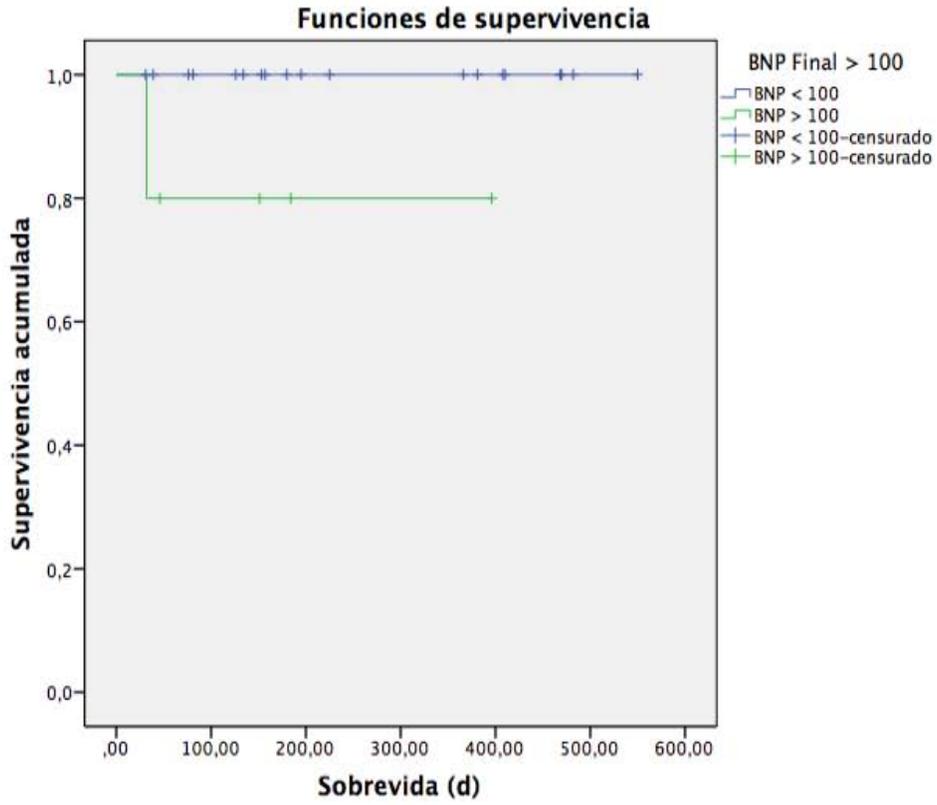
En el análisis de productos cruzados se mostró que de los pacientes con BNP en el periodo postreperusión $<100\text{pgml}$ el 57.9% tuvo un Clavien $<IIIb$ y un 42.1% un Clavien $>IIIb$. De los pacientes con BNP $>100\text{pgml}$ sólo el 20% mostró un Clavien $<IIIb$ mientras que el 80% tuvo un Clavien $>IIIb$. Gráfica 3.



Gráfica 3. Relación entre clasificación Clavien-Dindo y mediciones de BNP postreperusión.

SUPERVIVENCIA, BNP POSTREPERFUSION Y SU DELTA

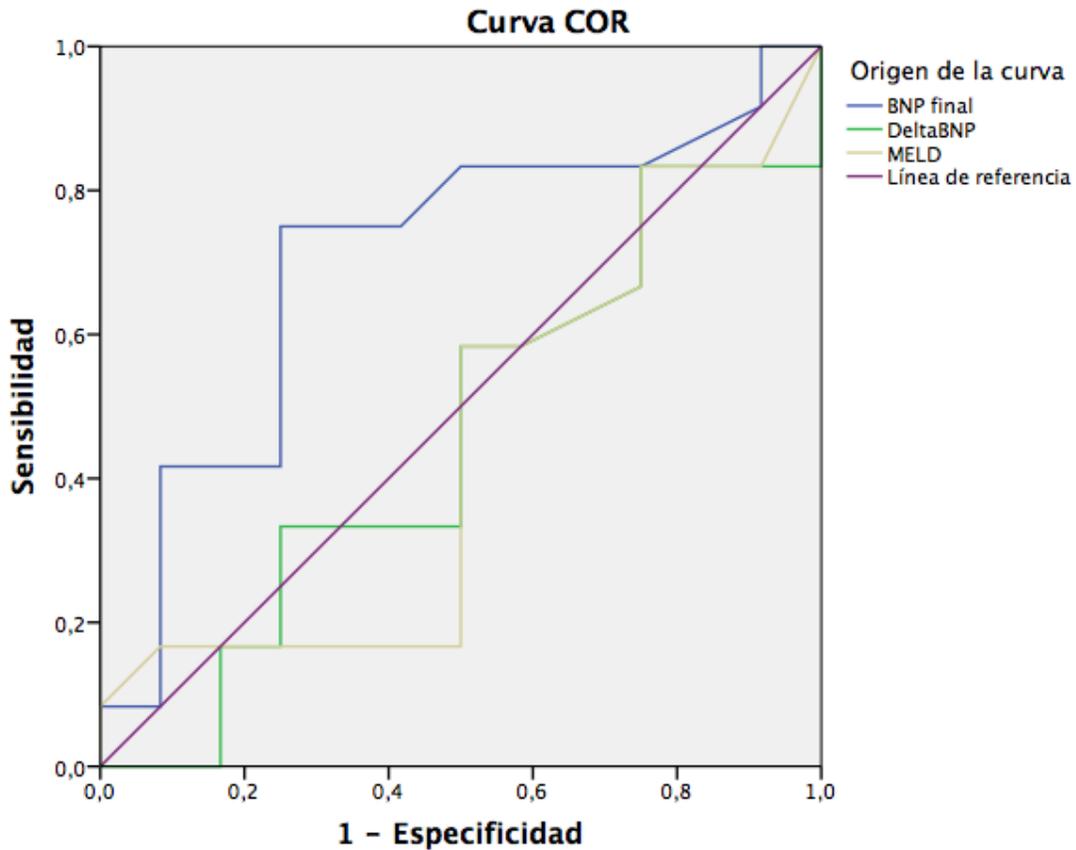
En el análisis de supervivencia acumulada en relación a la concentración de BNP postreperusión con niveles $>100\text{pgml}$ no se encontró un resultado con significancia estadística, siendo la p de .058, sin embargo se aprecia que la supervivencia numérica fue mayor en el grupo de BNP postreperusión $<100\text{pgml}$. Así mismo, se observó mayor supervivencia acumulada en el grupo que presentó un delta de BNP $<40\text{pgml}$. Gráfica 4



Gráfica 4. Supervivencia acumulada de acuerdo a BNP final y delta de BNP.

BNP FINAL Y GRADO DE ISQUEMIA REPERFUSION EN THO

De acuerdo a las curvas ROC las mediciones de BNP en postreperusión mostraron tener un AUC de .705, comparado con MELD y el delta de BNP, siendo sus valores de .44 y .45 respectivamente. Gráfica 5.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Gráfica 5. Área bajo la curva de la curva ROC en relación a grado de isquemia reperusión y medición de BNP, MELD y Delta de BNP.

7. DISCUSION

El trasplante hepático se considera el tratamiento estándar en los pacientes que cursan con falla hepática en estadios avanzados o bien en aquellos quienes cursan con algún tumor primario en este órgano. (24)

Las lesiones por isquemia reperfusión pueden ser consecuencia de la procuración, la preservación y el mismo procedimiento quirúrgico, lo cual tiene implicaciones en el funcionamiento del injerto desde etapas tempranas pudiendo llegar incluso hasta la falla del injerto, siendo la lesión celular un factor de riesgo para rechazo agudo o crónico del órgano. (25)

Actualmente la primera causa de la disminución de los hígados que pueden ser viables para ser trasplantados es la lesión por isquemia reperfusión. Se ha visto que alrededor de 60% de las donaciones potenciales de hígado de donador cadavérico se rechazan debido al potencial de lesión isquemia-reperfusión irreversible. (24)

La evidencia clínica de las lesiones por reperfusión se observa a través de elevaciones en las pruebas de funcionamiento hepático en ausencia de otras causas de necrosis, específicamente las aminotransaminasas, como lo muestran estudios de pinzamiento hepático en donde se afectan las regiones pericentrales hepáticas de los lóbulos hepáticos así como en estudios de preacondicionamiento hepático, como lo demuestran los estudios por ejemplo de Clavien et al y Totsuko et al. (26,27)

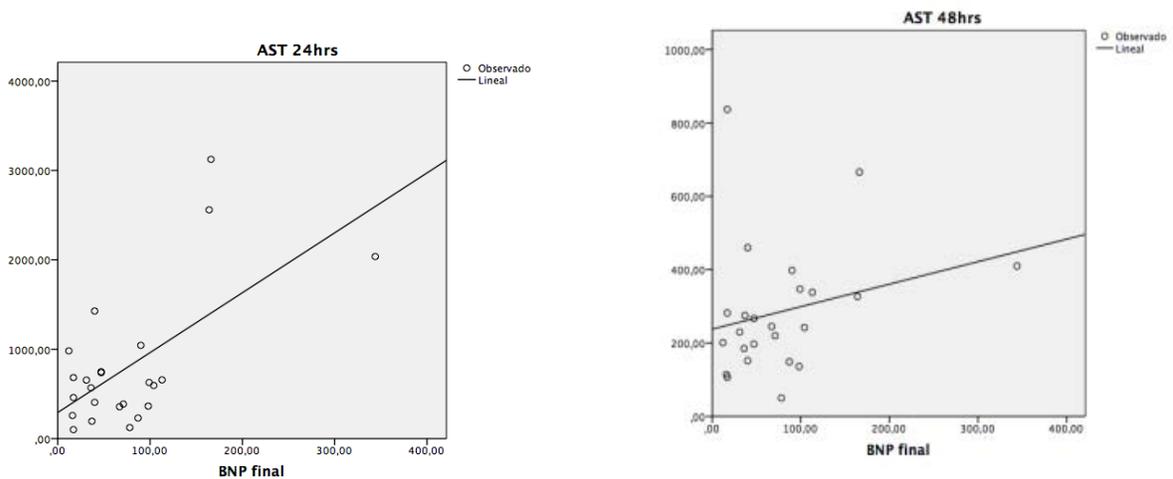
Sin embargo, otros órganos de la economía también se afectan como los pulmones, el corazón, los riñones. En este contexto, el uso de biomarcadores como el BNP son una herramienta útil que resultan objetivos y son indicadores de procesos fisiopatológicos diversos en la economía.(2) Este biomarcador ha tenido gran impacto de forma clínica ya que ha mostrado correlación con eventos cardiovasculares adversos, morbimortalidad perioperatoria en el esquema de cirugía no cardiaca incluyendo el trasplante hepático ortotópico y con cambios estructurales y funcionales a nivel miocárdico como disfunción ventricular sistólica y diastólica, dilatación de cavidades, hipertrofia miocárdica, etc.(6,7,8)

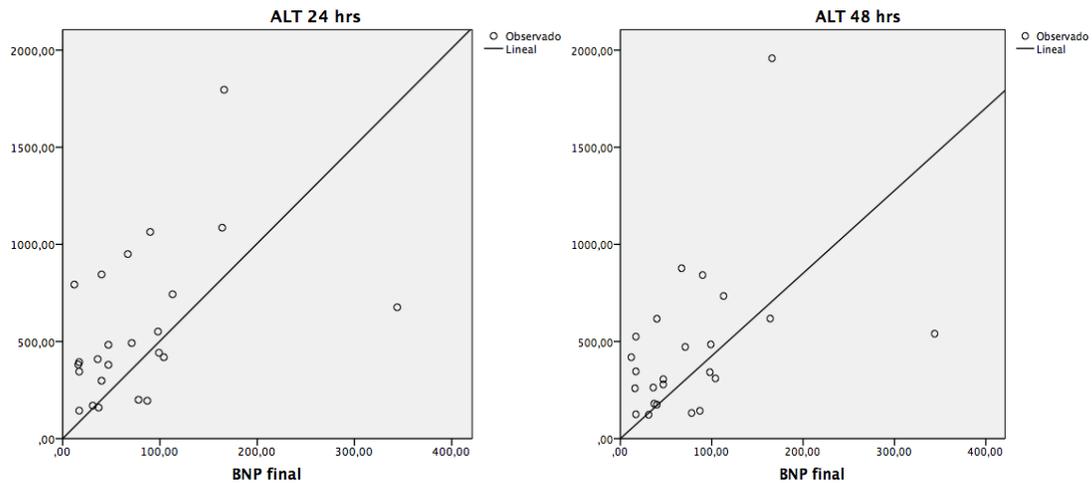
En este estudio en el que se incluyeron 24 pacientes que se sometieron a trasplante hepático ortotópico de donador cadavérico y en quienes se midieron niveles de BNP preoperatorio y postreperfusión observamos que el tiempo medio de isquemia fría, caliente y anhepático fue de 441.7 min \pm 105.3, 44.91min \pm 5.9 y 53.45min \pm 6.5 respectivamente, lo que mostró en los resultados ser estadísticamente significativo en cuanto a su relación con la concentración de BNP y su delta tanto en el análisis por pruebas de t con muestras emparejadas como por el análisis de varianza, a excepción del tiempo de anhepático.

El control de los tiempos de isquemia son actualmente la forma primaria a la que se recurre para evitar la lesión por isquemia reperfusión, incluyendo el tiempo de pinzamiento, de isquemia fría y de recalentamiento. (24) En este punto habrá que mencionar que aunque la causa más frecuente por la cual no se toma un órgano para trasplante es por lesión isquemia reperfusión irreversible como ya se mencionó anteriormente con el consecuente

incremento en el riesgo de rechazo agudo o crónico en caso de ser trasplantado, en este estudio ninguno de los 24 pacientes se reportó con falla aguda del injerto, disfunción primaria del injerto ni pobre función inicial, teniendo como base los tiempos anteriormente mencionados (media de 7.3hrs y 44.9 min para isquemia fría y caliente).

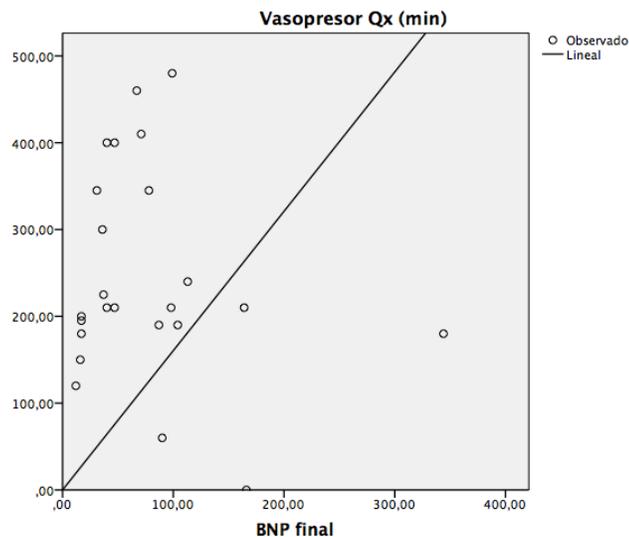
En relación a las pruebas de funcionamiento hepático (específicamente las aminotransferasas) como marcadores de lesión hepática se demostró que tanto las mediciones de AST a las 24 hrs y ALT a las 24 y 48hrs de la reperfusión tuvieron resultados estadísticamente significativos en relación a las mediciones de BNP postreperfusión y su delta de acuerdo al análisis por pruebas de t con muestras emparejadas así como por el análisis de varianza. Gráfica 6. Las elevaciones de los péptidos natriuréticos en estudios con especies inferiores han mostrado tener un efecto benéfico teórico en relación a las lesiones por isquemia reperfusión, no sólo mediante los efectos natriuréticos sino también reduciendo los procesos apoptóticos celulares, necrosis tisular de los hepatocitos y de células endoteliales, mediante complejas vías de señalización molecular, que constituyen parte fundamental en el proceso de lesión por isquemia reperfusión (20).





Gráfica 6. AST y ALT a las 24 y 48 hrs de la reperfusión y su relación con BNP postreperfusión.

Se ha visto que las mediciones del biomarcador BNP correlacionan con el grado de disfunción miocárdica en el contexto de la cardiomiopatía del cirrótico así como de la severidad de la cirrosis. (16,26). En el estudio se encontró que el uso de vasopresores tuvo significancia estadística en el análisis de ANOVA cuando se estudió junto con las concentraciones de BNP postreperfusión, demostrándose su relación como se reportó en un estudio clínico realizado por Huh y colaboradores en 2012 en el cual se describió que los niveles de BNP medidos una hora posterior a la inducción anestésica en pacientes sometidos a trasplante hepático mayores de 135pg/ml correlacionaban con pacientes cirróticos con MELD más altos y cambios cardiovasculares importantes tanto a nivel de la circulación pulmonar como al grado de distensión ventricular derecha, siendo inversamente proporcionales dichas concentraciones con el índice de resistencias vasculares sistémicas. (16,26) Gráfica7



Gráfica 7. Medición de BNP postreperusión y uso de vasopresores.

De igual forma las mediciones tanto de lactato a las 24 y 48 hrs así como del INR a las 24 y 48 hrs mostraron significancia estadística cuando se analizaron mediante el análisis por pruebas de t con muestras emparejadas como por el análisis de varianza, demostrando una tendencia a la baja conforme incrementaban los días del postoperatorio, pudiéndose interpretar como una mejora en el estado metabólico y del funcionamiento del injerto. Al comparar el grado de complicación quirúrgica de acuerdo a la clasificación de Clavien-Dindo se observó que independientemente de que guarda una relación estadísticamente significativa con los niveles de BNP postreperusión, cuando se tiene un $\text{BNP} > 100 \text{pg/ml}$ hay una mayor incidencia de complicaciones IIIb o mayor, mientras que cuando los niveles son $< 100 \text{pg/ml}$ ocurre lo contrario, resultando en un riesgo relativo de 2.8 de complicaciones $> \text{IIIb}$ cuando el valor de BNP es $> 100 \text{pg/ml}$ postreperusión. Gráfica 3. Probablemente esto explique el por qué los pacientes con $\text{BNP} > 100 \text{pg/ml}$ tuvieron una mayor estancia en la UTI en el postoperatorio, siendo esta relación estadísticamente significativa, aun cuando en el análisis de la estancia intrahospitalaria total no hubo diferencias significativas (log Rank 0.58). Gráfica 2. Finalmente cuando se empleó la curva ROC como predictor del grado de isquemia reperusión en trasplante hepático ortotópico la medición de BNP postreperusión mostró superioridad en el área bajo la curva comparado con el propio MELD y con la delta de BNP (0.705 vs 0.44 y 0.45 respectivamente). Gráfica 5

8. CONCLUSION

El empleo de BNP como marcador (biomarcador) objetivo del grado de isquemia reperfusión en trasplante hepático ortotópico de donador cadavérico correlacionó con las elevaciones en los niveles de transaminasas, que representan la evidencia clínica de lesión por reperfusión y daño hepatocelular, siendo incluso mejor que el MELD y la delta de BNP. La medición de la delta de BNP no muestra ser superior ni similar a la medición de BNP postreperfusión en relación a las mediciones de lactato, AST a las 48hrs, INR, tiempos de isquemia fría y caliente, grado de complicación de acuerdo a Clavien-Dindo, ni al uso de vasopresores. Este estudio demuestra que con concentraciones de BNP por arriba de los 100pg/ml en la reperfusión existe una asociación con una estancia más prolongada en UTI y de complicaciones quirúrgicas >IIIb de acuerdo a la clasificación de Clavien-Dindo aun cuando no se establece causalidad.

9. REFERENCIAS

- 1.- Ho Yun, K. et al. Preoperative Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Concentration and Perioperative Cardiovascular Risk in Elderly Patients. *Circ J.* 2008; 72: 195-199.
- 2.- Goei, D. et al. The Interrelationship Between Preoperative Anemia and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide: The Effect on Predicting Postoperative Cardiac Outcome in Vascular Surgery Patients. *Anesth Analg.* 2009; 109: 1403-1408.
- 3.- Ryiding, A.D.S. et al. Prognostic Value of Brain Natriuretic Peptide in Non Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2009; 111 (2): 311-319.
- 4.- Mercantini, P. et al. Preoperative Brain Natriuretic Peptide is a Better Predictor of Adverse Cardiac Events Compared to Preoperative Scoring System in Patients Who Underwent Abdominal Surgery. *World J Surg.* 2012; 36: 24-30
- 5.- Beattie W. S., Wijesundera, D.N. Perioperative Cardiac Biomarkers: The Utility and Timing. *Curr Opin Crit Care.* 2013; 19: 334-341.
- 6.- Talucci, V. et al. BNP Measurement Pre and Post Noncardiac Surgery as a Prognostic Factor of Cardiovascular Events in Hypertensive Patients. *Journal of Hypertension.* 2010; 28: e188-189.
- 7.- Rodseth, R.N. et al. Postoperative B-Type Natriuretic Peptide for Prediction of Major Cardiac Events in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2013; 119 (2): 270-283.
- 8.- Choi, J.H. et al. Pre-Operative NT –proBNP and CRP Predict Perioperative Major Cardiovascular Events in Non-Cardiac Surgery. *Heart.* 2010;96:56-62.
- 9.- Myers, G.L. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Emerging Biomarkers for Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry.* 2009; 55 (2):378-384.
- 10.- Van Holten, T.C. et al. Circulating Biomarkers for Predicting Cardiovascular Disease Risk; a Systematic Review and Comprehensive Overview of Meta-Analysis. *Plos One.* 2013; 8 (4):1-8.
- 11.- Preoperative Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentrations: Do They Improve Our Care of High Risk Non-Cardiac Surgical Patients? *British Journal of Anaesthesia.* 2007; 99(2):151-154.
- 12.- Rodseth, R.N. et al. The Prognostic Value of Pre-Operative and Post-Operative B-Type Natriuretic Peptides in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JACC.* 2014; 63(2):170-180.

- 13.- Villa, P. et al. Diagnostic Value of N-Terminal ProB-Type Natriuretic Peptide in Emergency Department: Analysis by Subgroups. *Emergency Care Journal*. 2012. 8(3): 34 /38.
- 14.- Myers, G.L. *Laboratory Medicine Practice Guidelines. Emerging Biomarkers for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke*. 2009. National Academy of Clinical Biochemistry.
- 15.- Maisel, Alan. *B /Type Natriuretic Peptide Levels> Diagnostic and Prognostic in Congestive Heart Failure*. *Circulation*. 2002; 105<2328/2331.
- 16.- Huh, IY., et al. *Increased B-Type Natriuretic Peptide During Liver Transplantation: Relationship to Invasively Measured Hemodynamic* Kim, YK., et al. *Evaluation of Intraoperative Brain Natriuretic*
- 17.- Hall, T., et al. *Anesthesia for Liver Transplantation*. *Seminars n Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2013; XX:1-16
- 18.- *Peptide as a Predictor of 1-Year Mortality After Liver Transplantation*. *Transplantation Proceedings*. 2011; 43: 1684-1690. Parameters. *Transplantation Proceedings*. 2012;44:1318-1322.
- 19.- Stieber, CA., et al. *Orthotopic Liver Transplantation*. *Atlas of Organ Transplantation*. Gower Medical Publishing. NY, USA.1992
- 20.- Keller M., *Cytoprotective and Antiinflammatory Properties of the Atrial Natriuretic Peptide During Ischemia-Reperfusion and Endotoxemia*. *Fakultat fur Chemie and Pharmazie der Ludwig-Maximillians Universitat, Munchen*.2005; 1-147
- 21.- Mueller, T. et al. *Diagnostic Accuracy of B Type Natriuretic Peptide and Amino Terminal proBNP in the Emergency Diagnosis of Hearth Failure*. *Heart*. 2005<. 91> 606-612.
- 22.- Madsen, LH., et al. *N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease in Hemodialysis*. *Kidney International*. 2007; 71:548-554
- 23.- Yee-Moon, A. et al. *Use of Cardiac Biomarkers in End-Stage Renal Disease*. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 1643-1652.
- 24.- Zhai, Y. et al. *Ischemia-reperfusion injury in liver transplantation-from bench to benchside*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013. 10(2): 79-89.
- 25.- *Novel approaches to preventing ischemia-reperfusion injury during liver transplantation*. *Tranpl Proceed*. 2013;45:2083-2092
- 26.- Weigand, K., et al. *Ischemia-reperfusion injury in liver surgery and Transplantation: Pathophysiology*. *HPB Surgery*. 2012:1-8

27.- Teoh, NC., et al. Hepatic ischemia reperfusion injury: Pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2003; (18):891-902.