



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACION**

---

---

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**

**INCIDENCIA Y DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LESIÓN  
RENAL AGUDA EN EL PERIODO POSTRASPLANTE  
HEPÁTICO**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO DE**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DR. ARMANDO JEZAEEL MARTÍNEZ RUEDA**

**TUTORES**

**DR. GERARDO GAMBA AYALA  
DR. IGNACIO GARCÍA JUÁREZ  
DR. ALFONSO GULIAS HERRERO**

**CIUDAD DE MEXICO  
AGOSTO 2018**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



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

**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**  
Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

*Pesis*

**Dr. Alfonso Gullías Herrero**  
Profesor titular del curso de Medicina Interna  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
Tutor de tesis

**Dr. Ignacio García Juárez**  
Médico adscrito al Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
Tutor de tesis

**Dr. Gerardo Gamba Ayala**  
Director de Investigación  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
Tutor de tesis

**Dr. Armando Jezael Martínez Rueda**  
Residente de cuarto año de Medicina Interna  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
Sustentante

## ÍNDICE

<b>I. Antecedentes .....</b>	<b>4</b>
<b>II. Planteamiento del problema .....</b>	<b>13</b>
<b>III. Justificación.....</b>	<b>14</b>
<b>IV.Hipótesis.....</b>	<b>15</b>
<b>V. Objetivos.....</b>	<b>16</b>
<b>VI. Material y métodos.....</b>	<b>17</b>
<b>VII. Resultados.....</b>	<b>24</b>
<b>VIII. Discusión.....</b>	<b>29</b>
<b>IX.Conclusiones.....</b>	<b>32</b>
<b>X. Bibliografía.....</b>	<b>33</b>

## **I. Antecedentes**

La cirrosis hepática representa el padecimiento final de varias enfermedades que afectan el hígado. Se caracteriza por daño hepatocelular irreversible y la presencia de fibrosis, la cual daña la arquitectura y la funcionalidad del tejido hepático<sup>1</sup>. Entre las etiologías más frecuentes de cirrosis se encuentran: el consumo crónico de alcohol<sup>2,3,4</sup>, infecciones virales (virus de hepatitis B y C) y la esteatosis hepática no alcohólica, manifestación hepática del síndrome metabólico<sup>5</sup>.

### ***Cirrosis hepática como problema de salud pública en México***

La cirrosis es un problema de salud pública en México, de acuerdo a datos del Informe Sobre la Salud de los Mexicanos (INEGI/SS) 23,000 personas fallecieron por este padecimiento en el año 2013, ocupando la cuarta causa de muerte en hombres y la séptima en mujeres. Cabe destacar que, en el caso de los hombres en el grupo etario de los 30 a los 44 años, este padecimiento es la tercera causa de muerte sólo por debajo de los homicidios y los accidentes, lo que la convierte en la primera causa de muerte por enfermedad en hombres jóvenes. La cirrosis no es únicamente un problema del presente, se estima que para el 2020 habrá aproximadamente 1.5 millones de mexicanos con cirrosis<sup>6</sup>.

### ***Trasplante hepático y lesión renal aguda***

El trasplante hepático (TH) es la única opción de tratamiento definitivo para pacientes con cirrosis hepática y con falla hepática aguda que no mejoran con tratamiento médico<sup>7</sup>. Cada trasplante es valioso, a la vez que presenta un alto grado de complejidad porque depende de la obtención de un hígado compatible por donación y, por lo tanto, mientras menos complicaciones ocurran en el periodo posquirúrgico, la sobrevida del injerto será mejor y el paciente no necesitará volver a la lista de espera para un nuevo trasplante.

El procedimiento quirúrgico es extenso, con frecuencia se asocia a congestión renal por pinzamiento de la vena cava inferior y a una disminución de la presión de perfusión renal por pérdidas sanguíneas importantes que llevan a la necesidad de administrar hemoderivados, soluciones cristaloides y coloidales. En conjunto, los eventos adversos que ocurren durante la cirugía propician que una de las principales complicaciones en el periodo posquirúrgico sea el desarrollo de lesión renal aguda (LRA) por isquemia renal<sup>8,9</sup>.

Esta complicación del TH está asociada a un incremento en los días de estancia hospitalaria, ventilación mecánica invasiva y alta mortalidad<sup>10,8,11</sup>. Además, aún en los casos en los que el paciente se recupera, la presencia de LRA en el periodo posquirúrgico aumenta el riesgo de daño renal crónico, que a mediano plazo puede llevar al enfermo a necesitar tratamiento sustitutivo de la función renal<sup>12</sup>. No obstante lo anterior, la incidencia de LRA en esta población de pacientes es desconocida en México.

La incidencia de LRA en TH reportada en la literatura mundial varía entre un 12 y un 80%, dependiendo del criterio diagnóstico empleado para la identificación y clasificación de LRA<sup>9</sup>.

Los criterios recientemente utilizados incluyen la clasificación de RIFLE (del acrónimo *Risk*,

*Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney Disease*), AKIN (Red de Trabajo de Lesión Renal por sus siglas en inglés) y KDIGO (por sus siglas en inglés, *Kidney Disease: Improving Global Outcome*). En el año 2012 se intentó estandarizar un método para unificar los criterios diagnósticos de RIFLE y AKIN en el KDIGO<sup>13</sup>.

En un estudio retrospectivo de una cohorte de 14,795 pacientes hospitalizados entre el año 2006 y el 2010, se encontró una incidencia de LRA en el 51.1%, 37.3% y 40.3% de los casos, según las clasificaciones de RIFLE, AKIN y KDIGO, respectivamente<sup>14</sup>. Algo que tienen en común los tres métodos es que se basan, entre otras cosas, en la creatinina sérica, que se ha utilizado por mucho tiempo de manera rutinaria, como el marcador de la función renal. Sin embargo, en los últimos años se han descrito algunas desventajas importantes de usar la creatinina como marcador indirecto de la función renal en pacientes con enfermedad hepática, ya que incluso puede sobreestimar la función renal de estos pacientes en el periodo prequirúrgico del TH<sup>15</sup>.

### ***Creatinina como marcador tardío de disfunción renal***

El hecho de que la creatinina sérica no sea el mejor marcador de daño renal en pacientes con insuficiencia hepática se debe a varios factores<sup>5,16</sup>.

Primero, la creatinina es un marcador tardío de la disminución de la función renal, ya que cuando se eleva es porque el daño renal ya tiene un grado considerable (>50% de pérdida de la función renal)<sup>17</sup>. Segundo, los pacientes con enfermedad hepática avanzada presentan sarcopenia, menor actividad física y menor ingesta de proteínas, esto genera una disminución en la síntesis hepática de creatina y, por lo tanto, una menor conversión enzimática de fosfocreatina a creatinina en músculo. También, la enfermedad hepática en sí puede

disminuir la síntesis de creatina. Tercero, el estado hipervolémico y edematoso de estos pacientes equivale a un mayor volumen de distribución de la creatinina, con la consecuente hemodilución y la subestimación de su concentración sérica. Cuarto, algunos medicamentos utilizados previo al trasplante pueden afectar la secreción tubular de creatinina (por ejemplo, ranitidina, trimetoprim/sulfametoxazol)<sup>38</sup>.

Quinto, el método colorimétrico que se utiliza para la cuantificación de la creatinina puede dar resultados falsamente disminuidos en pacientes con enfermedad hepática avanzada ya que la bilirrubina es un cromógeno que interfiere con los métodos colorimétricos<sup>18</sup>. Todo esto afecta la estimación de la función renal de pacientes en el periodo pre quirúrgico y, aunado a esto, en el periodo posquirúrgico, la función renal también se subestima debido a diversos factores que ocurren durante la cirugía. Por ejemplo, sangrado, hipotensión, uso de vasopresores y disminución de la filtración glomerular.

Además de las limitaciones que tiene la creatinina para estimar la función renal en pacientes con cirrosis, se ha encontrado que el incremento sérico de creatinina después de un insulto renal puede presentarse de 24 a 36 horas posterior al daño<sup>13</sup>. Por lo que utilizar la creatinina sérica como marcador en las primeras horas después del trasplante puede llevar a que la LRA sea sub-diagnosticada. Un estudio interesante reporta que hasta el 20% de los pacientes que no cumplen criterios de LRA por creatinina tienen evidencia de daño tubular y, como consecuencia estos pacientes tienen peores desenlaces<sup>19</sup>.

### ***Biomarcadores urinarios y su uso en el diagnóstico de lesión renal aguda***

La falta de marcadores tempranos, precisos, no invasivos y costeables de LRA ha despertado un gran interés en la investigación básica y clínica en los últimos años. Se han



propuesto distintas alternativas a la creatinina para evaluar la función renal en la práctica clínica, tanto para pacientes con insuficiencia hepática como para pacientes con otras morbilidades. El uso de biomarcadores como la Cistatina C, NGAL, IL-18, Hsp-72 y KIM-1 han sido evaluados en enfermedad renal crónica y LRA en pacientes con y sin insuficiencia hepática, como marcadores de la función renal.

### ***Proteína de choque térmico de 72 kDa (Hsp-72)***

Un biomarcador de particular importancia para esta investigación es la proteína de choque térmico de 72 kDa, conocida como Hsp-72. Esta familia de proteínas chaperonas se inducen en las células del túbulo renal en respuesta a daños celulares de distintos orígenes para proteger y restablecer la homeostasis celular<sup>20,21</sup>. Un estudio recientemente publicado, demostró que la medición de Hsp-72 en orina tiene gran potencial como biomarcador de LRA. En un modelo experimental de LRA en ratas observó que, después de un insulto renal isquémico de diferentes tiempos, la Hsp-72 se incrementó en orina de manera proporcional al tiempo de la isquemia. Más aún, la proteína en orina se incrementa de manera proporcional al daño tubular cuantificado por los cambios en la morfología tubular. Para demostrar que la Hsp-72 se puede utilizar como marcador temprano de LRA, sometieron a las ratas a un insulto isquémico de 30 min y midieron la proteína en orina 3 a 120 horas después. Efectivamente, la Hsp-72 se detectó desde las 3 horas después del insulto, tuvo un pico a las 18 horas y después empezó a bajar, siempre correlacionado con el daño tubular morfológico. Esto sugiere que además de ser un marcador temprano, la Hsp-72 en orina se puede utilizar para monitorear la progresión del daño en el periodo después de la isquemia. La Hsp-72 fue tan sensible al detectar la LRA en el modelo experimental que sus niveles en orina disminuyen en presencia de un renoprotector, entre menor dosis de renoprotector se administre, más daño tubular y más Hsp-72 urinario<sup>20</sup>. También se han realizado dos estudios clínicos en pacientes con falla orgánica múltiple y sepsis en los que la elevación de Hsp-72 fue útil para el diagnóstico temprano de LRA en pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos<sup>20,22</sup>.

### ***Cistatina C***

La Cistatina C que es un inhibidor de la proteasa de cisteína y tiene un peso molecular de 13.3 kDa por lo que se filtra libremente por el glomérulo, se cataboliza en el túbulo proximal y posteriormente se elimina en la orina con la misma cantidad que fue filtrada, es decir no se secreta ni reabsorbe en ninguna parte del túbulo renal, por lo que es utilizada desde hace algunos años como un marcador de la tasa de filtración glomerular como sustituto de la creatinina<sup>23,24</sup>. Se ha utilizado como marcador de LRA en diversos escenarios clínicos como cirugías cardiacas, trasplante renal y pacientes hospitalizados. Su potencial como biomarcador es variable<sup>25,24</sup>.

### ***Lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL)***

El biomarcador NGAL (lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos) es una proteína de 25 kDa de la familia de las lipocalinas. Su función fisiológica general es ser un bacteriostático, pero se ha descrito también como un reclutador de neutrófilos y como un inhibidor del daño oxidativo<sup>37</sup>. En el riñón se ha encontrado expresada en las células epiteliales del túbulo renal, sobre todo en la porción ascendente del asa de Henle y en los túbulos colectores<sup>26</sup>. En un estudio se demostró que NGAL aumentaba en el plasma y en la orina de ratas en respuesta a un daño renal isquémico o tóxico agudo<sup>27</sup>, por lo que se empezó a usar como un marcador de daño renal en humanos. Desde entonces, NGAL es el biomarcador que más se ha utilizado para diagnosticar LRA en diferentes escenarios clínicos<sup>28,17</sup>. Resulta interesante que un estudio mostró que el pico de NGAL en orina y plasma, en respuesta a la LRA, fue de 2 a 6 horas después de la cirugía cardíaca, mientras que el pico de la creatinina sérica fue de 1 a 3 días después de la cirugía<sup>29</sup>. Otro escenario en

el que se ha demostrado la utilidad de NGAL es en postrasplante renal. Un estudio de nuestro Departamento demostró la utilidad de NGAL urinario para predecir el rechazo del injerto, secundario a un episodio de LRA durante el periodo postrasplante<sup>30</sup>. Al igual que Hsp-72, se ha demostrado que su disminución en el plasma y en la orina, se asocia a la recuperación de la función renal<sup>17</sup>. En resumen, NGAL se puede utilizar como un marcador temprano de LRA específico de daño tubular en la nefrona distal y se puede emplear para monitorear el progreso de esta complicación.

### ***Interleucina-18 (IL-18)***

La interleucina-18 (IL-18) es una citocina proinflamatoria que se sobre expresa y se secreta en respuesta a LRA hacia lumen del túbulo proximal, túbulo contorneado distal y ductos colectores (es decir, la parte más distal de la nefrona)<sup>25</sup>. Se ha descrito que la IL-18 en orina es útil para diagnosticar LRA, por ejemplo, en pacientes con necrosis tubular y en cirugías cardíacas<sup>25,26</sup>.

Es destacable que la IL-18 no se eleva cuando el paciente tiene enfermedad renal crónica, infección de vías urinarias, síndrome nefrótico o azoemia prerrenal, por lo que se puede utilizar como un biomarcador específico de LRA. Sin embargo, lo que se ha reportado es que tiene especificidad alta pero baja sensibilidad<sup>25</sup>. A diferencia de algunos biomarcadores descritos arriba, la IL-18 es un importante promotor de la patogénesis del daño tubular posterior a un insulto isquémico ya que enciende vías de señalización patogénicas, como por ejemplo la vía de NF- $\kappa$ B<sup>26</sup>. Esto es interesante porque de encontrarse útil en el diagnóstico de LRA en el contexto de pacientes sometidos a TH, abre la posibilidad de pensar en estrategias terapéuticas para bloquear esta molécula en cuanto se encuentre en orina. Se

ha publicado un estudio en el que la administración de un inhibidor de la IL-18 antes del insulto isquémico funciona como un renoprotector en ratones<sup>31</sup>.

### ***Molécula de lesión renal-1 (KIM-1)***

El biomarcador KIM-1 (molécula de lesión renal-1) es una proteína transmembrana de células epiteliales que funciona como receptor de células apoptóticas para ser fagocitadas<sup>24,32</sup>. Basalmente KIM-1 se expresa poco en las células del túbulo proximal, pero aumenta significativamente en respuesta a un insulto renal isquémico o nefrotóxico<sup>33</sup>. Los estudios en los que se ha evaluado la función de KIM-1 como biomarcador de LRA muestran que esta molécula es útil para diagnosticarla cuando ya hay un daño establecido, y no de manera temprana. No obstante, se ha reportado que es un marcador eficaz para diferenciar el desarrollo de LRA por nefrotoxicidad<sup>25</sup>.

Una de las cosas más valiosas de estos nuevos biomarcadores, y una de las principales razones por las que es importante investigar al respecto, es que su uso puede potenciar no sólo la predicción de la LRA, sino que también discernir entre subtipos de LRA, identificar etiologías e incluso monitorear el progreso del daño renal<sup>34</sup>.

## **II. Planteamiento del problema**

En virtud de lo señalado en los antecedentes, sabemos que la lesión renal aguda es una complicación común en el periodo posquirúrgico del trasplante hepático. Se asocia a un incremento de mortalidad, mayor estancia hospitalaria, mayores costos y peores desenlaces para el injerto, por lo que es clara la importancia de conocer la incidencia de LRA en pacientes que se someten a TH, así como encontrar factores de riesgo que predisponen a los pacientes a desarrollarla. La búsqueda de un marcador específico para detectar LRA en cada morbilidad está en curso y es deseable que se extienda porque lo que se encuentre en un modelo o una morbilidad específica, no se puede extrapolar a otras. Faltan estudios en el escenario clínico del periodo postrasplante hepático.

### **III. Justificación**

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, se han visto varios casos de pacientes que desarrollan LRA en el periodo posquirúrgico del TH y varios de ellos han requerido tratamiento dialítico. Sin embargo, no tenemos un estudio sistematizado al respecto. No conocemos la incidencia del problema, ni los factores de riesgo asociados, de manera tal que podamos prever y, en su caso, tomar medidas tempranas en aquellos pacientes que tengan uno o varios de los factores de riesgo que sean encontrados con este estudio. Sabemos que mientras más temprano se inicien medidas para el tratamiento oportuno del daño renal incipiente, mejor será el pronóstico del paciente. Además, debido a las limitaciones que tiene la creatinina sérica como marcador de la función renal, sobre todo en pacientes con cirrosis; buscamos establecer la utilidad de biomarcadores urinarios que identifiquen de manera temprana a aquellos enfermos que desarrollen LRA después del TH, con el fin de implementar el tratamiento en forma temprana, oportuna, y así prevenir su progreso y reducir las consecuencias.

#### **IV. Hipótesis**

No hay una hipótesis específica. La incidencia reportada en estudios previos retrospectivos es variable, dependiendo de los criterios de diagnóstico para lesión renal aguda (17-95%).

En un estudio retrospectivo de 5 años, 52 % desarrollaron lesión renal aguda por los criterios de KDIGO a las 72 horas <sup>15</sup>. Por lo anterior se espera una incidencia de lesión renal aguda similar. Ho:  $p = 0.52$ , Ha:  $p \neq 0.52$ .



## **V. Objetivos**

### **1. Objetivo General**

Determinar la incidencia de lesión renal aguda en pacientes que se someten a trasplante hepático, así como la utilidad de biomarcadores urinarios (Hsp-72, Cistatina C, NGAL, IL-18 y KIM-1 para el diagnosticar de manera temprana la lesión renal aguda en esta población.

### **2. Objetivos específicos**

2.1. Conocer la incidencia de lesión renal aguda en el periodo postrasplante hepático definida por los criterios de KDIGO.

2.2. Identificar las características demográficas de la población de estudio.

2.3. Determinar la utilidad de los biomarcadores urinarios Hsp-72, Cistatina C, NGAL, KIM-1 e IL-18, para identificar de manera temprana la lesión renal aguda en el periodo postrasplante hepático.

2.4. A largo plazo, fuera del periodo de este estudio, los datos obtenidos podrán servir para determinar los factores de riesgo asociados a lesión renal aguda en el periodo postrasplante hepático y si el desarrollo de lesión renal aguda tiene algún impacto específico en la sobrevida del injerto o del paciente.

## **VI. Material y métodos**

### **1.1 Diseño del estudio**

Estudio prospectivo, longitudinal y observacional.

### **1.2 Población en estudio**

Pacientes consecutivos candidatos a trasplante hepático que cumplieron con los criterios de inclusión, sin criterios de exclusión y que firmaran consentimiento informado para ser reclutado en el estudio.

### **1.3 Lugar de realización**

Este estudio se llevó a cabo en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### **1.4 Periodo de tiempo**

Desde el 22 de mayo del 2017 al 08 de noviembre del 2017

### **1.5 Ética**

El estudio se realizó de acuerdo a con las normas y reglamentos nacionales e internacionales que se adhieren a la declaración de Helsinki y previo al inicio de la fase de reclutamiento, se aprobó por el Comité de Ética y de Investigación de esta Institución (22 de mayo del 2017 con No. de referencia 2167).

## 1.6 Criterios de inclusión

- a) Pacientes mayores de 18 años.
- b) Pacientes candidatos a trasplante hepático, por etiología de cirrosis hepática de cualquier etiología o insuficiencia hepática aguda.
- c) Pacientes con función renal normal.
- d) Pacientes sin lesión renal aguda de acuerdo a los criterios de KDIGO (incremento creatinina de 1.5-1.9 veces la basal en los 7 días previos, o  $>0.3$  mg/dl de la basal en 48 horas, o volumen urinario  $<0.5$  ml/kg/h por 6 horas) al menos dos semanas antes del momento del trasplante hepático
- e) Pacientes sin criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal.
- f) Que el paciente pueda dar una muestra de orina en forma espontánea y/o mediante sonda urinaria ya colocada durante su atención clínica. Por ningún motivo se colocará una sonda urinaria con el único objetivo de obtener una muestra de orina para el estudio.

## **1.7 Criterios de exclusión**

- a) Pacientes con diagnóstico de LRA por criterios de KDIGO al momento del trasplante.
- b) Requerimientos de terapia de reemplazo renal en los 30 días previos al trasplante hepático.
- c) Pacientes con enfermedad renal crónica: con tasa de filtrado glomerular estimada menor a 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.
- d) Pacientes en terapia de reemplazo renal.
- e) Pacientes con trasplante en bloque hígado y riñón.
- f) Pacientes con diagnóstico de trasplante renal.

## **1.8 Tamaño de muestra**

Fue una muestra por conveniencia, ya que no existían estudios previos para hacer un cálculo basado en cifras conocidas.

## 1.9 Variables

Previo a la cirugía se registraron todas las variables preoperatorias. Estas variables incluyeron: edad, etiología de enfermedad hepática, indicación de trasplante hepático, antecedente de hipertensión arterial sistémica, antecedente de diabetes mellitus, escala de Child-Pugh, MELD (del inglés *Model for End Stage Liver Disease*) y MELD-Na (MELD-Sodio). De las variables de laboratorio preoperatorias se registraron: creatinina sérica, albúmina, transaminasas, bilirrubinas, tiempos de coagulación y hemoglobina.

El día de la cirugía se documentaron las variables del transoperatorio. Estas variables incluyeron: tiempo quirúrgico, tiempo anestésico, tiempo de isquemia caliente, tiempo de isquemia fría, transfusión de hemoderivados, volumen de soluciones cristaloides y coloidales, volumen de sangrado, balance de líquidos, uso de aminas vasopresoras, cifras de tensión arterial y episodios de hipotensión arterial.

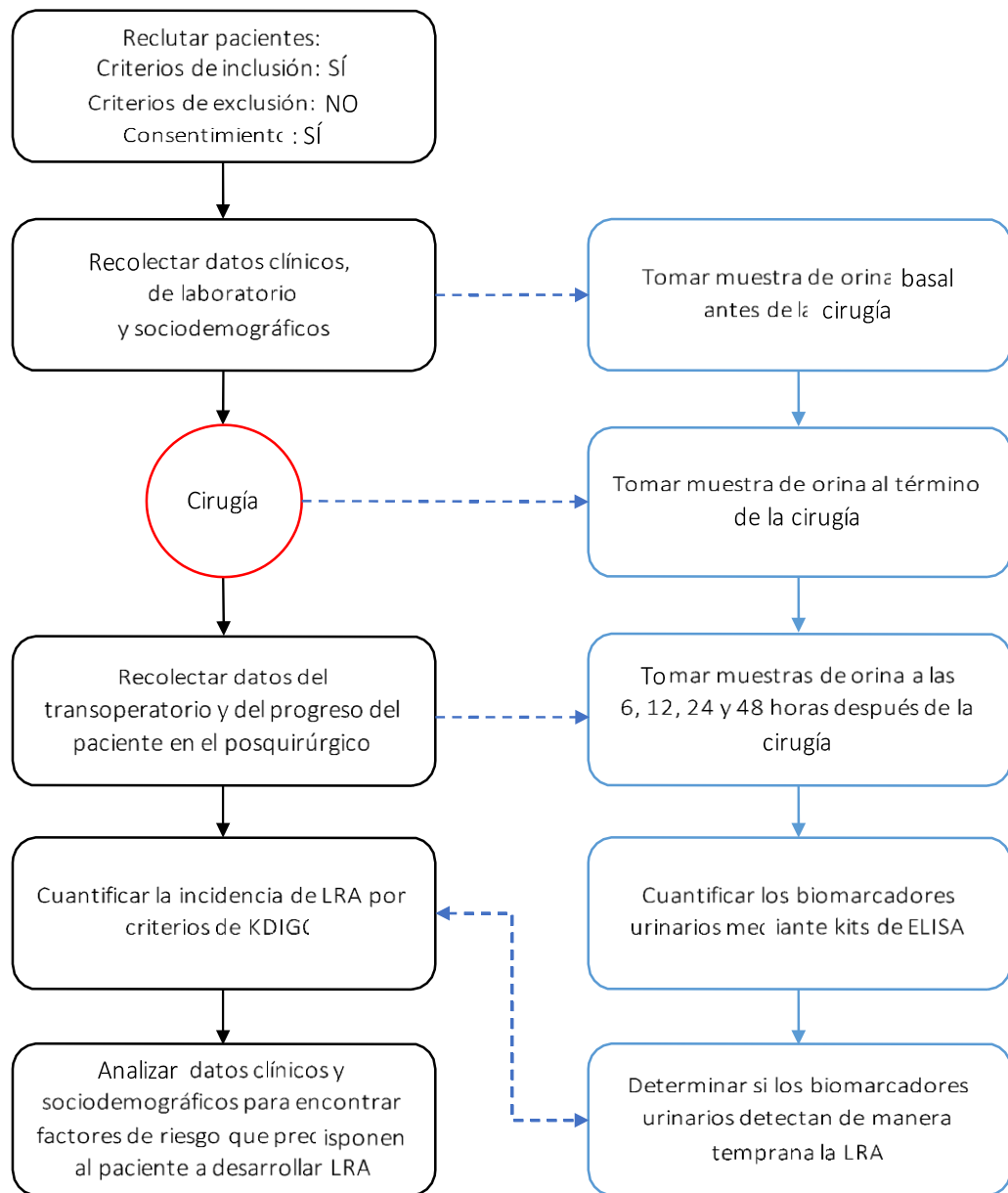
Durante la estancia en la unidad de terapia intensiva se monitorearon las variables clínicas. Estas variables incluyeron: tiempo de ventilación mecánica invasiva, tiempo de uso de aminas vasopresoras, tipo y dosis de inmunosupresión, volumen urinario, escala de APACHE II (del inglés *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) y SOFA (del inglés *Sequential Organ Failure Assessment*) y exámenes de laboratorio solicitados de rutinarios de forma diaria como parte de la atención clínica de pacientes con trasplante hepático (creatinina, albúmina, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, tiempos de coagulación, niveles de inhibidor de calcineurina).

Según los criterios de KDIGO, se clasificará como LRA si en los datos del paciente encontramos: un incremento de creatinina de 1.5-1.9 veces la basal en los 7 días previos, o  $>0.3$  mg/dl de la basal en 48 horas, o volumen urinario  $<0.5$  ml/kg/h por 6 horas.

## **2.0 Procedimientos**

Previo a la cirugía se recolectó una muestra de orina como la medición basal de los biomarcadores urinarios. Posteriormente, el día de la cirugía se recolectaron muestras al momento en que terminó la cirugía y a las 6, 12, 24, y 48 horas después de la cirugía (Figura 1).

**Figura 1. Esquema representativo de la metodología.**



La presencia y la cantidad de biomarcadores urinarios se determinarán utilizando kits comerciales de análisis por ELISA (Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas, por sus siglas en inglés).

## **2.1 Análisis estadístico**

Se utilizó estadística descriptiva para las variables basales. Específicamente, para las variables cualitativas se calculó frecuencia y proporción; mientras que para las variables cuantitativas se calculó media y desviación estándar, si poseían una distribución normal, mediana y rango inter cuartil en el caso contrario. Se verificará la normalidad de las variables utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para determinar si la incidencia encontrada es similar a la reportada en la literatura mundial, realizaremos una prueba T-Student si los datos tenían una distribución normal; en el caso de que no la tuvieran, utilizamos una prueba de U de Mann-Whitney.

Para determinar la utilidad y la eficacia de los biomarcadores urinarios como marcadores tempranos de LRA haremos curvas ROC para las concentraciones de los biomarcadores con el fin de establecer cortes óptimos que predigan la LRA. Se establecerá un intervalo de confianza de 95% para el área bajo la curva.



## **VII. Resultados**

### **Características de los pacientes**

Desde el inicio del reclutamiento se realizaron 26 trasplantes hepáticos. Las características demográficas de los pacientes y los parámetros previos al trasplante se muestran en las tablas 1 y 2. El 57.7% fueron del género femenino. La mediana de edad al momento del trasplante fue de  $49.0 \pm 10.58$  años. La principal etiología de la cirrosis hepática fue la infección crónica por VHC en 42.3%. El 50% de los pacientes tenía una enfermedad hepática avanzada (Child Pugh C), estando presente la encefalopatía en 53.8%, la ascitis en 73% y el carcinoma hepatocelular en 19.2% respectivamente. La mediana de puntuación acorde a la estratificación por MELD-Na fue de  $19.4 \pm 6.99$ . Sólo un paciente presentó deterioro de la función renal previo al trasplante hepático.

### **Características relacionadas al procedimiento quirúrgico**

La mediana de tiempo quirúrgico fue de 424 minutos, (rango, 240 – 946 min). Los tiempos de isquemia fría, tibia y anhepático son mostrados en la tabla 3. Con respecto al uso de hemoderivados, la mediana de concentrados eritrocitarios fue de 4.5 U (rango, 0 – 38 U), de plasma fresco congelado 2 U (rango 0 – 21), crioprecipitados 1 U (rango, 0 – 70) y plaquetas 8 U (rango, 0 – 64) respectivamente. La media de concentración máxima de lactato fue de  $6.85 \text{ mmol/L} \pm 3.415$ .

## Desenlaces

Posterior al procedimiento quirúrgico, 5 pacientes (19.2%) requirieron re-intervención, de los cuales 4 (80%) habían desarrollado lesión renal aguda ( $P=0.330$ ). La mediana de días de estancia en la unidad de terapia intensiva (UTI) fue de 3.5 días (rango 1 – 15), sin embargo, al comparar los días de estancia en la UTI de los pacientes que no tuvieron LRA 2.5 días (rango, 1 – 7) vs los que desarrollaron LRA 4.5 días (rango, 2 – 15), fue estadísticamente significativo ( $P=0.046$ ). La mediana de días de ventilación mecánica invasiva (VMI) fue de 1 día (rango, 0 – 11), no habiendo significancia estadística al comparar ambos grupos ( $P=0.131$ ).

Del grupo total, catorce pacientes (53.8%) cumplieron los criterios de LRA posterior al trasplante hepático. Sólo 3 pacientes (21.42%) requirieron terapia de reemplazo renal con hemodiálisis. En el análisis multivariado, la lesión renal aguda se asoció con el antecedente de encefalopatía hepática previo al trasplante hepático (RR 10.99,  $P=0.29$ ).

En nuestra cohorte se presentaron dos fallecimientos (7.7%) en pacientes con cirrosis hepática asociado a VHC. El primer paciente requirió 2 re-intervenciones por trombosis de la arteria hepática y posteriormente dehiscencia de la anastomosis de aorta infrarrenal-injerto iliaca. La segunda, tenía además hepatocarcinoma (Barcelona A), el cual en el post-quirúrgico fue re-intervenida por hepatitis isquémica y como complicación presentó hemorragia intracraneal durante el postquirúrgico. En ambos casos hubo presencia de LRA significativa, en un caso se requirió terapia renal sustitutiva con hemodiálisis.

## Hsp72 como predictor de lesión renal aguda posterior al trasplante hepático

Basado en creatinina la lesión renal aguda fue diagnosticada en una media de 24 horas post trasplante hepático. En la tabla 4 se muestran los valores de Hsp72 ajustados por concentración de creatinina urinaria, basal, 0, 6, 12, 24 y 48 horas post trasplante en pacientes con y sin LRA. Los niveles de Hsp72 fueron significativamente mayores a las seis horas post trasplante en pacientes con LRA en comparación con pacientes sin LRA (P=0.046). Al realizar un análisis de curva ROC reveló que Hsp72 a las seis horas predice lesión renal aguda post-trasplante.

La curva ROC para el biomarcador Hsp72 a las 6 horas se muestra en la figura 2. El área bajo la curva obtenida fue de 0.732, IC 95% (0.534, 0.930). El punto de corte óptimo fue de 0.3134.

**Tabla 1. Características demográficas previo al trasplante hepático.**

	Total	Sin LRA	Con LRA	P
N (%)	26 (100.0%)	12 (46.2%)	14 (53.8)	NA
Mujeres, N. (%)	15 (57.7)	8 (66.7)	7 (50.0)	0.453
Edad, media ± SD	49.0 ± 10.58	49.5 ± 9.64	48.5 ± 11.67	0.816
Diabetes, N. (%)	4 (15.4)	3 (25.0)	1 (7.1)	0.306
Hipertensión, N. (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	(0.0)	1.000
Etiología de la cirrosis, N. (%)				
NASH	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	0.187
Infección por virus C	11 (42.3)	5 (41.7)	6 (42.9)	
Autoinmune	2 (7.6)	2 (16.6)	0 (0.0)	
Otras	11 (42.3)	5 (41.5)	6 (42.8)	
Encefalopatía, N. (%)	14 (53.8)	3 (25.0)	11 (78.6)	0.016
Ascitis, N. (%)	19 (73.1)	6 (50.0)	13 (92.9)	0.026
Carcinoma hepatocelular, N. (%)	5 (19.2)	3 (25.0)	2 (14.3)	0.635
Uso de diurético, N. (%)	17 (65.4)	7 (58.3)	10 (71.4)	0.683
Clasificación Child-Pugh				
Estadío A	3 (11.5)	2 (16.7)	1 (7.1)	0.007
Estadío B	10 (38.5)	8 (66.7)	2 (14.3)	
Estadío C	13 (50.0)	2 (16.7)	11 (78.6)	
MELD-Na , media ± SD	19.4 ± 6.99	19.0 ± 4.95	19.7 ± 8.53	0.801
IMC, media ± SD	25.3 ± 3.79	25.0 ± 4.34	25.5 ± 3.41	0.757
LRA previo a trasplante	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.1)	1.000

**Tabla 2. Parámetros de laboratorio previos al trasplante hepático**

Parámetro	Total †	Sin LRA	Con LRA	P
Hemoglobina (g/dL)	11.92 ± 2.766	12.30 ± 3.205	11.60 ± 2.403	0.531
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	66, (10 – 400)	72, (27 – 234)	59, (10 – 400)	0.403
Bilirrubina total (mg/dL)	4.83, (0.74 – 25.74)	4.67, (0.79 – 13.50)	4.83, (0.74, 25.74)	1.000
ALT (U/L)	44.9, (12.4 – 173.5)	50.1, (15.5 – 128.3)	39.8, (12.4 – 173.5)	0.742
AST (U/L)	72.5, (31 – 326)	83.5, (41 – 175)	70, (31 – 326)	0.527
Albúmina (g/dL)	2.89 ± 0.625	2.91 ± 0.710	2.88 ± 0.570	0.921
INR	1.44 ± 0.345	1.36 ± 0.300	1.51 ± 0.376	0.259
Sodio (mmol/L)	136, (125 – 140)	136, (125 – 140)	133.5, (128 – 137)	0.060
BUN (mg/dL)	15.5, (7.0 – 50.1)	12.4, (9.7 – 50.1)	17.7, (7.0 – 32.9)	0.527
Creatinina basal (mg/dL)	0.66, (0.42 – 1.68)	0.58, (0.42 – 1.67)	0.675, (0.47, 1.69)	0.085
Última creatinina previo al trasplante (mg/dL)	0.70, (0.53 – 1.84)	0.66, (0.53 – 1.78)	0.75, (0.59 – 1.84)	0.106

†Resultados presentados en media ± desviación estándar si los datos siguen una distribución normal o por mediana (rango) en el resto de casos.

**Tabla 3. Características asociadas a la cirugía**

	Total	Sin LRA	Con LRA	P
Tiempo de isquemia fría (minutos)	403.9 ± 106.27	387.6 ± 111.14	417.9 ± 103.96	0.479
Tiempo de isquemia tibia (minutos)	50.5 ± 13.32	47.9 ± 12.39	52.9 ± 14.19	0.359
Anhepático (minutos)	58, (48 – 144)	60, (49 – 144)	56, (48 – 90)	0.406
Tiempo quirúrgico (minutos)	424, (240 – 946)	450, (335 – 620)	368, (240 – 946)	0.176
Concentrados eritrocitarios, U (N)	4.5, (0 – 38)	5.5, (0 – 12)	4, (1 – 38)	0.781
Plasma fresco congelado, U (N)	2, (0 – 21)	2.5, (0 – 11)	2, (0 – 21)	0.742
Crioprecipitados, U (N)	1, (0 – 70)	2, (0 – 10)	1, (0 – 70)	0.274
Fibrinógeno, U (N)	0.5, (0 – 3)	0, (0 – 2)	1, (0 – 3)	0.053
Concentrado de complejo protrombínico, U (N)	0, (0 – 6)	0, (0 – 2)	0.5, (0 – 6)	0.145
Plaquetas, U (N)	8, (0 – 64)	6, (0 – 64)	8, (0 – 58)	0.560

Plasmalyte (mL)	3800, (200 – 19000)	5000, (200 – 7000)	3300, (500 – 19000)	0.425
Cristaloides(mL)	2417.0 ± 1794.63	2587.2 ± 1726.71	2231.4 ± 1932.14	0.646
Sangrado (mL)	2350, (1000 – 32000)	3500, (1000 – 9500)	2050, (1370, 32000)	0.297
Diuresis (mL)	1400, (300 – 4370)	1585, (380 – 4370)	960, (300 – 3700)	0.087
Lactato máximo (mmol/L)	6.85 ± 3.415	6.23 ± 2.128	7.39 ± 4.234	0.402

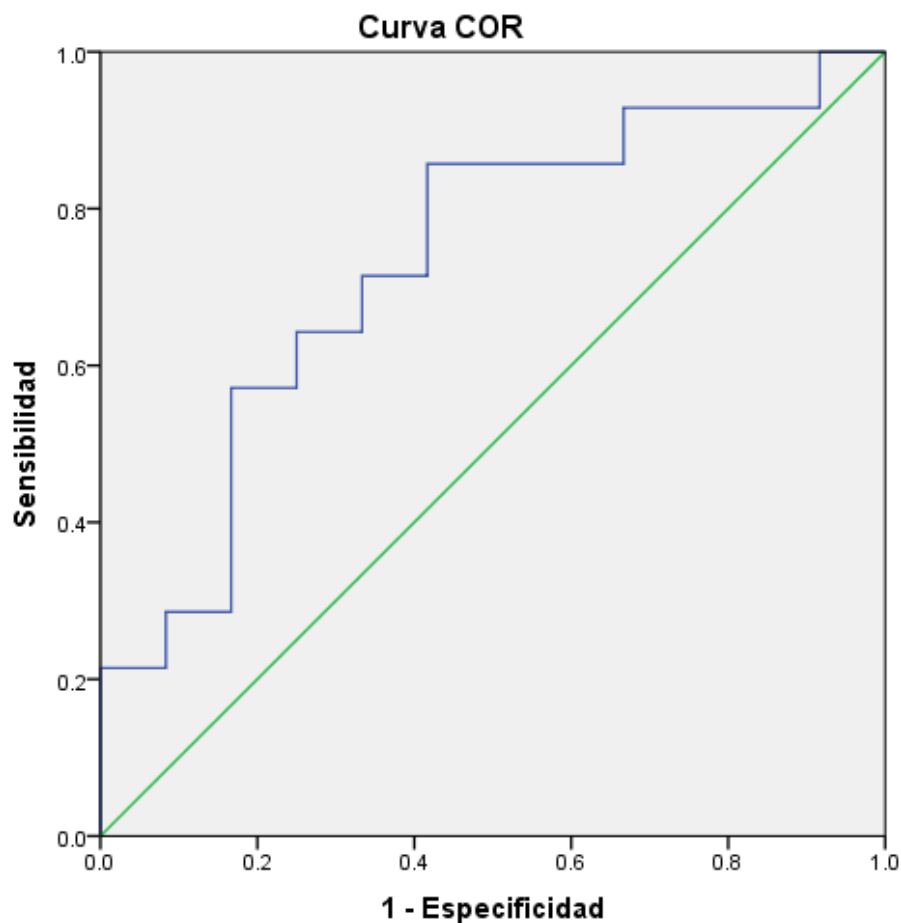
†Resultados presentados en media ± desviación estándar si los datos siguen una distribución normal o por mediana (rango) en el resto de casos.

**Tabla 4. Valores de Hsp72 ajustados por concentración de creatinina urinaria, basal y en las primeras 48 horas**

	Total	Sin LRA	Con LRA	P
Basal	0.3408, (0.0 – 33.47)	0.1332, (0.02 – 3.22)	0.5838, (0.0 – 33.47)	0.527
0 horas	0.6643, (0.01 – 37.19)	0.6545, (0.01 – 27.42)	0.7592, (0.01, 37-19)	0.347
6 horas	0.6936, (0.03 – 7.65)	0.2430, (0.03 – 4.31)	1.0318, (0.05 – 7.65)	0.046
12 horas	0.5340, (0.03 – 8.39)	0.2869, (0.03, 5.53)	1.9091, (0.06 – 8.39)	0.193
24 horas	1.1753, (0.02 – 9.78)	0.6275, (0.02 – 5.91)	1.4279, (0.02 – 9.78)	0.247
48 horas	0.6708, (0.01 – 155.47)	0.6064, (0.01 – 155.47)	1.4482, (0.01 – 3.77)	0.557

Las variables no siguen una distribución normal, por lo que la manera correcta de presentar esta información es con mediana, (rango); y se utiliza la prueba U de Mann-Whitney. Con esto resulta significativo la determinación de Hsp72 a las 6 horas.

Figura 2.



### VIII. Discusión

La frecuencia de lesión renal aguda en pacientes con cirrosis varía entre 19% y 49%<sup>39-40</sup> y en la población sometida a trasplante hepático la incidencia excede el 50% en algunas series<sup>12,41</sup>. Cerca del 15% de los pacientes requieren terapia de reemplazo renal transitoria (TRR) posterior a la realización del trasplante hepático<sup>10,42</sup>. La presencia de lesión renal aguda temprana, incluso si es transitoria posterior al trasplante hepático, ha sido asociada con pobre supervivencia a largo plazo, incremento en la frecuencia de rechazo agudo y complicaciones infecciosas; mayores estancias en la UTI, costos hospitalarios y mayores tasas de mortalidad independientemente de la función renal pre-trasplante<sup>43-45</sup>. Todo lo anterior demuestra el efecto perjudicial de la lesión renal aguda posterior al trasplante hepático.

En este estudio la lesión renal aguda basado en creatinina fue diagnosticada en una media de 24 horas post trasplante y se presentó en 14 pacientes (53.8%) lo cual es similar a lo reportado en la literatura. El 21.42% requirió terapia renal sustitutiva con hemodiálisis. En nuestra cohorte los pacientes que presentaron LRA tuvieron estancias en UTI más prolongadas [4.5 días (rango, 2 – 15)] en comparación con los que no desarrollaron LRA [2.5 días (rango, 1 – 7)] siendo estadísticamente significativo ( $P=0.046$ ). La mediana de días de ventilación mecánica invasiva (VMI) fue de 1 día (rango, 0 – 11), no habiendo significancia estadística al comparar ambos grupos ( $P=0.131$ ).

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de lesión renal aguda post trasplante se encuentra un puntaje alto de MELD. En un estudio donde los 2 componentes del MELD score fueron analizados individualmente, el INR pre-trasplante hepático se asoció con el desarrollo de lesión renal aguda post trasplante hepático <sup>46</sup>, lo que sugiere que la severidad de la enfermedad hepática es el determinante clave de la lesión renal aguda post trasplante hepático. Pacientes con cirrosis descompensada son más susceptibles a isquemia renal perioperatoria con el riesgo subsecuente de desarrollar lesión renal aguda post trasplante <sup>47</sup>; además comorbilidades como diabetes o hipertensión también están asociadas. Factores relacionados al donador como la edad avanzada, esteatosis, tiempo de isquemia fría y tibia prolongada, disfunción temprana del injerto y donación posterior a muerte circulatoria <sup>48-49</sup> y relacionados al procedimiento quirúrgico como hipotensión y sangrado son asociados con el desarrollo de LRA post trasplante. En nuestro estudio, el análisis multivariado mostró que la lesión renal aguda se asoció con el antecedente de encefalopatía hepática previo al trasplante hepático (RR 10.99,  $P=0.29$ ). Otros factores relacionados al receptor, donador y al procedimiento quirúrgico no fueron significativos.

En la última década, varios biomarcadores séricos y urinarios de lesión renal aguda han sido evaluados, aunque primariamente en el escenario pretrasplante <sup>50</sup>. Los biomarcadores de daño tubular han sido los más extensamente estudiados desde que ellos típicamente reflejan los cambios más tempranos de eventos relacionados a isquemia, ejemplos de estos son NGAL, KIM-1 y IL-18, los cuales tienen un papel en el diagnóstico diferencial de lesión renal aguda pretrasplante<sup>51-52</sup>.

Previamente se ha establecido que Hsp72 es un biomarcador sensible y temprano para la detección de lesión renal aguda. El estudio publicado por EMBO Mol Med, realizado en ratas sometidas a distintos tiempos de isquemia bilateral y hasta 120 horas de reperfusión demostró que los niveles de Hsp72 urinarios se incrementaban gradualmente respecto a la extensión de daño renal inducida por diferentes periodos de isquemia. Hsp72 incrementaba de manera significativa a las 3 horas y continuaba elevándose hasta 18 horas, seguido por restauración de los niveles posterior a 120 horas de reperfusión<sup>20</sup>. Otro estudio publicado por el mismo grupo de autores, pero en el escenario de pacientes críticamente enfermos, confirmó la elevación de Hsp72 desde 3 días previo y durante la lesión renal aguda, con una sensibilidad/especificidad del 100%/90% respectivamente. Este incremento temprano no fue visto con otros biomarcadores (Kim-1, IL-18 y NGAL)<sup>36</sup>.

En el escenario posterior a trasplante hepático los niveles de Hsp72 fueron significativamente mayores a las seis horas post trasplante en pacientes con LRA en comparación con pacientes sin LRA (P=0.046). Al realizar un análisis de curva ROC reveló que Hsp72 a las seis horas predice lesión renal aguda post-trasplante. El nivel de corte óptimo fue de 0.3134.



## **IX. Conclusiones**

Nuestras observaciones indican que Hsp72 urinario se eleva en pacientes que desarrollan lesión renal aguda horas antes de cumplir criterios para lesión renal aguda basados en creatinina sérica. Esto sugiere que Hsp72 pudiera ser un biomarcador útil para la detección temprana de lesión renal aguda.

## X. Bibliografía

1. Kershenobich D. [Liver fibrosis and cirrhosis: are they reversible?]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2004;69 Suppl 3:149-151.
2. Narro-Robles J, Gutiérrez-Avila JH, López-Cervantes M, Borges G, Rosovsky H. [Liver cirrhosis mortality in Mexico. I. Relevant epidemiological characteristics]. *Salud Pública de México.* 1992;34(4):378-387.
3. Narro-Robles J, Gutiérrez-Avila JH, López-Cervantes M, Borges G, Rosovsky H. [Liver cirrhosis mortality in Mexico. II. Excess mortality and pulque consumption]. *Salud Pública de México.* 1992;34(4):388-405.
4. Narro-Robles J, Gutiérrez-Avila JH. Correlación ecológica entre consumo de bebidas alcohólicas y mortalidad por cirrosis hepática en México. *Salud Pública de México.* 1997;39(3):217-220.
5. Umbro I, Tinti F, Scalera I, et al. Acute kidney injury and post-reperfusion syndrome in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2016;22(42):9314-9323.
6. Aguilar-Olivos et al. Historia Natural de la Cirrosis. en López Méndez et al. Conceptos de diagnóstico y tratamiento en hepatología y gastroenterología. México 2012. 1<sup>ra</sup> edición. pp45-49.
7. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 2002;35(5):1179-1185.
8. Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, et al. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. In: Vol 15. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2009:S1-S34.
9. Caragata R, Wyssusek KH, Kruger P. Acute kidney injury following liver transplantation: a systematic review of published predictive models. *Anaesth Intensive Care.* 2016;44(2):251-261.
10. Contreras G, Garces G, Quartin AA, et al. An epidemiologic study of early renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2002;13(1):228-233.
11. Fraley DS, Burr R, Bernardini J, Angus D, Kramer DJ, Johnson JP. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. 1998;54(2):518-524.

12. Hilmi IA, Damian D, Al-Khafaji A, et al. Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes. Hemmings HC, ed. *Br J Anaesth*. 2015;114(6):919-926.
13. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care*. 2016;20(1):299.
14. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):554-561.
15. Beben T, Rifkin DE. GFR Estimating Equations and Liver Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(5):337-342.
16. Orlando R, Floreani M, Padrini R, Palatini P. Evaluation of measured and calculated creatinine clearances as glomerular filtration markers in different stages of liver cirrhosis. *Clin Nephrol*. 1999;51(6):341-347.
17. Huen SC, Parikh CR. Molecular phenotyping of clinical AKI with novel urinary biomarkers. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;309(5):F406-F413.
18. Cholongitas E, Shusang V, Marelli L, et al. Review article: renal function assessment in cirrhosis - difficulties and alternative measurements. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(7):969-978.
19. Haase M, Kellum JA, Ronco C. Subclinical AKI--an emerging syndrome with important consequences. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(12):735-739.
20. Barrera-Chimal J, Pérez-Villalva R, Cortes-González C, et al. Hsp72 is an early and sensitive biomarker to detect acute kidney injury. *EMBO Mol Med*. 2011;3(1):5-20.
21. Csermely P, Söti C, Blatch GL. Chaperones as parts of cellular networks. *Adv Exp Med Biol*. 2007;594(Chapter 6):55-63.
22. Ortega-Trejo JA, Pérez-Villalva R, Barrera-Chimal J, et al. Heat shock protein 7 (Hsp72) specific induction and temporal stability in urine samples as a reliable biomarker of acute kidney injury (AKI). *Biomarkers*. 2015;20(6-7):453-459.
23. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(2):221-226.
24. de Geus HRH, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J*. 2012;5(2):102-108.

25. Barrera-Chimal J, Bobadilla NA. Are recently reported biomarkers helpful for early and accurate diagnosis of acute kidney injury? *Biomarkers*. 2012;17(5):385-393.
26. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(1):147-155.
27. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(10):2534-2543.
28. Aberg F, Lempinen M, Hollmén M, Nordin A, Mäkisalo H, Isoniemi H. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin associated with irreversibility of pre-liver transplant kidney dysfunction. *Clin Transplant*. 2014;28(8):869-876.
29. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005;365(9466):1231-1238.
30. Ramirez-Sandoval JC, Barrera-Chimal J, Simancas PE, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts graft loss after acute kidney injury in kidney transplant. *Biomarkers*. 2014;19(1):63-69.
31. Wu H, Craft ML, Wang P, et al. IL-18 contributes to renal damage after ischemia- reperfusion. 2008;19(12):2331-2341.
32. Ichimura T, Asseldonk EJPV, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest*. 2008;118(5):1657-1668.
33. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem*. 1998;273(7):4135-4142.
34. Coca SG, Parikh CR. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):481-490.
35. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 5 ed. New York: W. H Freeman and Company; 2017.
36. Morales-Buenrostro LE, Salas-Nolasco OI, Barrera-Chimal J, et al. Hsp72 is a novel biomarker to predict acute kidney injury in critically ill patients. Seguro AC, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e109407.
37. Chakraborty, S., Kaur, S., Tong, Z., Batra, S. K., & Guha, S. (2011). Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin: Structure, Function and Role in Human

Pathogenesis. In F. Veas (Ed.), *Acute Phase Proteins - Regulation and Functions of Acute Phase Proteins*. Rijeka: InTech.

38. Paige, N. M., & Nagami, G. T. (2009). The top 10 things nephrologists wish every primary care physician knew. *Mayo Clinic Proceedings*, 84(2), 180–186.
39. Angeli P, Rodríguez E, Piano S, et al. CANONIC Study Investigators of EASL-CLIF Consortium: Acute kidney injury and acute-on-chronic liver failure classifications in prognosis assessment of patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gut* 2015;64:1616-1662.
40. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59:474-481.
41. Angeli P, Bezinover D, Biaconfiore G, et al. Acute kidney injury in liver transplant candidate: a position paper on behalf of the Liver Intensive Care Group of Europe. *Minerva Anestesiol.* 2017;83:88-101.
42. Sanchez EQ, Gonwa TA, Levy MF, et al. Preoperative and perioperative predictors of the need for renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*.2004;78:1048-54.
43. Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation*. 2001;72:1113-22.
44. Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, Chin H, et al. Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2005;68:362-70.
45. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, et al. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant*.2006;6:2651-9.
46. Romano TG, Schmidbauer I, Silva FM et al. Role of MELD score and serum creatinine as prognostic factors for the development of acute kidney injury after liver transplantation. *Plos One*. 2013;8:e64089.
47. Durand F, Graupera I, Gines P et al. Pathogenesis of Hepatorenal Syndrome: Implications for Therapy. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:318-28.
48. Leithead JA, Rajoriya N, Gunson BK, et al. The evolving use of higher risk grafts is associated with an increased incidence of acute kidney injury after liver transplantation. *J Hepatol*. 2014;60:1180-6.

49. Saidi RF, Kenari SK. Liver ischemia/reperfusion injury: an overview. *J Invest Surg.* 2014;27:366-79, Wadei HM, Gonwa TA, Taner CB. Simultaneous Liver Kidney Transplant (SLK) Allocation Policy Change Proposal: Is It Really a Smart Move? *Am J Transplant.* 2016;16:2763-4.
50. Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrosis. *J Hepatol.* 2016;65:809-24.
51. Siew ED, Ware LB, Ikizler TA: Biological markers of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:810-820.
52. Belcher JM, García-Tsao G, Sanyal AJ, et al. TRIBE-AKI Consortium: Urinary biomarkers and progression of AKI in patients with cirrosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1857-1867.