

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Influencia pronóstica de la determinación precoz del aclaramiento del verde de indocianina en la evolución después del trasplante hepático

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Cristina Julia Lisbona Sáez

Directores

**Rafael Bañares Cañizares
Luis Enrique Olmedilla Arnal**

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**Influencia pronóstica de la determinación precoz del
aclaramiento del verde de indocianina en la evolución
después del trasplante hepático**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

CRISTINA JULIA LISBONA SÁEZ

DIRECTORES:

Dr. RAFAEL BAÑARES CAÑIZARES

Dr. LUIS ENRIQUE OLMEDILLA ARNAL

MADRID, 2017

DIRECTORES DE LA TESIS:

RAFAEL BAÑARES CAÑIZARES

- Doctor en Medicina
Universidad Complutense de Madrid
- Profesor titular del Departamento de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
- Jefe de Servicio de Aparato Digestivo
Hospital G. U. Gregorio Marañón de Madrid

LUIS ENRIQUE OLMEDILLA ARNAL

- Doctor en Medicina
Universidad Complutense de Madrid
- Médico adjunto del Servicio de Anestesiología y Reanimación
Hospital G. U. Gregorio Marañón de Madrid
- Jefe de sección del Programa de Ahorro de Sangre
Hospital G. U. Gregorio Marañón de Madrid

D. **RAFAEL BAÑARES CAÑIZARES**, doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid, profesor titular del Departamento de Medicina y Jefe de Servicio de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid y D. **LUIS ENRIQUE OLMEDILLA ARNAL**, doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Sección del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

CERTIFICAN: Que Dña. Cristina Julia Lisbona Sáez, ha realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento el presente trabajo titulado: **“Influencia pronóstica de la determinación precoz del aclaramiento del verde de indocianina en la evolución después del trasplante hepático”**, el cual consideramos que reúne las condiciones y la calidad científica deseadas para optar al grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste, expedimos el presente informe en Madrid a 6 de febrero de dos mil diecisiete.

Fdo. Rafael Bañares Cañizares

Fdo. Luis Olmedilla Arnal

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que, de un modo u otro, han contribuido a la realización de este trabajo y las que me han formado como persona y médico.

En primer lugar a mis directores de tesis. Al Dr. Luis Olmedilla Arnal, por haberme brindado la oportunidad de trabajar a su lado, ofreciéndome su apoyo incondicional desde el inicio de mi residencia y por transmitirme su incansable afán por la investigación y su enorme capacidad de trabajo. Sin su paciencia, ayuda y estímulo no hubiera podido realizar este estudio. Al Dr. Rafael Bañares Cañizares, por transmitirme su inagotable entusiasmo, dedicación y compromiso con el trasplante hepático y ofrecerme continuamente sus acertadas recomendaciones y consejos.

A los compañeros del equipo de Anestesiología en trasplante hepático, por toda su ayuda, colaboración y trabajo realizado, especialmente al Dr. José María Pérez Peña por sus orientaciones en la realización de este trabajo.

Al Dr. José Ángel López Baena, del Servicio de Cirugía General y Digestivo del Hospital G. U. Gregorio Marañón, por su colaboración y por su gran generosidad a la hora de recopilar gran parte de los datos sin los que este trabajo no hubiese sido posible.

A todos los compañeros de la Sección de Hepatología y la coordinación de trasplantes del Hospital G.U. Gregorio Marañón por su inestimable y

desinteresada colaboración.

Al personal del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, y concretamente al asesor de estadística el Dr. José María Bellón Cano por su apoyo en el diseño del estudio y su asesoramiento en el análisis estadístico.

A mis amigos y compañeros del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital G. U. Gregorio Marañón, por su constante estímulo y ayuda a mis proyectos.

A José, por su incondicional apoyo a mis trabajos y por facilitarme el valioso tiempo que he necesitado para desarrollar esta tesis.

A mis padres, por inculcarme las enseñanzas de esforzarme y trabajar para conseguir cualquier objetivo que me proponga y por su apoyo sin límites.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
INTRODUCCIÓN	9
EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	9
MORTALIDAD Y RETRASPLANTE PRECOCES	10
DETERMINACIÓN PRECOZ DE LA FUNCIÓN DEL INJERTO Y PREDICCIÓN DE MORTALIDAD	14
VERDE DE INDOCIANINA	16
VERDE DE INDOCIANINA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO	31
JUSTIFICACIÓN	41
HIPÓTESIS	43
OBJETIVOS	45
OBJETIVO PRINCIPAL:	45
OBJETIVOS SECUNDARIOS:	45
PACIENTES Y MÉTODOS.....	47
DISEÑO DEL ESTUDIO	47
SELECCIÓN DE SUJETOS.....	47
DETERMINACIÓN DEL ACLARAMIENTO DEL VERDE DE INDOCIANINA.....	49
DEFINICIÓN DE LA VARIABLE PRINCIPAL	50
VARIABLES INCLUIDAS EN EL ANÁLISIS	51
PROCEDIMIENTOS DEL TRASPLANTE.....	55
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	59

RESULTADOS.....	63
DISCUSIÓN.....	87
CONCLUSIONES.....	111
RESUMEN.....	113
SUMMARY.....	121
PUBLICACIÓN DERIVADA.....	129
ABREVIATURAS.....	131
REFERENCIAS.....	135

INTRODUCCIÓN

EL TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático (TH) es desde hace varios años la mejor opción terapéutica para pacientes con enfermedad hepática avanzada, ya que mejora su calidad de vida y es el único tratamiento que aumenta la supervivencia a largo plazo cuando se han agotado otras alternativas (1).

Pese a que España es uno de los países con mayor tasa de donación del mundo la discordancia entre el número de candidatos a TH y el de injertos disponibles se ha incrementado de manera sostenida (2). La escasez de donantes es el principal factor limitante (3), lo que ha llevado a la utilización de donantes con criterios extendidos y a emplear alternativas a los injertos convencionales de donante cadáver como el donante vivo, el trasplante split o dominó. La aceptación de donantes con criterios extendidos ha mostrado disminuir la mortalidad de los pacientes en la lista de espera pretrasplante (4-6), pero también conlleva un riesgo potencial de empeorar la supervivencia del injerto y del receptor (6). A pesar de ello los resultados de supervivencia tanto del injerto como del paciente han mejorado progresivamente a lo largo de los años (2). La mejoría de los resultados está relacionada con los avances obtenidos en la técnica, la adecuada selección de pacientes, los avances en el

diagnóstico y tratamiento de las complicaciones tras el TH y la mejoría del tratamiento inmunosupresor (7).

A pesar de la mejoría de estos resultados una proporción alta de estos pacientes va a presentar una disfunción del injerto, lo que conlleva una alta morbi-mortalidad. Cuando el fallo del injerto es irreversible el único tratamiento que puede salvar la vida de estos pacientes es el retrasplante. La mayor tasa de mortalidad y retrasplante tras un trasplante hepático humano se registra en el periodo postoperatorio precoz (2).

MORTALIDAD Y RETRASPLANTE PRECOCES

La evolución inicial del trasplante hepático es una cuestión fundamental que depende de las características del donante, el receptor, el procedimiento y la atención postoperatoria inmediata. La mortalidad al mes de un TH es consecuencia de la suma de esos factores, y no se ve afectada por otras complicaciones que aparecen a largo plazo en los pacientes trasplantados como son el rechazo, las infecciones oportunistas, la recidiva de la enfermedad primaria, las complicaciones cardiovasculares o los tumores de novo. De hecho este parámetro se emplea ampliamente como marcador de la evolución precoz tras el TH. Por ello, la mortalidad al mes se considera un indicador relevante de la calidad global de un programa de TH, de la efectividad del procedimiento quirúrgico y de la atención postoperatoria inmediata (8).

Las principales causas de mortalidad a los 30 días del trasplante hepático son la disfunción precoz del injerto, complicaciones vasculares

(trombosis de arteria hepática principalmente), sangrado abdominal postoperatorio y complicaciones propias de pacientes críticos postquirúrgicos (sepsis, insuficiencia renal, arritmias y parada cardiaca, tromboembolismo pulmonar, edema agudo de pulmón y accidentes cerebrovasculares entre otros) (9). Las cifras de mortalidad al mes varían según las series publicadas entre el 4 y el 30% (10, 11). Además hay que tener en cuenta a los pacientes retrasplantados en este periodo, cuya evolución en ausencia de un nuevo órgano aumentaría aún más estas cifras de mortalidad precoz.

El retrasplante constituye la única opción terapéutica para el fracaso irreversible de un injerto hepático y supone entre el 3 y el 24% del total de los TH (12, 13). Entre el 14 y el 23% de los TH primarios van a precisar un retrasplante (14, 15). Las mayores tasas de retrasplante se registran durante la primera semana (19%), el primer mes (20%) y el primer año (33%) tras el procedimiento. Las principales causas de retrasplante precoz (en el primer mes) son la trombosis de la arteria hepática y la disfunción primaria del injerto (16). La indicación de retrasplantar es controvertida, debido a la escasez de órganos disponibles y a que presenta peores resultados con mayor morbi-mortalidad.

La disfunción primaria del injerto (DPI) es una de las principales causas de mortalidad y retrasplante precoz. Se acepta que la DPI incluye los términos disfunción inicial del injerto y fallo primario del injerto, que serían dos fases secuenciales de la disfunción primaria, diferenciándose en el grado de disfunción, la cronología tras el TH y la necesidad de retrasplante urgente (17). Los criterios diagnósticos no se han establecido con claridad, por lo que no existe una definición universalmente establecida. Diferentes estudios utilizan

distintas variables, puntos de corte e intervalos para definirla (18-23). La mayoría de los trabajos basa la definición en la elevación de transaminasas y la presencia de coagulopatía con o sin alteración de la producción de bilis o aumento de bilirrubina y un inicio en los primeros días o semanas postoperatorios. La incidencia de disfunción primaria varía entre los diferentes estudios debido a los distintos criterios diagnósticos elegidos y presenta un rango entre el 5,2 y el 36,3% (24, 25). Las características del donante, del procedimiento de obtención del órgano, cirugía de implantación del injerto y estado del receptor afectan a la función inicial del injerto y se han descrito distintos factores de riesgo para la disfunción inicial relacionados con cada una de estas fases del trasplante. El factor de riesgo más relacionado con esta entidad es la lesión por isquemia-reperfusión (17). Algunos pacientes se recuperan de la disfunción primaria mientras que otros progresan a fallo irreversible del injerto con necrosis hepática, siendo la única opción terapéutica el retrasplante urgente. El tratamiento actual de la disfunción primaria se basa en medidas de soporte vital, aunque se investigan nuevas terapias que empleadas en fases iniciales permitan revertir la disfunción y disminuir la mortalidad y necesidad de retrasplante. Entre las terapias en estudio destacan la infusión de prostaglandinas (26), óxido nítrico (27), MARS (28), trombomodulina soluble humana (29), triyodotironina (30) y células madre (31).

La trombosis de arteria hepática es la complicación vascular post-trasplante más frecuente y grave con una incidencia global del 2,5 al 15% (32, 33). Se asocia a un aumento de morbilidad y fallo del injerto con una mortalidad superior al 50% y una tasa de retrasplante del 75% (32). Se consideran habitualmente dos categorías: precoz (en el primer mes post-trasplante) y

tardía (a partir del mes post-trasplante). La mayor incidencia tiene lugar en los diez primeros días post-trasplante (34). La etiología de la trombosis es un asunto de debate y en muchos casos no puede identificarse. Se considera que el factor de riesgo más importante es la técnica quirúrgica (35), pero también se han implicado otras causas no quirúrgicas como preservación del injerto, lesión por isquemia-reperfusión, alteraciones de la coagulación, factores inmunológicos, episodios de rechazo, edad del donante, duración de la cirugía o bajo peso del receptor entre otros (36, 37). La revascularización temprana (quirúrgica o endovascular) disminuye la necesidad de retrasplante (38, 39), pero precisa un diagnóstico precoz, antes de que la disfunción del injerto sea irreversible. El principal método de detección precoz es la ecografía doppler post-trasplante que muestra la presencia o ausencia de flujo en la arteria hepática, pero la confirmación definitiva se realiza por arteriografía selectiva, angiografía por tomografía computarizada (angio-TC), laparotomía exploradora o autopsia (36). Desafortunadamente la ecografía doppler no está disponible de forma rutinaria en todas las unidades de trasplante, limitándose su uso en ocasiones a los pacientes sintomáticos o de alto riesgo (40) y un screening a largo plazo no puede realizarse a todos los pacientes. Por ello hay que impulsar la detección precoz de esta complicación, para poder realizar una revascularización temprana exitosa que permita disminuir la mortalidad y la necesidad de retrasplante.

La detección temprana de los pacientes con disfunción hepática grave post-trasplante es fundamental para tratar y resolver las complicaciones precoces, fundamentalmente disfunción primaria del injerto, alteraciones vasculares y complicaciones quirúrgicas, o en caso de que estas medidas

fallen solicitar un nuevo órgano para retrasplantar antes de que el estado del paciente se deteriore demasiado.

DETERMINACIÓN PRECOZ DE LA FUNCIÓN DEL INJERTO Y PREDICCIÓN DE MORTALIDAD

Actualmente no se dispone de un modelo predictivo válido, consistente sólido y confiable que determine precozmente y con una buena capacidad pronóstica la evolución del injerto y la supervivencia del paciente tras un TH.

Se ha estudiado la capacidad de diferentes escalas de riesgo medidas antes y/o después del TH para predecir la supervivencia post-trasplante: Child-Pugh, Model for End-Stage Liver Disease (MELD), D-MELD (Donor-MELD: MELD preoperatorio por edad del donante), Donor Risk Index (DRI), Extended Criteria Donor Score (ECDS), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) y RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease) (41-43). La más estudiada ha sido la puntuación MELD, cuya capacidad para predecir la mortalidad de los pacientes en lista de espera para el trasplante ha sido ampliamente validada (44) pero con resultados contradictorios respecto a su capacidad para determinar la supervivencia post-trasplante. Algunas publicaciones sugieren que la puntuación MELD calculada pre o post-trasplante (45, 46) puede predecir la supervivencia tras la intervención. Sin embargo otros autores no han encontrado correlación entre el MELD y la supervivencia a corto (47, 48) o largo plazo tras el TH (49, 50). Además la puntuación MELD preoperatoria sólo muestra el estado del receptor

antes del trasplante y no tiene en cuenta las características del donante, la preservación del órgano, el procedimiento quirúrgico ni puede indicar la función del nuevo injerto. En los estudios que sí encontraron una relación entre el MELD postoperatorio y la evolución post-trasplante el mejor valor pronóstico se obtenía con el MELD calculado al menos una semana tras el TH, lo que impediría identificar a tiempo muchos pacientes con complicaciones tratables. Los modelos pronósticos basados en características del donante (D-MELD, DRI y ECD) tampoco son capaces de predecir resultados precoces con suficiente sensibilidad y especificidad (43). Por todo ello se requieren otros parámetros que puedan predecir de forma precoz y fiable la supervivencia del injerto y del paciente.

La monitorización de la función hepática mediante la observación clínica o pruebas de laboratorio habituales requiere tiempo y es incapaz de detectar cambios agudos en la función inicial postoperatoria. Además es difícil estudiar la función inicial del injerto basándose en un único método o parámetro (51). Por ello se han descrito diferentes sistemas de puntuación basados en la combinación de medidas de laboratorio convencionales, examen clínico y/o datos del donante (52-54). Los parámetros bioquímicos para diagnosticar la disfunción inicial del injerto (INR, bilirrubina y transaminasas) han mostrado su utilidad como predictores sólo medidos varios días tras el trasplante (20, 55, 56), lo que puede retrasar la toma de medidas terapéuticas adecuadas. Además la relación entre estos criterios y la disfunción inicial del injerto y la supervivencia precoz es pobre o inexistente en algunos estudios (51).

La mayoría de parámetros de laboratorio empleados para evaluar la función hepática son test estáticos para valorar la integridad hepatocelular

(transaminasas), función excretora y colestasis (bilirrubina, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa) o capacidad de síntesis hepática (albúmina y coagulación). El problema de estas pruebas es que son poco específicas y pueden variar por el uso de fármacos y por alteraciones extra-hepáticas. Otra limitación es que sólo proporcionan un valor aislado y no permiten comprobar cambios rápidos en casos de disfunción hepática aguda, lo que es especialmente necesario en pacientes críticos sometidos a trasplante hepático (57). Por otro lado están las pruebas dinámicas, basadas en la capacidad hepática de metabolizar o eliminar sustancias, que permiten cuantificar el estado funcional hepático en el momento exacto de la prueba y en intervalos de tiempo relativamente cortos. Han mostrado ser más sensibles para detectar disfunción hepática y presentan un mejor valor pronóstico en pacientes críticos. De todas las pruebas dinámicas, el aclaramiento del verde de indocianina (ICG, indocyanine green) es una de las más empleadas para monitorizar la función hepática en cirugía hepática y también se ha aplicado en pacientes críticos (57-61).

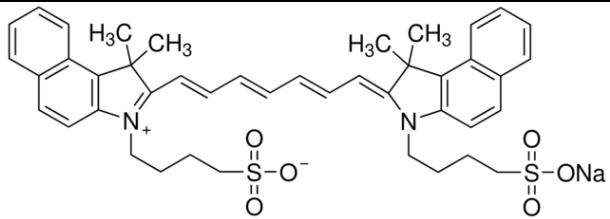
VERDE DE INDOCIANINA

El verde de indocianina (ICG) es un colorante hidrosoluble, fluorescente y con capacidad para absorber luz. Se desarrolló durante la segunda guerra mundial por Eastman Kodak como colorante fotográfico sensible a infrarrojos. En 1956 se usó por primera vez por Fox y Brooker para calcular el volumen de sangre circulante en la Clínica Mayo (62). En 1959 la Administración de

Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA: *Food and Drug Administration*) aprobó su uso para estudios de dilución de colorante y para el diagnóstico de la función hepática y, en 1975, para la realización de angiografías oftálmicas. En septiembre de 2007 el ICG se integró como medicamento en España.

Fórmula química

La molécula tiene un peso molecular de 774,97 daltons y contiene una proporción de yoduro de sodio inferior al 5%. Se trata de una sal monosódica cuya fórmula química está reflejada en la figura 1.

FIGURA 1	
Fórmula química del verde de indocianina	
	<p>C₄₃H₄₇N₂NaO₆S₂</p> <p>Sal monosódica 2-[7-[1,1-dimetil-3-(4-sulfobutil)benz[e]indolin-2-iliden]hepta- 1,3,5-trienil]-1,1-dimetil-1H-benz[e]indolio-3-(butil-4-sulfonato)</p>

Indicaciones

El verde de indocianina se ha utilizado para medir el gasto cardiaco, calcular el volumen sanguíneo circulante y valorar la función hepática. También está siendo cada vez más utilizado para realizar angiografías oftálmicas e identificar vasos en neurocirugía y cirugía oncológica (63). De hecho su uso en el campo de la cirugía hepato-biliar como colorante fluorescente también continúa extendiéndose (64, 65). Las principales indicaciones establecidas por la casa comercial para la utilización del ICG se exponen en la tabla 1.

TABLA 1**Indicaciones del ICG establecidas por la casa comercial****Diagnósticos del sistema cardiovascular y de la microcirculación**

- Medición de tiempos circulatorios
- Medición del gasto cardíaco y volumen sistólico
- Medición de volúmenes ventriculares tele-sistólicos y tele-diastólicos
- Medición del volumen sanguíneo intratorácico
- Medición del volumen de sangre circulante
- Medición de volúmenes parciales (ej. Volumen sanguíneo pulmonar)
- Medición de la perfusión orgánica
- Medición de cortocircuitos o shunts intra y extracardiacos
- Medición de insuficiencias valvulares intracardiacas

Diagnóstico de la función hepática

- Medición de la función excretora del hígado
- Determinación de otras funciones hepáticas

En perfusión periférica

- Medición de la perfusión de la retina

Contraindicaciones

Las principales contraindicaciones establecidas por la casa comercial son:

- Neonatos y prematuros con hiperbilirrubinemia que puedan ser sometidos a exanguino-transfusión debido a que el ICG desplaza a las sales biliares de sus proteínas transportadoras.
- Pacientes con alergia al yodo debido a su contenido en yoduro.
- Se recomienda evitar en pacientes con patología tiroidea.

Efectos secundarios

La administración de ICG suele ser bien tolerada. Se ha comunicado una incidencia de efectos secundarios baja, en torno a 1 de cada 42.000 administraciones (66). Los escasos efectos secundarios descritos son principalmente leves y transitorios como cefalea, náuseas, exantema, urticaria, prurito o diarrea. Las reacciones graves con broncoespasmo, hipotensión o shock anafiláctico son muy poco frecuentes (66, 67).

No hay suficientes datos para determinar su teratogenicidad ni su fetotoxicidad, aunque experimentos aislados no han evidenciado actividad teratogénica incluso habiendo administrado dosis elevadas de ICG.

El contenido de sodio de la molécula puede interferir con las pruebas de función tiroidea realizadas poco tiempo antes o después de la administración del ICG. Los estudios de captación de yodo radioactivo deben retrasarse al menos una semana tras la administración de ICG.

Modo de administración y dosificación

La vía de administración es la intravenosa. La inyección se hace en bolo pudiéndose utilizar un acceso periférico o central. La disolución puede hacerse con solventes no iónicos como agua destilada o glucosado 5%, pero no debe realizarse con las soluciones salinas habituales porque puede precipitar el colorante. Una vez realizada la disolución del colorante debe utilizarse en un plazo inferior a 24 horas ya que mediciones posteriores no resultarían fiables.

La dosificación recomendada para la determinación de la función hepática es de 0,25 - 0,5 mg/kg (60).

La dosis total diaria recomendada no debe exceder los 5 mg por kg de peso y día, lo que implica que no se pueden realizar más de 10 determinaciones por día.

Farmacocinética y farmacodinamia del ICG

Tras su administración intravenosa se une completamente y en un par de segundos a proteínas plasmáticas (albúmina, α 1-lipoproteínas y β -lipoproteínas) y su volumen de distribución es aproximadamente igual al volumen plasmático (68). Es extraído del plasma casi en exclusiva por los hepatocitos mediante el transportador OATP1B3 (Organic Anion Transporting Polypeptide), un transportador basolateral por gradiente de concentración, y en menor medida por el NTCP (Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide) que requiere ATP (adenosina trifosfato) (69). Tras la captación se elimina de forma inalterada sin metabolizarse por vía biliar. La excreción desde el hepatocito es mediada por el transportador canalicular dependiente de ATP MRP3 (Multidrug Resistance-Associated Protein) (70). El ICG puede detectarse en bilis a partir de los 15 minutos tras la inyección, registrándose la máxima concentración entre 30 y 90 minutos después, dependiendo de la cantidad inyectada. No se absorbe por el intestino, por lo que no presenta recirculación enterohepática (71).

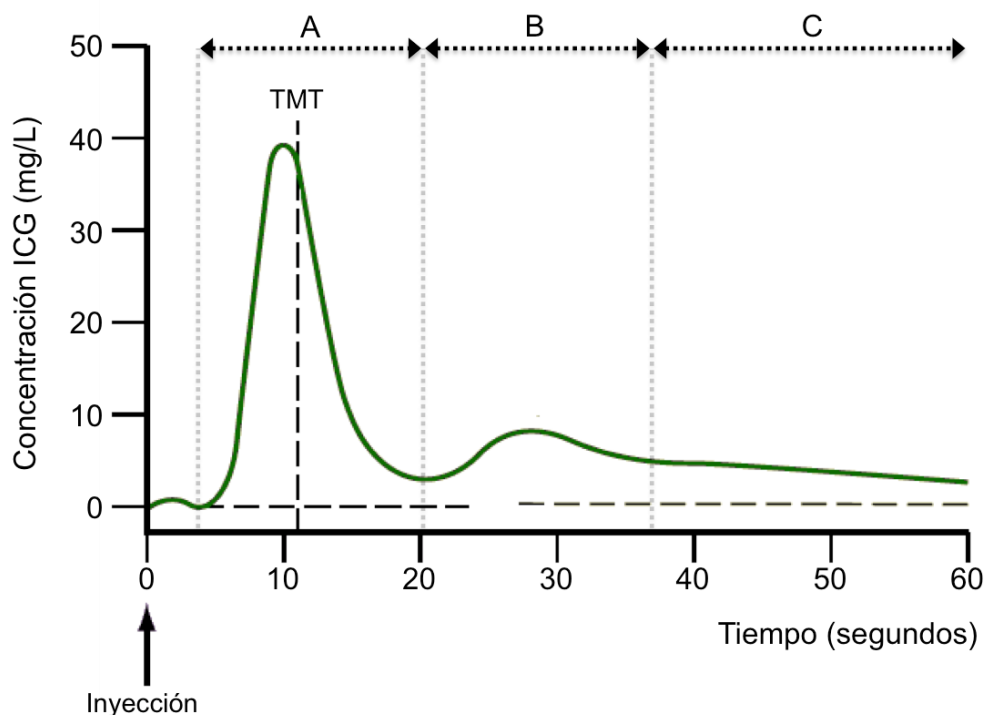
Monitorización de la función hepática con ICG

Tras un bolo intravenoso de ICG se obtiene una curva de concentración (curva indicadora de dilución, figura 2) con un pico inicial, un segundo pico menor de recirculación y una tercera fase de eliminación. El tiempo medio de

tránsito es el promedio de tiempo que tarda el colorante en repartirse por el sistema circulatorio. El primer pico de concentración puede emplearse para calcular el gasto cardiaco por dilución de colorante (72). El segundo pico representa la fase de distribución por el cuerpo y permite calcular el volumen sanguíneo circulante (73). La tercera fase es la eliminación hepática que dura entre 10 y 20 minutos y sigue una función exponencial negativa. Esta tercera fase es la que se utiliza para evaluar la función hepática.

FIGURA 2

Curva indicadora de dilución del colorante



ICG: verde de indocianina, TMT: tiempo medio de tránsito, A: Pico inicial, B: segundo pico (recirculación), C: fase de eliminación hepática.

La eliminación de ICG puede expresarse mediante diferentes variables (tabla 2).

TABLA 2				
Variables para calcular la eliminación de ICG				
Variable	Descripción	Cálculo	Valores normales	Unidad
ICG-PDR o -K	Tasa de desaparición plasmática de ICG	Cálculo de $-k$ en la curva: $C_{ICG}(t) = C_0 \times e^{-k \cdot t}$	18-25	%/min
ICG-R15	Porcentaje de retención plasmática a los 15 minutos	$R15 = (C_{ICG \ t15} / C_{ICG \ t0}) \times 100$	0-10	%
Cl_{ICG}	Aclaramiento de ICG	$Cl_{ICG} = PDR \times V_D$	500-700	ml/min
$T1/2_{ICG}$	Vida media de ICG	$T1/2_{ICG} = (\ln 2 \times V_D) / Cl_{ICG}$	3-5	min

e= número de Euler (aproximadamente 2,718); t= tiempo (min); $C_{ICG}(t)$ = concentración de ICG en un tiempo dado; V_D =Volumen de distribución de ICG.

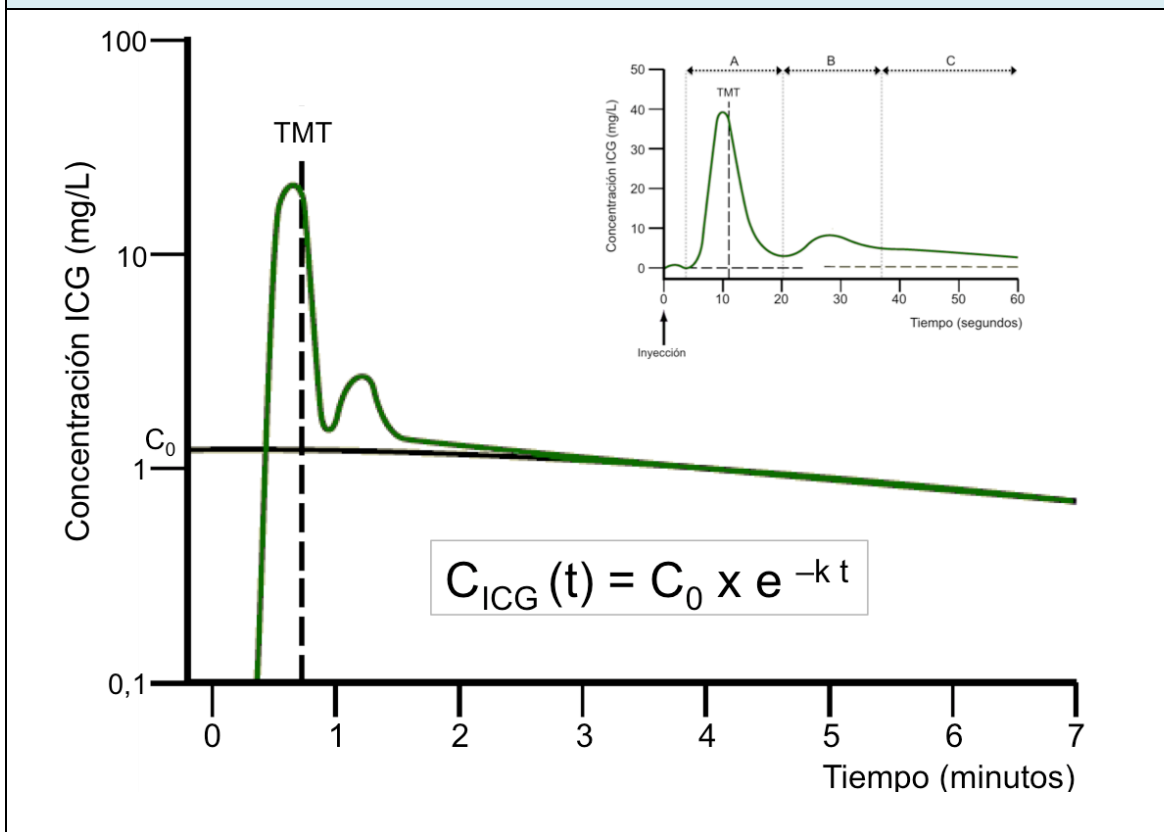
Para calcular tanto el aclaramiento como la vida media del ICG se requiere conocer una concentración plasmática absoluta y el volumen de distribución de ICG, sin embargo el cálculo de la tasa de desaparición plasmática (PDR) y del porcentaje de retención plasmática a los 15 minutos (R15) se basa en cambios de concentración relativa. El PDR ha mostrado reflejar con precisión el aclaramiento del ICG (74, 75). Tanto el R15 como el PDR son los parámetros más empleados para expresar la eliminación del ICG ya que su cálculo es más sencillo pudiendo medirse de forma transcutánea.

El PDR es el porcentaje de ICG eliminado del plasma por minuto tras un bolo intravenoso del colorante. Por transformación logarítmica de la curva de dilución, la caída de concentración plasmática de ICG se representa como una línea con pendiente negativa (figura 3) y decrecimiento biexponencial que sigue una cinética lineal hasta dosis administradas de 1 mg/kg (76). A partir del tiempo medio de tránsito (en torno a 32 segundos tras la administración

intravenosa del ICG) se calcula el tiempo 0 y la concentración de ICG en ese momento se extrapola hacia atrás y se normaliza a 100% (C_0). La pendiente de la curva es el ICG-PDR (o valor k) que indica la velocidad con que el ICG desaparece del plasma por unidad del tiempo. Se calcula a partir de la siguiente función: $C_{ICG}(t) = C_0 \times e^{-k t}$, donde $C_{ICG}(t)$ es la concentración de ICG en un tiempo dado, C_0 es la concentración inicial de ICG y $e^{-k t}$ es una función matemática que indica la caída exponencial de la concentración de ICG.

FIGURA 3

Cálculo del ICG-PDR



Curva de concentración de ICG tras la transformación logarítmica. La pendiente de la línea descendente indica el PDR.

ICG, verde de indocianina; $C_{ICG}(t)$, concentración de ICG en un tiempo dado;

C_0 , concentración en el tiempo 0; e, número de Euler (aproximadamente 2,718);

TMT, tiempo medio de tránsito.

Los valores normales de PDR se describieron en 1964 sobre individuos sanos con una media de 23,5%/min y un rango desde 18,7 a 30,1 %/min (77). Trabajos más recientes confirman estos valores, ya que describen que un PDR menor de 18%/min se asocia a insuficiencia hepática (78). Un estudio más reciente sobre pacientes sanos anestesiados para cirugía no hepática recomienda revisar los valores clásicamente aceptados, ya que aunque el valor medio era similar (23,1%/min) el rango encontrado fue mucho más amplio (9,7-43,3 %/min) (79). Las conclusiones de este estudio han sido cuestionadas, ya que la medida del PDR se tomó tras la inducción anestésica, por lo que probablemente esos valores reflejaban los cambios en el flujo hepático producidos por los cambios hemodinámicos secundarios a la inducción anestésica y además no se comprobó que la función hepática de dichos pacientes fuese normal (80).

Sistemas de medida del ICG-PDR

El PDR puede calcularse por métodos invasivos o no invasivos.

-Invasivos: El primer método descrito y considerado el patrón oro (81) se basa en la extracción de muestras sanguíneas seriadas a intervalos regulares tras la administración intravenosa del colorante y el análisis posterior en laboratorio mediante espectrofotometría. Otro método invasivo descrito consiste en introducir un catéter de fibra óptica en la arteria femoral (COLD-System Z₀₂₁., Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Alemania) que permite la medición in vivo del PDR por espectrofotometría y ha demostrado tener muy buena correlación con las determinaciones plasmáticas (82). Estos métodos invasivos ha quedado relegado en la actualidad a modelos experimentales.

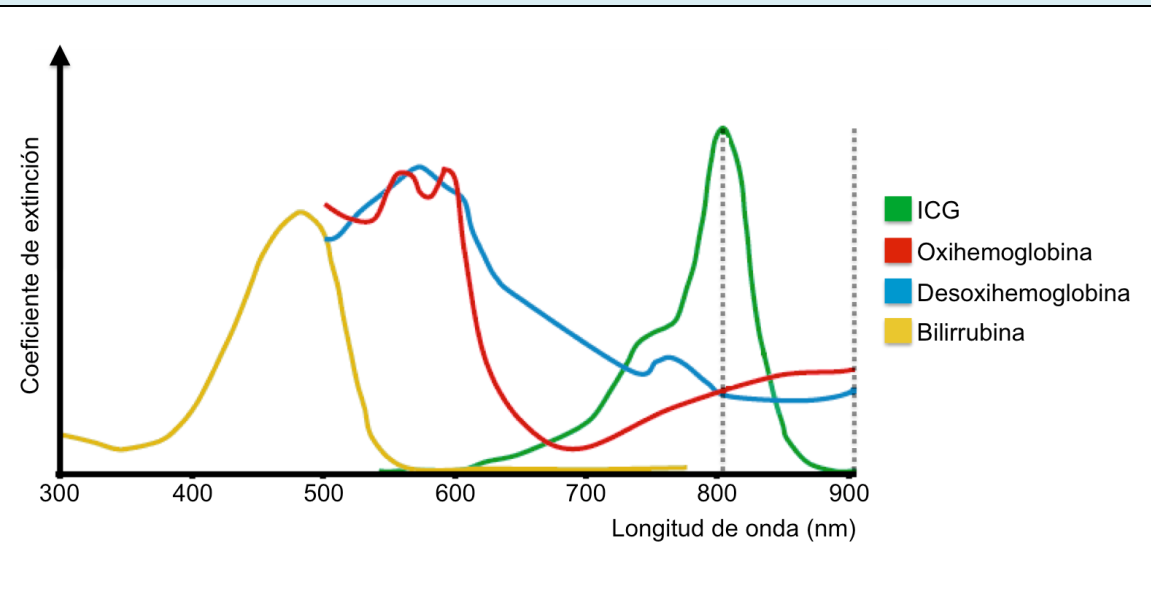
-No invasivos: Actualmente la medida del PDR se puede obtener de forma transcutánea. Hay dos sistemas comerciales disponibles con esta tecnología: el analizador DDG201 (Nihon-Khoden, Tokio, Japón) y la tecnología LiMON (Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Alemania; actualmente Pulsion es parte del grupo Maquet Getinge) que es la que se ha utilizado en este trabajo. Varios estudios han demostrado una excelente correlación con los métodos invasivos en los diferentes escenarios clínicos en los que se emplea el aclaramiento de ICG: pacientes críticos ([83](#)), pacientes de trasplante hepático ([74](#), [84](#), [85](#)) y pacientes de cirugía hepática ([86](#)). Este método permite obtener información sobre la función hepática a pie de cama del paciente en sólo 6-8 minutos y no requiere muestras de sangre. Se basa en la espectrofotometría de pulso.

La espectrofotometría se basa en la ley de Beer-Lambert que indica que hay una relación entre la intensidad con que la luz se transmite a través de una solución y la concentración del soluto. Si podemos medir la absorción de un haz de luz con una longitud de onda específica podemos calcular la concentración de la sustancia. En el caso del ICG, tras la inyección del colorante se detectan los cambios relativos de absorción de la luz por parte del ICG arterial a dos longitudes de onda cercanas a los infrarrojos: 805 nm (pico de máxima absorción de ICG) y a 905 nm (no hay absorción de ICG). El máximo de absorción coincide con el punto isobéptico de la hemoglobina, lo que permite que la determinación de ICG por espectrofotometría sea independiente de la saturación de oxígeno (figura 4). La bilirrubina presenta un pico de absorción a 470 nm y su absorción a las longitudes de onda utilizadas para medir el ICG es muy baja lo que hace la medida del PDR por este sistema

también sea independiente de la concentración plasmática de bilirrubina (87).

FIGURA 4

Espectro de absorción de ICG, hemoglobina y bilirrubina.



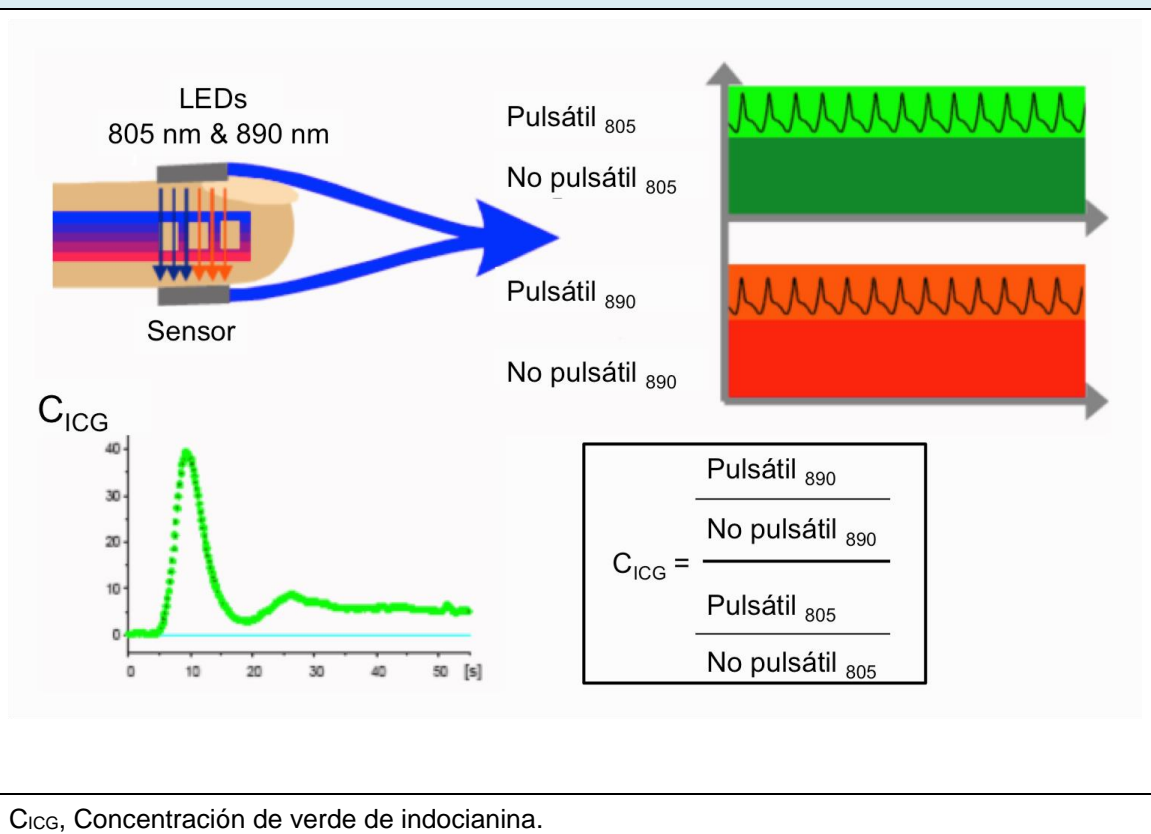
El espectrofotómetro de pulso mide la concentración relativa de ICG a 805 nm (pico de absorción) y a 905 nm (no hay absorción). ICG, verde de indocianina.

El sistema de medición transcutáneo del PDR utiliza un sensor digital similar a un pulsioxímetro conectado a un monitor mediante una sonda óptica. El sensor óptico tiene diodos de emisión de luz (LEDs) que emiten las dos longitudes de onda de 805 y 890 nm (próxima a la de los rayos infrarrojos). La luz transmitida por los LEDs a través del tejido es captada por los fotodetectores situados al otro lado. La sangre pulsátil y el resto de los tejidos y sangre no pulsátil que atraviesan los haces de luz modifican las densidades ópticas de las longitudes de onda emitidas (cociente entre la intensidad del haz de luz incidente y la intensidad del haz de luz transmitida). Se determina la proporción entre las variaciones causadas por la sangre pulsátil arterial (AC) y la luz transmitida no pulsátil de los tejidos, sangre venosa y capilar (DC) en

cada una de las longitudes de onda seleccionadas (805 y 890 nm) que muestra la proporción entre la concentración de ICG arterial y la concentración arterial de hemoglobina. Con las proporciones obtenidas en cada longitud de onda [AC:DC (805) y AC:DC (905)], y dado que la concentración de hemoglobina es constante, se puede determinar la concentración relativa de ICG que persiste en el plasma y al monitorizar de forma continua obtener una curva de densitograma del colorante (88). El densitograma obtenido por espectrofotometría es similar a la curva de concentración de colorante y permite calcular el PDR y R15 (figura 5).

FIGURA 5

Funcionamiento del densitómetro pulsátil

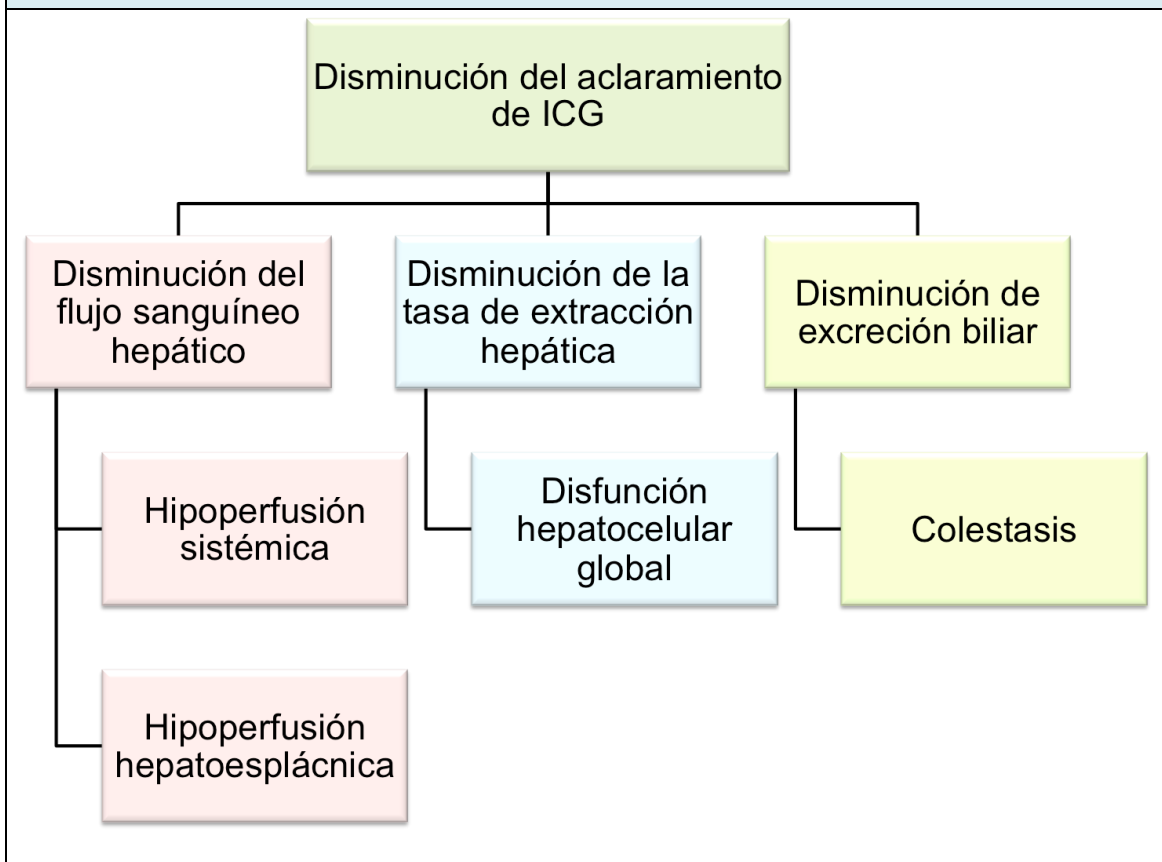


Determinantes de la eliminación de ICG

El aclaramiento hepático de ICG es el producto de la tasa de extracción hepática y del flujo sanguíneo hepático (89). Como la tasa de extracción hepática de ICG es tan alta el aclaramiento de ICG en condiciones normales es muy dependiente del flujo hepático (70). Dado que el ICG se excreta en bilis, las situaciones que alteren la eliminación biliar van a modificar el aclaramiento del ICG. Por tanto, el aclaramiento de ICG depende de la integridad de la función hepatocelular, del flujo sanguíneo hepático y del sistema de excreción biliar (figura 6).

FIGURA 6

Factores que disminuyen la eliminación de ICG.



La disminución del flujo sanguíneo hepático puede ser localizada a nivel hepatoesplácnico o estar causada por una hipoperfusión sistémica. La hipoperfusión local, como en los casos de trombosis de la arteria hepática o hipertensión intra-abdominal, ha mostrado disminuir el aclaramiento de ICG (90-93). Los cambios hemodinámicos sistémicos, como la disminución del gasto cardiaco, cuando alteran la perfusión hepatoesplácnica modifican la eliminación de ICG (94, 95). Los fármacos y técnicas anestésicas no alteran el aclaramiento de ICG de forma directa, pero sí pueden modificarlo indirectamente al producir cambios hemodinámicos. Los hipnóticos reducen el aclaramiento de ICG por disminución del flujo sanguíneo hepático (96-98), aunque el propofol parece que lo reduce en menor medida que los halogenados (99). El opioide remifentanilo en perfusión continua ha mostrado disminuir el PDR, coincidiendo con una disminución del gasto cardiaco y la tensión arterial media (100). La anestesia epidural torácica también ha mostrado disminuir el flujo sanguíneo hepático (99). Los factores locales o sistémicos que aumenten la perfusión hepatoesplácnica pueden aumentar el valor del PDR debido a la alta extracción hepática (74). El tratamiento con prostaglandina E1 ha mostrado aumentar el flujo sanguíneo hepático y mejorar el aclaramiento de ICG (101). En pacientes sépticos se ha comprobado un aumento del PDR con la administración de levosimendan, sin embargo no con la administración de dobutamina (102, 103).

Aunque el ICG no sufra biotransformación hepática es captado y excretado por los hepatocitos, por lo que una disminución en la capacidad hepática de extraer ICG de la sangre (aclaramiento intrínseco) reduce su eliminación. Esto ocurre en los casos de disfunción hepatocelular global. El

ICG se utiliza para valorar y monitorizar la función hepática en pacientes con insuficiencia hepática crónica y pacientes críticos (81). En pacientes cirróticos el aclaramiento de ICG es significativamente menor que en los pacientes sanos, especialmente por una disminución de la captación hepática (104). Además el PDR es proporcional al volumen del parénquima celular hepático evaluado por tomografía computarizada (TC) (105). En pacientes hepatópatas que se van a someter a resección hepática, el aclaramiento de ICG ha mostrado ser un buen estimador de la reserva funcional hepática (106-108) y del volumen hepático remanente (109).

En los casos de obstrucción biliar también se ha visto una disminución del aclaramiento de ICG, lo que puede apreciarse con mayor intensidad y más precozmente que el aumento de bilirrubina y gamma glutamil transpeptidasa (GGT). Además en pacientes con ictericia obstructiva los valores de ICG se normalizan tras el tratamiento endoscópico de la obstrucción (110, 111). Por otro lado en los casos de hiperbilirrubinemia, debido a que la bilirrubina y el ICG utilizan los mismos transportadores en los hepatocitos, la bilirrubina actúa como un inhibidor competitivo. Los valores de aclaramiento de ICG deben interpretarse con precaución en pacientes con hiperbilirrubinemia (61).

Limitaciones de la lectura del ICG-PDR por espectrofotometría de pulso

El sistema transcutáneo de medida del PDR utiliza un sensor digital que funciona de forma similar a un pulsioxímetro y al igual que éste precisa una buena onda de pulso para realizar la medida correcta. No se conseguirá obtener una medida válida con los movimientos del sensor o si la perfusión

periférica es deficiente como en estados de shock o durante la administración de vasoconstrictores a dosis altas.

Otros factores que pueden artefactar la lectura son la administración de azul de metileno o la presencia de metahemoglobina o carboxihemoglobina. La infusión intensiva de fluidos mostraría una disminución de la concentración plasmática de ICG, pero debida a hemodilución y no atribuible a cambios en la perfusión hepática o la función hepatocelular.

El verde de indocianina al ser inyectado altera la determinación de otros parámetros que se miden por espectrofotometría, como la saturación venosa central o mixta medida con catéteres intravasculares o la saturación periférica de oxígeno con pulsioxímetros. Esta interferencia dura poco tiempo (segundos/minutos) y el máximo coincide con el pico de concentración de ICG en sangre.

VERDE DE INDOCIANINA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

El TH es uno de los principales campos de uso del aclaramiento del verde de indocianina. Se han empleado tanto métodos invasivos como no invasivos para su medición y diversos estudios corroboran la buena correlación de la medida no invasiva con las medidas invasivas, bien por analíticas seriadas o por sonda intra-arterial de fibra óptica, tanto en el periodo intraoperatorio como en el postoperatorio del TH ([84](#), [85](#), [112](#)).

La utilidad del aclaramiento de ICG para monitorizar la función hepática se ha estudiado en distintas fases del proceso de trasplante, desde la

evaluación del donante, de los potenciales receptores en lista de espera de trasplante, en el intraoperatorio del implante y en el periodo post-trasplante.

Verde de indocianina en la evaluación del donante

La evaluación de la función hepática en el donante es compleja. Algunos estudios sugieren que la medición del aclaramiento de ICG en los donantes puede predecir la supervivencia del injerto, se correlaciona con la función hepática post-trasplante y con la incidencia de disfunción primaria (113-115). Se han publicado diferentes puntos de corte para predecir la viabilidad del injerto: un PDR < 15%/min se asocia a una mayor tasa de disfunción primaria del injerto (113), un PDR <19.3%/min se relaciona con una reducción de la supervivencia a los 7 días post-trasplante (115), pero aún no existe un valor de PDR universalmente establecido ni aceptado como adecuado para decidir si trasplantar o desechar un órgano. Por otro lado, también hay estudios en donantes que no han podido encontrar una relación entre el aclaramiento de ICG en el donante y la función hepática post-trasplante (116).

El aclaramiento de ICG también se ha utilizado para valorar la regeneración hepática en donantes vivos. En estos pacientes se ha descrito que la mejoría de los valores de aclaramiento de ICG es más lenta que la recuperación morfológica del tamaño hepático preoperatorio. Además los test de eliminación de ICG en los donantes vivos a los 90 días post-trasplante aún no habían recuperado los valores basales preoperatorios, indicando una recuperación de la función hepática más lenta de lo que muestran otras pruebas de laboratorio clásicas (117, 118).

Verde de indocianina en pacientes en lista de espera pretrasplante

Varios estudios han mostrado que la capacidad del aclaramiento de ICG de predecir la mortalidad de los pacientes en lista pretrasplante (119-122) es igual o superior a otros índices pronósticos clásicos como MELD, MELD-Na y Child-Pugh. Además en el amplio estudio de Ecochard et al (122) con 560 pacientes en lista pretrasplante el valor de ICG-R15 era el único parámetro con capacidad de predecir la mortalidad post-trasplante comparado con las puntuaciones MELD y Child-Pugh. También comparado con otros test dinámicos de función hepática (test del aliento de aminopiridina, capacidad de eliminación de galactosa, aclaramiento de sorbitol y metabolismo de lidocaína) el aclaramiento de ICG ha mostrado ser superior a éstos como predictor de la supervivencia de pacientes cirróticos (119) o en lista pretrasplante (122). Sin embargo otros estudios o bien no muestran un valor predictivo de mortalidad en pacientes en lista pretrasplante o los resultados encontrados son más limitados que otras pruebas de función hepática estudiadas (123, 124).

Se ha propuesto que la combinación del aclaramiento de ICG con MELD (MELD-ICG), al añadir la valoración del flujo sanguíneo hepático y función hepatocelular a los parámetros que componen dicha puntuación (INR, creatinina plasmática y bilirrubina total) podría mejorar la predicción de la supervivencia comparado con la escala MELD aislada (119). En este estudio se observó que la nueva puntuación MELD-ICG mejora la precisión pronóstica (supervivencia) respecto a MELD y MELD-Na en el subgrupo de pacientes con cirrosis intermedia-avanzada (con puntuación MELD entre 20 y 30). Sin embargo esta puntuación MELD-ICG aún requiere validación y no está extendida en la práctica clínica.

Verde de indocianina en el intraoperatorio del trasplante hepático

La evolución del aclaramiento de ICG en las distintas fases de la cirugía del trasplante hepático sigue un patrón típico (figura 7) (74, 125, 126):

-Basal y fase pre-anhepática: Los pacientes con enfermedad hepática terminal presentan valores patológicamente bajos de aclaramiento de ICG.

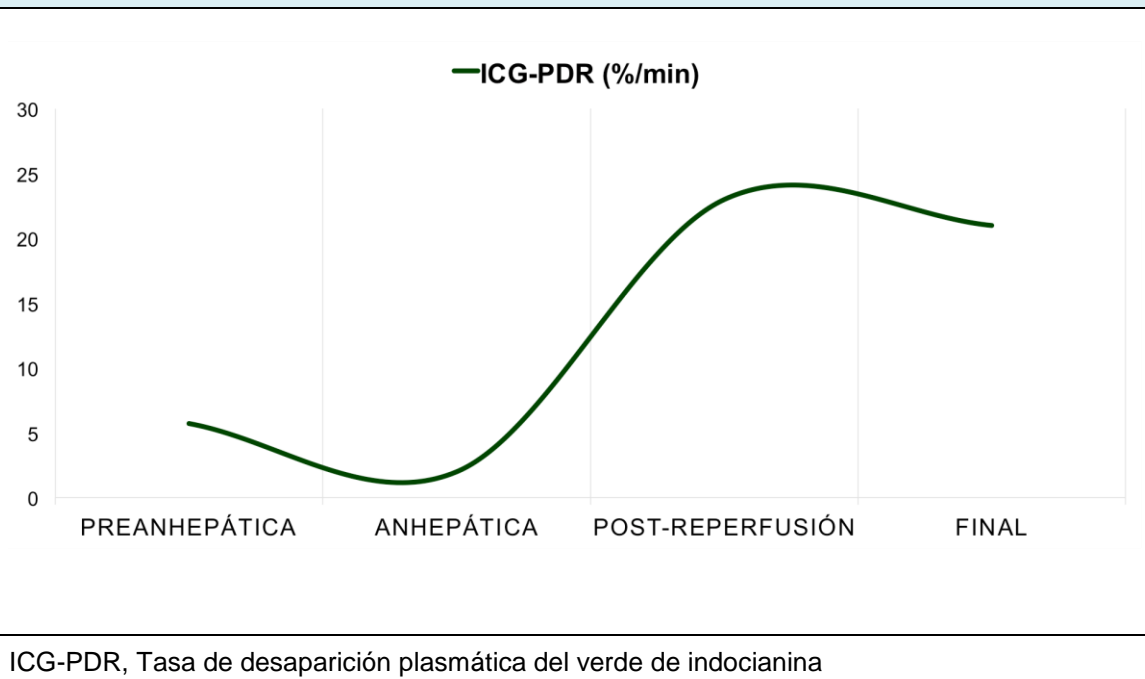
-Fase anhepática: El aclaramiento desciende aún más en este periodo hasta unos valores mínimos cercanos a cero.

-Post-reperfusión: Se observa un ascenso importante del aclaramiento de ICG tras la perfusión del injerto, incluso alcanzando valores supranormales en algunos casos, lo que indicaría una perfusión y función hepática adecuada.

-Final de la cirugía: El aclaramiento de ICG permanece elevado en comparación con los valores basales.

FIGURA 7

Evolución del PDR durante las fases del TH.



Cuando se observa que tras la reperfusión las cifras de PDR continúan siendo bajas se debe sospechar algún tipo de complicación, bien alteración vascular o malfunción del injerto. Esto se ha descrito en varias comunicaciones de casos clínicos ([91](#), [127](#)), en los que se describe cómo el hallazgo de un valor de aclaramiento de ICG anormalmente bajo tras la reperfusión hizo sospechar rápidamente una complicación vascular. En ambos casos se trataba de una disminución crítica del flujo portal, que pudo diagnosticarse y solventarse en la misma cirugía del implante. Cabe reseñar que mientras en uno de los casos la alteración del aclaramiento de ICG se acompañaba de alteraciones hemodinámicas y otros signos de disfunción del injerto en el otro caso la alteración del PDR fue lo único que alertó de una posible complicación. En otro caso publicado ([74](#)) tras encontrar unos valores de PDR persistentemente bajos tras la reperfusión se realizó una evaluación vascular

sin encontrar alteración del flujo hepático, pero en el postoperatorio el paciente presentó malfunción primaria del injerto y tuvo que ser retrasplantado a los pocos días.

Varios estudios prospectivos han confirmado que el valor del aclaramiento de ICG tras la reperfusión puede predecir el curso clínico y la evolución tras el trasplante hepático tanto en TH de donante cadáver ([125](#), [128](#)) como de donante vivo ([126](#), [129](#)). En una serie de 172 TH de donante cadáver se encontró que un PDR < 10,8%/min medido a los 60 minutos de la reperfusión predecía una disfunción grave del injerto ([128](#)). En otro estudio el punto de corte para predecir la ausencia de complicaciones tras el TH era un PDR >23.5%/min medido al final de la cirugía ([125](#)). En estos estudios el PDR era más sensible y precoz para detectar estas complicaciones que otros parámetros clínicos o de laboratorio usados habitualmente (pH, lactato, tiempo de protrombina, INR, AST o bilirrubina). Algunos estudios recientes sugieren que el PDR refleja directamente el flujo hepático portal, y podría utilizarse en el intraoperatorio del trasplante hepático de donante vivo, que siempre conlleva injertos hepáticos parciales, para guiar la modulación del flujo venoso portal y evitar el síndrome “Small for size” ([126](#), [129](#)).

Verde de indocianina en el postoperatorio del trasplante

Diversos estudios muestran que la eliminación de ICG post-trasplante refleja la función del injerto. En los estudios de Jalan et al. ([130](#)) y Plevris et al. ([131](#)) se estableció un límite de aclaramiento de ICG de 200 ml/min para predecir la disfunción del injerto post-trasplante. En otros estudios en los que se determinaba el PDR de forma no invasiva en el postoperatorio precoz se

encontró que un valor entre 10 y 13%/min permitía predecir una disfunción grave del injerto ([93](#), [128](#), [132](#)). Además en un estudio realizado en nuestro centro un PDR <10%/min en las primeras 24h tras el TH predecía una menor supervivencia global post-trasplante ([128](#)). Otro estudio reciente muestra que la combinación del MELD preoperatorio alto (>25 puntos) y el PDR al ingreso en reanimación bajo (<20%/min) predice una estancia hospitalaria y en reanimación prolongadas y se asocia a una mayor mortalidad hospitalaria ([133](#)). El estudio de Levesque et al. ([93](#)) indica que además del valor absoluto de PDR post-trasplante la tendencia del PDR medido secuencialmente los primeros 5 días postoperatorios también es importante y permitiría diferenciar el rechazo agudo del resto de complicaciones. En este estudio los pacientes sin complicaciones post-trasplante presentaron un PDR alto y estable durante todo el postoperatorio, los casos de complicaciones graves precoces (trombosis de la arteria hepática, disfunción severa del injerto o shock séptico) mostraban un PDR bajo durante esos cinco días postoperatorios y en los pacientes con rechazo agudo el PDR era normal los 2 primeros días tras el trasplante pero posteriormente disminuía progresivamente. En este estudio también se describe que la disminución del PDR en los casos de rechazo agudo era más precoz que la elevación de enzimas hepáticas. Estudios previos ya habían descrito que el rechazo agudo post-trasplante presenta una reducción del aclaramiento de ICG que mejora cuando el tratamiento del episodio de rechazo es efectivo ([134](#)). En pacientes receptores de injertos de donante vivo también se ha visto que el PDR medido a las 24 horas post-trasplante permite predecir disfunción del injerto, con un punto de corte de 18%/min, mientras que otros marcadores (transaminasas, INR, lactato y exceso de bases) no mostraron

valor pronóstico. Estos valores de PDR también se relacionaban con el daño parequimatoso evaluado por estudio anatomopatológico (78).

En los casos de trombosis de arteria hepática post-trasplante se ha visto una disminución del PDR (92, 93, 135). El estudio con eco-doppler postoperatorio es el principal método diagnóstico, aunque presenta ciertas limitaciones: es operador dependiente, sus resultados son cualitativos e incluso en manos experimentadas su interpretación puede ser difícil o no concluyente. En estos casos se realiza angiografía o angio-TC que requiere el traslado del paciente a la unidad de radiología y la administración de contrastes, lo que pueden provocar nefrotoxicidad o reacciones alérgicas. La valoración del PDR post-trasplante podría ayudar al diagnóstico y manejo de esta complicación. En un estudio reciente (92) se comprobó que entre los pacientes que no presentaban flujo arterial hepático en el doppler, sólo aquellos con trombosis de arteria hepática comprobado por angio-TC mostraban un PDR bajo, mientras los falsos positivos en el doppler mostraban un PDR mayor (rango entre 15,3 y 32,9%/min). Además en los pacientes con trombosis la revascularización efectiva se acompañaba de una elevación de los valores de PDR.

El aclaramiento de ICG también refleja el grado de lesión por reperfusión tras el trasplante, como muestra su correlación significativa con los productos intermedios reactivos de oxígeno y la producción de elastasa de neutrófilos (131) y su correlación con la lesión por reperfusión estudiada por anatomía patológica (85).

El aclaramiento de ICG puede usarse para evaluar y monitorizar la efectividad de los diferentes tratamientos para la disfunción hepática post-trasplante. Se ha observado que el tratamiento con diálisis con albúmina

(MARS: molecular adsorbent recirculating system) en pacientes con disfunción del injerto post-trasplante causa un incremento significativo de PDR ([136](#), [137](#)). Esta mejoría del PDR entre la primera y la última sesión de MARS sólo se observaba en los supervivientes ([136](#)). También se comprobó que la monitorización con PDR era superior a la bilirrubina y al tiempo de protrombina para determinar la función del injerto, especialmente en pacientes con disfunción primaria en tratamiento con MARS ([137](#)).

EL PDR también se ha utilizado para conseguir niveles plasmáticos adecuados de tacrolimus en el postoperatorio del TH ([138](#)). En este estudio se comprobó una correlación entre el PDR post-trasplante y el aumento lineal de los niveles sanguíneo de tacrolimus.

Sin embargo otros estudios ponen en duda la utilidad del aclaramiento de ICG. En el estudio de Schneider et al ([132](#)) el PDR sólo mostraba capacidad pronóstica a partir del cuarto día post-trasplante, con mayor sensibilidad al séptimo día de la cirugía. Y en otros estudios no se ha podido demostrar una asociación significativa entre el PDR postoperatorio y las complicaciones post-trasplante, incluidas disfunción del injerto, retrasplante o muerte ([139](#), [140](#)).

JUSTIFICACIÓN

La función inicial del injerto tras el trasplante hepático es un evento fundamental que va a determinar el pronóstico precoz del paciente. La estimación temprana de este parámetro permitiría aplicar medidas diagnósticas, terapéuticas o decidir la necesidad de retrasplante de forma precoz, antes de que el estado del paciente se deteriore demasiado.

Sin embargo, en la actualidad no se dispone de un modelo predictivo válido, consistente y confiable que determine precozmente y con una buena capacidad pronóstica la evolución del injerto y del paciente tras un trasplante.

La determinación precoz del aclaramiento del verde de indocianina ha mostrado utilidad en otros escenarios de evaluación de la función hepática y respecto a la predicción de la función del injerto ha presentado resultados prometedores aunque contradictorios. Este parámetro podría ser un buen indicador del pronóstico temprano tras el trasplante.

HIPÓTESIS

La determinación de la tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático, por sí misma o combinada con otros parámetros, puede predecir la evolución precoz de los pacientes receptores de un trasplante hepático de donante cadáver.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

Analizar la capacidad pronóstica de la determinación precoz del aclaramiento del verde de indocianina, o la combinación de éste con otros parámetros clínicos, para la predicción de la evolución precoz tras el trasplante hepático.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Analizar la influencia pronóstica del aclaramiento del verde de indocianina obtenido en el postoperatorio inmediato para la valoración de la supervivencia a largo plazo de los pacientes receptores de un trasplante hepático.

Analizar la relación entre el valor del aclaramiento del verde de indocianina en el postoperatorio inmediato y el tiempo necesario de ventilación mecánica, estancia en reanimación y estancia hospitalaria.

PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional longitudinal prospectivo en pacientes adultos receptores de trasplante hepático ortotópico en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (HGUGM).

El estudio se llevó a cabo según los principios de la Declaración del Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético Local (Enero 2002). Los pacientes fueron informados y aprobaron su participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

SELECCIÓN DE SUJETOS

Se estudió a los pacientes en dos fases:

Cohorte de generación del modelo (Cohorte inicial)

La cohorte estaba constituida por pacientes receptores de trasplante hepático ortotópico trasplantados en el HGUGM entre febrero de 2002 y febrero de 2012. El seguimiento se realizó hasta marzo de 2012.

Cohorte de validación

A continuación, desde febrero de 2012 a septiembre de 2014 se incluyeron los siguientes 100 trasplantes hepáticos realizados en el HGUGM en una cohorte de validación para analizar el rendimiento de la puntuación de riesgo derivado del análisis de la cohorte Inicial. El seguimiento se realizó hasta octubre de 2014.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos en las dos cohortes:

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes adultos receptores de trasplante hepático ortotópico en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón que aceptaron su participación en el estudio.

Criterios de exclusión

Pacientes con alergia o hipersensibilidad al verde de indocianina o al yodo contenido en él y pacientes que rechazaron la participación en el estudio.

Población

A lo largo de los diez primeros años (2002-2012) se realizaron 429 trasplantes hepáticos en pacientes adultos. Todos los pacientes recibieron un órgano de donante cadavérico tras muerte cerebral (no hubo casos de donantes en asistolia ni donantes vivos). Se excluyeron cuatro pacientes (0,93%) por hipersensibilidad conocida a yodo. Del análisis final se excluyeron 93 pacientes (21,6%) en los que no se pudo realizar la medición del aclaramiento del verde de indocianina, bien por la falta del colorante o del

monitor necesarios. Por tanto el análisis final en la cohorte inicial se realizó en 332 pacientes (Figura 8, en el apartado resultados).

En la cohorte de validación se incluyeron 77 pacientes tras la exclusión de 23 pacientes por falta de colorante o monitor para medir el PDR (Figura 13, en el apartado de resultados). Todos los injertos también procedieron de donante cadáver tras muerte cerebral.

DETERMINACIÓN DEL ACLARAMIENTO DEL VERDE DE INDOCIANINA

Se utilizó una dilución de la sal monosódica de verde de indocianina (Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Alemania) en agua destilada a una concentración de 5 mg/ml.

El ICG se administró en bolo intravenoso con una dosis de 0,5 mg/kg, la recomendada por el fabricante. El PDR se obtuvo usando el monitor LIMON o PICCO2 (Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Alemania). Estos monitores realizan la determinación del PDR de forma no invasiva con espectrofotometría de pulso. El sistema se compone de un sensor óptico digital, una fuente de emisión de luz infrarroja; un amplificador analógico; un conversor digital analógico y un ordenador. El resultado se obtiene a los 8-10 minutos tras la inyección.

FIGURA 8

Monitor PICCO2 y LiMON (Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Alemania)



La determinación del PDR se realizó durante las primeras 24 horas tras el trasplante (mediana de tiempo: 6,4 horas; rango 2-24 horas) en un momento de estabilidad hemodinámica.

La lectura del PDR al primer intento tras administrar el colorante no fue posible en 23 pacientes (5,6% del total de pacientes incluidos en las dos cohortes), bien debido a una mala colocación del sensor o por una baja perfusión de los dedos (posible en caso de hipotermia, shock o vasopresores a altas dosis). En estos pacientes la medición se repitió con éxito tras un periodo de lavado de 60 minutos, de forma que se obtuvo una medida válida de PDR en todos los pacientes incluidos en el estudio.

DEFINICIÓN DE LA VARIABLE PRINCIPAL

Se definió como variable principal la mortalidad del receptor a los 30 días o bien a la necesidad de retrasplantar al paciente durante los primeros 7 días tras el trasplante.

Los pacientes retrasplantados que posteriormente fallecieron en los siguientes 30 días tras el retrasplante se analizaron como un único evento analizando sólo los datos del primer trasplante.

Criterios para la realización del retrasplante

Dada la dificultad de disponer de unos criterios concretos universales, en este estudio la necesidad de retrasplantar se estableció de forma consensuada por los miembros de la unidad de trasplante hepático del HGUGM, un equipo multidisciplinar compuesto por hepatólogos, cirujanos y anestesiólogos. Esta decisión se tomó a partir de los datos clínicos y analíticos, y tras descartar otras complicaciones del paciente crítico postquirúrgico. Estos pacientes presentaban datos de disfunción grave del injerto: encefalopatía persistente y datos bioquímicos de fallo hepático (coagulopatía y aumento de aminotransferasas y bilirrubina), en ausencia de complicaciones quirúrgicas tratables.

VARIABLES INCLUIDAS EN EL ANÁLISIS

Las variables se recogieron de forma prospectiva en un formulario electrónico de recogida de casos.

Datos del donante

- Edad (años)
- Género (hombre/mujer)
- Índice de masa corporal: IMC (kg/m²)
- Aspartato amino-transferasa: AST (U/l)

- **Sodio plasmático (mEq/l)**
- **Estancia en UCI (días)**
- **Grupo sanguíneo**
- **Causa de la muerte:** Se codificaron las siguientes:
 1. Accidente cerebrovascular (ACV) hemorrágico
 2. ACV isquémico
 3. Traumatismo cráneo-encefálico (TCE) tráfico
 4. TCE no tráfico
 5. Anoxia
 6. Tumor cerebral
 7. Meningitis bacteriana
 8. Meningoencefalitis
 9. Otros

Datos preoperatorios del receptor

Las muestras para las determinaciones analíticas preoperatorias (INR, bilirrubina y creatinina) se extrajeron el día del ingreso antes de realizarse el trasplante.

- **Edad (años)**
 - **Género (hombre/mujer)**
 - **Índice de masa corporal IMC (kg/m²)**
 - **MELD: Model for end-stage liver disease (puntos)***
 - **MELD-Na (puntos)***
 - **D-MELD (puntos)= MELD x edad del donante***
- * El MELD se calculó sin puntos añadidos por excepciones.
- **INR preoperatorio**
 - **Bilirrubina preoperatoria (mg/dl)**
 - **Creatinina preoperatoria (mg/dl)**

- Grupo sanguíneo

- Etiología de la enfermedad hepática. Se codificaron las siguientes etiologías:

- | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Cirrosis alcohólica (OH) | 12. OH y CHC |
| 2. Carcinoma hepatocelular (CHC) | 13. VHC, OH y CHC |
| 3. Virus hepatitis C (VHC) | 14. Cirrosis autoinmune |
| 4. Virus hepatitis B (VHB) | 15. Cirrosis biliar primaria |
| 5. VHC y alcohol | 16. Colangitis esclerosante primaria |
| 6. VHB y alcohol | 17. Síndrome de Budd-Chiari |
| 7. VHC y CHC | 18. Hemocromatosis |
| 8. VHB y CHC | 19. Hepatitis aguda fulminante |
| 9. VHC y VHB | 20. Trombosis arteria hepática |
| 10. VHC, VHB y CHC | 21. Disfunción grave del injerto |
| 11. VHC, VHB y OH | 22. Otros |

Datos intraoperatorios

- Tiempo de isquemia total (min): Desde el momento de la perfusión del injerto con solución de preservación en el donante hasta que se reperfunde con sangre del receptor.

- Tiempo de isquemia caliente (min): Desde que el injerto se pone en el campo quirúrgico en el receptor hasta que se reperfunde con sangre.

- Flujo hepático arterial postreperfusión (ml/min)

- Flujo hepático portal postreperfusión (ml/min)

Los flujos arterial y portal se midieron al finalizar las anastomosis con un medidor de flujos vasculares intraoperatorios (Veri-Q, MediStim, Oslo,

Noruega), con sondas específicas con calibres de 5-7 mm en la arteria hepática y de 8-12 mm en la porta.

- **Infusión de noradrenalina (Sí/No)**

- **Transfusión sanguínea (Sí/No)**

Datos postoperatorios

Los datos postoperatorios recogidos fueron:

- **PDR1 (%/min):** Tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina obtenido en las primeras 24 horas tras el trasplante.

- **INR1***

- **Bilirrubina 1 (mg/dl) ***

- **AST 1 (UI/l) ***

* INR1, Bilirrubina 1 y AST1 son los valores más alterados de estas variables en el primer día postoperatorio. La toma de muestras postoperatorias se realizó durante el primer día de ingreso en Reanimación. De forma protocolizada las extracciones se realizaron al ingreso y a las 12 y 24 horas de éste, y en los casos en los que datos clínicos o analíticos hiciesen sospechar deterioro del paciente se realizaron determinaciones adicionales. Con el objetivo de maximizar la capacidad predictiva de estas pruebas se seleccionaron los valores más alterados de INR, aspartato amino-transferasa (AST) y bilirrubina obtenidos en las primeras 24 horas del ingreso en reanimación.

- **Duración de ventilación mecánica (horas)**

- **Estancia en Reanimación (días)**

- **Estancia hospitalaria (días)**

- **Supervivencia global (en meses)**
- **Causa de muerte o retrasplante precoz**

PROCEDIMIENTOS DEL TRASPLANTE

Procedimiento de obtención de órganos

La extracción hepática en los donantes se realizó según el procedimiento estándar. En los casos en los que el hígado procedía de un hospital ajeno, la cirugía de extracción se realizó en el hospital donante y la “cirugía ex-situ” en el HGUGM. Para la preservación hepática se usó solución de Wisconsin o Celsior. En caso de dudas sobre la viabilidad hepática se realizó biopsia hepática previa al trasplante.

Procedimiento quirúrgico de implantación del órgano

En la cohorte inicial la técnica quirúrgica fue la preservación de vena cava del receptor (piggyback) sin bypass veno-venoso (141) en 328 pacientes (99% del total). En los 4 pacientes restantes se utilizó la técnica clásica sin preservación de la vena cava del receptor. En la cohorte de validación sólo hubo un caso de técnica clásica sin preservación de cava del receptor en el que no se empleó bypass veno-venoso (1,4% del total), en el resto se realizó preservación de vena cava del receptor.

En aquellos casos en los que el cirujano sospechó alteración de la anastomosis vascular se procedió a la revisión de la anastomosis arterial y/o exploración del tronco celíaco mediante sonda de Fogarty.

Procedimiento anestésico

La inducción anestésica se realizó con midazolam 5mg, etomidato 0,2 mg/kg, fentanilo 2,5 mcg/kg y rocuronio 1,2 mg/kg por vía intravenosa. El mantenimiento se llevó a cabo con sevoflurano al 1-2% (concentración de final de espiración) y bolos de fentanilo 1-3 mcg/kg según necesidades. La ventilación mecánica se realizó con mezcla oxígeno/aire y se ajustó para conseguir una presión arterial de oxígeno > 120 mmHg y presión arterial de dióxido de carbono de 35-45 mmHg.

Como monitorización se midieron rutinariamente: frecuencia cardíaca, electrocardiograma, pulsioximetría, capnografía, temperatura, presión arterial invasiva, presión venosa central continua, presión arterial pulmonar y gasto cardíaco continuo mediante catéter en la arteria pulmonar.

La fluidoterapia se ajustó según las necesidades. La transfusión de concentrados de hematíes se limitó a un umbral de 8gr/dl de hemoglobina. Se emplearon como objetivo valores de fibrinógeno \geq 100-150 mg/dl y plaquetas \geq 50.000/mm³. El diagnóstico y tratamiento de la coagulopatía se realizó basándose en los parámetros tromboelastográficos, comprobando posteriormente el estudio bioquímico de coagulación. Como profilaxis de una hiperfibrinólisis se empleó aprotinina hasta Noviembre de 2007 (fecha de su retirada por la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios) y desde entonces se cambió por una perfusión continua intravenosa de ácido tranexámico a 10 mg/kg/h desde el inicio de la intervención hasta la realización de la anastomosis arterial.

El manejo hemodinámico en las distintas fases (preanhepática, anhepática y neohepática) se guió por el estudio hemodinámico:

- Ante signos de hipovolemia se administraron fluidos y/o sangre.
- En el caso de excesiva vasodilatación periférica se administraron inicialmente vasoconstrictores (efedrina y/o fenilefrina). Si la presión arterial media (PAM) persistía por debajo de 60 mmHg se iniciaba una perfusión continua de noradrenalina.
- Cuando la monitorización indicaba disfunción cardíaca se administraron inotrópicos (dobutamina).

Manejo postoperatorio

Al finalizar la cirugía los pacientes se trasladaron a la unidad de Reanimación para su seguimiento postoperatorio inmediato. Posteriormente, tras confirmar su recuperación y estabilidad de las funciones vitales, comprobar la buena función del injerto, la ausencia de complicaciones médicas o quirúrgicas y la independencia de medios de soporte vital, se procedió al traslado a la Unidad de Hepatología para continuar allí su evolución.

Al ingreso en la unidad de Reanimación se adoptaron las medidas necesarias de aislamiento de contacto y se conectó a los pacientes a ventilación mecánica. En ausencia de condicionantes específicos que indicasen la necesidad de programar unos parámetros respiratorios personalizados, la ventilación mecánica se inició en un modo de ventilación controlada por volumen, con volumen corriente de 6-8 ml/kg, fracción inspiratoria de oxígeno del 50%, presión positiva al final de la espiración de 5 cm H₂O y 12 respiraciones por minuto. Estos parámetros se ajustaron posteriormente según los resultados del control gasométrico. La extubación de los pacientes se llevó a cabo cuando se cumplieron las siguientes condiciones:

adecuado nivel de conciencia, estabilidad hemodinámica, buena mecánica ventilatoria con valores normales de pO₂ y pCO₂ y ausencia de sangrado o datos de disfunción del injerto.

Se aplicaron de forma individualizada para cada paciente las pautas de inmunosupresión según el protocolo del centro, que presentan variación según la función hepática, renal y la aparición de efectos adversos (infecciones o rechazos). Las pautas de inmunosupresión inicial utilizadas se describen en la tabla 3. En pacientes sin insuficiencia renal ni factores de riesgo para desarrollarla se optó por el esquema estándar (esquema 1) combinando anticalcineurínicos a dosis plenas y corticoides. Para minimizar el impacto de la nefrotoxicidad por anticalcineurínicos se añadieron anti-linfoproliferativos, permitiendo disminuir la dosis de anticalcineurínicos (esquema 2). En los casos de insuficiencia renal pretrasplante, se realizó la inducción con basiliximab y se retrasó unos cinco días la administración del inhibidor de la calcineurina (esquema 3). En ciertos casos es de elección la utilización de un esquema de inmunosupresión sin esteroides que incluye anti-CD20 y anti-linfoproliferativos añadidos al anticalcineurínico (esquema 4).

TABLA 3**Pautas de inmunosupresión en trasplante hepático en el HGUGM**

ESQUEMAS	Anti-calcineurínicos (CNI)	Corticoides	Anti-linfoproliferativos	Anticuerpos monoclonales ANTI-CD20
	Tacrolimus Ciclosporina	Prednisona Metilprednisolona	Micofenolato mofetil Acido micofenólico	Basiliximab Daclizumab
Estándar	Dosis estándar	SI	NO	NO
Protección renal	Dosis bajas	SI	SI	NO
Protección renal demorando CNI	A partir del 5 ^o -7 ^o día	SI	SI	SI
Sin esteroides	Dosis estándar	NO	SI	SI

De forma rutinaria el primer día postoperatorio se realizó ecografía doppler a todos los pacientes para detectar complicaciones vasculares, especialmente trombosis de la arteria hepática. Sólo en el caso de detectar alteraciones en el flujo hepático en la ecografía se realizó posteriormente angiografía abdominal o angio-TC. En los casos de sospecha de complicaciones infecciosas se extrajeron muestras de sangre, orina, esputo, líquido peritoneal o exudado de la herida quirúrgica para su cultivo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron con el software SPSS versión 17 (IBM, Armonk, Nueva York) y Excel versión 14 (Microsoft Corporation, Seattle, Washington). Para las pruebas estadísticas se consideró significativa una p menor que 0,05.

Estadísticos descriptivos

Para comprobar la normalidad de la distribución de las variables numéricas se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se representan como media (DS, desviación estándar) o número (porcentaje) salvo que se indique de forma específica. Las variables “DMELD”, “duración de ventilación mecánica”, “estancia en reanimación” y “estancia hospitalaria” no tienen una distribución normal y se describen como mediana (rango intercuartílico).

Análisis univariante

Se realizó un análisis de regresión logística univariante analizando las variables de estudio, con la mortalidad a los treinta días o la necesidad de retraspante como variables dependientes.

Análisis multivariante

Todas las variables consideradas asociadas al evento en el análisis univariante se incluyeron en la regresión logística multivariante. Las variables se seleccionaron automáticamente por el método de eliminación progresiva (backward stepwise method).

Construcción y análisis de la escala de riesgo

Para simplificar la interpretación del modelo final, las variables asociadas al evento de forma independiente se categorizaron en función de la información previa disponible, en el caso del PDR ([128](#)) o usando el índice de Youden en el caso del INR. Dado que la precisión de la estimación de la validez interna de un modelo de regresión es menos robusta cuando el número de eventos es bajo, se utilizó también un análisis bootstrapping para comprobar la robustez

de las estimaciones y la fiabilidad de las variables predictoras. Para ello, a partir de la serie de pacientes del estudio se generaron por selección aleatoria con reposición 1000 muestras diferentes de pacientes, a partir de las cuales se construyó un intervalo de confianza (IC) del 95 % para cada una de las variables predictoras.

Se construyó una escala de riesgo con las variables independientes categorizadas. Se decidió ponderar la puntuación asignada a cada variable en función del odds ratio (OR) con los resultados obtenidos.

Para evaluar la calibración del modelo se empleó el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

Se realizó una curva de características operativas del receptor (ROC) para evaluar la capacidad predictiva de la escala de riesgo. Se estudiaron también la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos.

Análisis de los objetivos secundarios

Para analizar la capacidad predictiva de la puntuación de riesgo sobre la supervivencia a largo plazo se utilizó el análisis de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y los resultados se compararon con el test de log-rank.

Para comparar la duración de la ventilación mecánica, la estancia en reanimación y la estancia hospitalaria entre las diferentes categorías de la escala de riesgo se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis.

Análisis de la puntuación de riesgo en la cohorte de validación

Para la comparación de las características de las dos cohortes se emplearon el test de t de Student para las variables numéricas y chi-cuadrado

para las variables cualitativas. La variable D-MELD no tenía una distribución normal y se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney.

La capacidad predictiva de la puntuación de riesgo se estudió en la cohorte de validación mediante la evaluación de la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos.

Análisis de la sensibilidad

Con la finalidad de comprobar que la exclusión del análisis de los pacientes sin medición del PDR en la cohorte inicial no haya influido en los resultados se compararon las características preoperatorias de los donantes y receptores en los casos incluidos y excluidos del análisis final en la cohorte inicial. Para ello se empleó el test de *t* de Student para las variables numéricas, chi-cuadrado para las variables cualitativas y U de Mann-Whitney para D-MELD, que no presentaba una distribución normal.

Para confirmar que la utilización de dos monitores diferentes a lo largo del estudio no afectó a la confiabilidad de la medida del PDR se comparó el valor de PDR medio antes y después de 2010, fecha de inclusión del monitor PICCO2, mediante la prueba *t* de Student. También se compararon los valores de PDR1 según el año de realización del trasplante mediante el análisis de la varianza con un factor (ANOVA) con la corrección de Bonferroni.

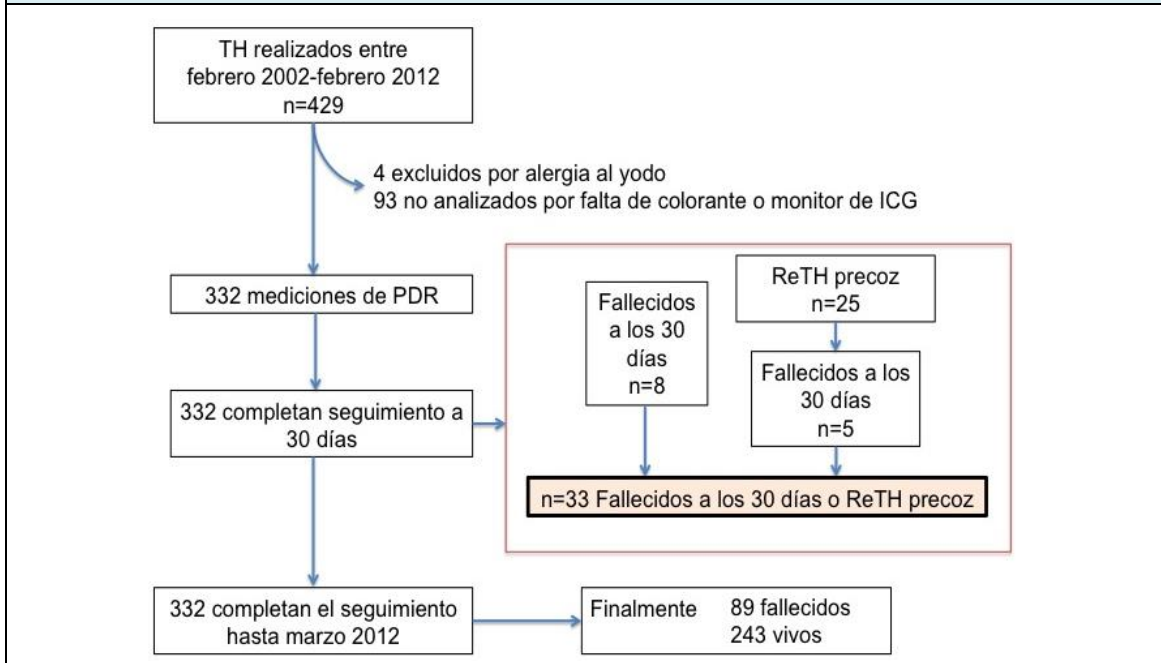
RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA COHORTE INICIAL

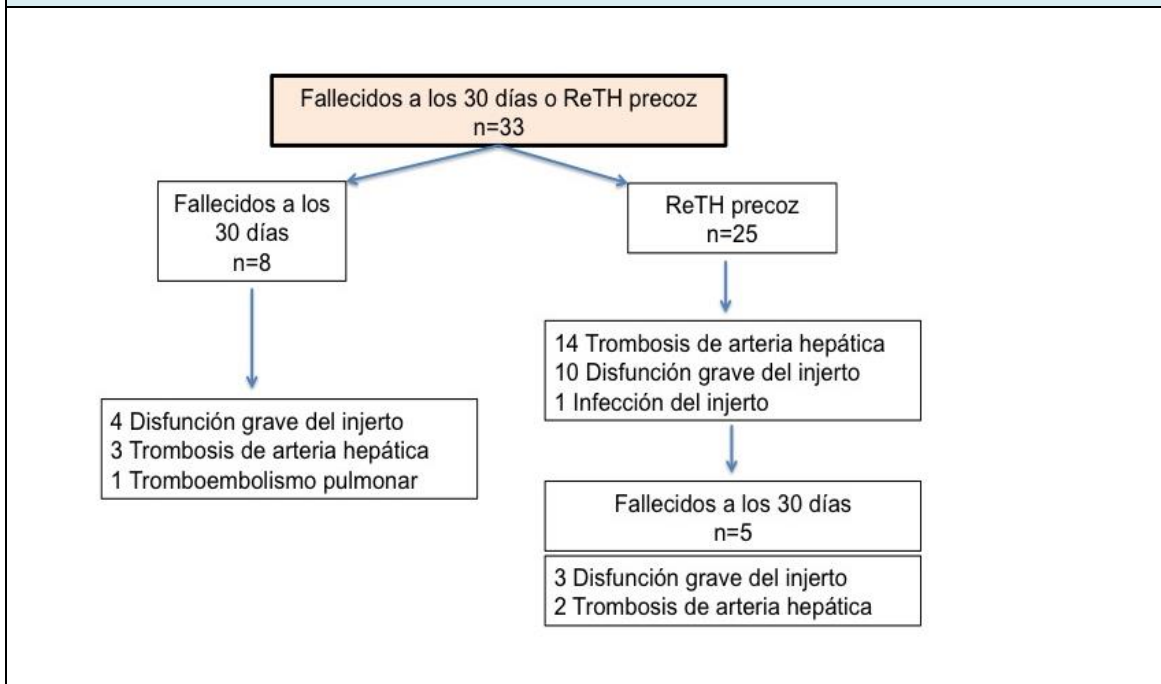
Durante el periodo de estudio de la cohorte inicial (Febrero 2002-Febrero 2012) se realizaron un total de 429 TH en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se excluyó a un total de 97 casos en los que no se determinó el PDR, por lo que en el análisis final se incluyeron 332 TH, el 77,39% de los realizados en ese periodo (Figura 9). Las características de los donantes y los pacientes receptores se muestran en las tablas 4 y 5.

Incidencia y causas de retrasplante y muerte precoz en la cohorte inicial

El evento principal (muerte o retrasplante precoz) se alcanzó en 33 casos (9,93%): 8 pacientes (2,4%) murieron en el primer mes y 25 (7,5%) necesitaron un retrasplante en los primeros siete días. Cinco de los 25 pacientes retrasplantados, 20% del total de retrasplantes, murieron en el primer mes tras el retrasplante. En conjunto las causas de muerte durante el primer mes fueron: disfunción grave del injerto (7 pacientes), trombosis de arteria hepática (5 pacientes) y un caso de tromboembolismo pulmonar. La causa de retrasplante fue trombosis de arteria hepática en 14 casos, 10 casos de disfunción grave del injerto y un caso de infección del injerto (Figura 10).

FIGURA 9**Diagrama de flujo de la cohorte inicial**

n, número de casos; TH, trasplante hepático; ICG, verde de indocianina; PDR, tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina; ReTH, retrasplante.

FIGURA 10**Causas de muerte y retrasplante en la cohorte inicial**

n, número de casos; ICG, verde de indocianina; PDR, tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina; ReTH, retrasplante.

Características basales de los donantes

TABLA 4		
Características basales de los donantes en la cohorte inicial		
DONANTES	Media (DS) o frecuencia (%)	n
Edad (años)	53,7 (18,1)	332
Género (hombre/mujer)	197/135 (59,3/40,7%)	332
IMC (kg/m ²)	26,4 (4,2)	332
Sodio plasmático (mEq/l)	147 (9)	331
AST (UI/l)	52,7 (79,2)	323
Estancia en UCI (días)	3,1 (3,9)	332
Causa de muerte		332
ACV hemorrágico	203 (61,1%)	
ACV isquémico	33 (9,9%)	
TCE tráfico	34 (10,2%)	
TCE no tráfico	32 (6,3%)	
Anoxia	21 (6,3%)	
Tumor cerebral	3 (0,9%)	
Meningitis bacteriana	2 (0,6%)	
Meningoencefalitis	1 (0,3)	
Otros	3 (0,9%)	
Grupo sanguíneo del donante		332
0	153 (46,1%)	
A	137 (41,3%)	
B	31 (9,3%)	
AB	11 (3,3 %)	

Los datos se representan como media (Desviación estándar) o frecuencia (%).
n, número de casos válidos (sin datos ausentes); IMC, índice de masa corporal, AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina amino-transferasa; GGT, gamma glutamil transpeptidasa; ACV, accidente cerebrovascular; TCE, traumatismo craneo-encefálico.

Características basales de los receptores

TABLA 5**Características basales de los receptores en la cohorte inicial**

RECEPTORES	Media (DS) o frecuencia (%) **Mediana (rango intercuartílico)	n
Edad (años)	50,9 (9,8)	332
Género (hombre/mujer)	252/80 (75,5/24,1%)	332
IMC (kg/m ²)	26,1 (3,6)	332
MELD (puntos)*	15,8 (6,4)	332
MELD-Na (puntos)*	18,2 (7,1)	332
D-MELD	768 (532-1092)**	332
Creatinina preoperatoria (mg/dl)	1,2 (1,4)	318
Bilirrubina preoperatoria (mg/dl)	6,1 (7,4)	330
INR preoperatorio	1,7 (0,9)	332
Etiología de la enfermedad hepática		332
Cirrosis alcohólica	68 (20,5%)	
Alcohol + CHC	25 (7,5%)	
Cirrosis viral		
VHC	43 (13%)	
VHB	10 (3%)	
VHC + alcohol	25 (7,5%)	
VHB + alcohol	6 (1,8%)	
VHC + CHC	45 (13,6%)	
HBV + CHC	11 (3,3%)	
VHC + VHB	2 (0,6%)	
VHC + VHB + Alcohol	1 (0,3%)	
VHC + VHB + CHC	2 (0,6%)	
VHC + Alcohol + CHC	16 (4,8%)	
Trombosis de arteria hepática	18 (5,4%)	
Disfunción primaria	7 (2,1%)	
Fallo hepático fulminante	15 (4,5%)	
Colangitis esclerosante primaria	9 (2,7%)	
Cirrosis biliar primaria	8 (2,4%)	
Hemocromatosis	6 (1,8%)	
Cirrosis autoinmune	4 (1,2%)	
Otras	11 (3,3%)	
Grupo sanguíneo del receptor		332
0	142 (42,8%)	
A	145 (43,7%)	
B	31 (9,3%)	
AB	14 (4,2%)	

n, número de casos válidos (sin datos ausentes); IMC, índice de masa corporal; MELD, model for end-stage liver disease; D-MELD, producto de MELD por edad del donante; INR, índice normalizado internacional; VHC, virus hepatitis C; VHB, virus hepatitis B; CHC, carcinoma hepatocelular.

*MELD calculado sin puntos añadidos por excepciones.

Atendiendo a la compatibilidad de grupo sanguíneo, el 91,9% (305) de los casos fueron trasplantes isogrupo, un 6% compatibles (20) y un 2,1% (7) incompatibles.

Características del intraoperatorio del trasplante

TABLA 6		
Características del intraoperatorio del trasplante en la cohorte inicial		
INTRAOPERATORIO	Media (DS) o frecuencia (%)	N
Tiempo de isquemia total (minutos)	598,4 (371)	332
Tiempo de isquemia caliente (minutos)	51,7 (19,5)	332
Flujo hepático arterial post-reperfusión (ml/min)	117,8 (160,5)	163
Flujo hepático portal post-reperfusión (ml/min)	694,7 (890,4)	159
Infusión de noradrenalina (Sí/No)	149/183 (44,8/55,1%)	332
Transfusión sanguínea (Sí/No)	280/52 (84,3/15,7%)	332

n, número de casos válidos (sin datos ausentes); DS, desviación estándar.

Características del postoperatorio de los trasplantes

TABLA 7**Características del postoperatorio del trasplante en la cohorte inicial**

POSTOPERATORIO	Media (DS) o frecuencia (%) *Mediana (rango intercuartílico)	n
PDR1 (%/min)	17,6 (8,1)	332
INR1	2,3 (1,4)	332
AST1 (UI/l)	2184,3 (2591,7)	332
Bilirrubina1 (mg/dl)	5,8 (4,3)	332
Duración de la ventilación mecánica (horas)	21 (10,2-48,7)*	332
Estancia en reanimación (días)	4 (3-6)*	332
Estancia hospitalaria (días)	23 (16-40)*	332

n, número de casos válidos (sin datos ausentes); PDR, tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina; INR, índice normalizado internacional; AST, aspartato aminotransferasa. El PDR1, es el PDR obtenido en las primeras 24 horas tras el TH. INR1, Bilirrubina 1 y AST1 son los valores más alterados de estas variables en el primer día postoperatorio.

PREDICTORES DE MUERTE Y RETRASPLANTE PRECOZ (COHORTE INICIAL)

Análisis univariante

En la tabla 8 se describen las características de los pacientes que alcanzaron y aquellos que no alcanzaron el evento principal (muerte o retrasplante precoces).

Se realizó un análisis de regresión logística univariante utilizando como variables dependientes la mortalidad a los treinta días o la necesidad de retrasplante en la primera semana y como variables independientes las características basales de donantes y receptores, los datos intraoperatorios y los datos del primer día postoperatorio.

Sólo cuatro variables mostraron una asociación estadísticamente significativa con el evento en el análisis univariante: tiempo de isquemia caliente, INR1, PDR1 y AST1.

TABLA 8**Comparación de las características de los pacientes dependiendo de la evolución postoperatoria y análisis univariante en la cohorte inicial**

Variables	Pacientes que fueron trasplantados o murieron (n=33)	Pacientes que no fueron trasplantados ni murieron (n=299)	Análisis univariante de la mortalidad o trasplante precoz	
			OR (95% IC)	valor de p
Donante				
Edad (años)	59 (16)	53,1 (18)	1,02 (1,00-1,04)	0,06
Género (hombre/mujer)	12/21 (36/64%)	123/173 (42/58%)	1,22 (0,58-2,57)	0,59
IMC (kg/m ²)	26 (4)	26 (4)	0,96 (0,88-1,04)	0,36
Estancia en UCI (días)	3 (4)	3 (4)	0,98 (0,90-1,08)	0,87
AST (UI/l)	41 (43)	54 (82)	0,99 (0,99-1,00)	0,39
Sodio (mEq/l)	149 (8)	147 (9)	1,01 (0,98-1,05)	0,49
Receptor				
Edad (años)	51 (9)	51 (10)	0,99 (0,95-1,02)	0,41
IMC (kg/m ²)	25 (3)	26 (3)	0,96 (0,88-1,06)	0,43
Género (hombre/mujer)	27/6 (82/18%)	225/71 (76/24%)	0,67 (0,27-1,70)	0,40
MELD*	15,5 (6)	15,9 (6)	0,98 (0,92-1,04)	0,55
MELD-Na*	17,7 (6)	18,3 (7)	0,98 (0,92-1,03)	0,42
D-MELD	834 (361)	846 (445)	1,00 (0,99-1,00)	0,88
INR basal	1,9 (1)	1,6 (1)	1,18 (0,93-1,48)	0,16
Bilirrubina basal (mg/dl)	7,4 (9)	5,9 (7)	1,03 (0,99-1,07)	0,14
Creatinina basal (mg/dl)	0,9 (0,4)	1,2 (1)	0,71 (0,37-1,35)	0,30
Datos intraoperatorios				
Isquemia caliente (minutos)	62,6 (34)	50,5 (16)	1,02 (1,01-1,04)	0,002
Isquemia total (minutos)	587 (176)	599 (387)	1,00 (0,99-1,00)	0,81
Noradrenalina (Sí/No)	17/16 (51/49%)	132/164 (45/55%)	1,11 (0,56-2,18)	0,55
Flujo arterial (ml/min)	87 (175)	118 (160)	0,99 (0,99-1,00)	0,57
Flujo portal (ml/min)	237 (475)	706 (896)	0,99 (0,99-1,00)	0,26
Transfusión (Sí/No)	30/3 (91/9%)	247/49 (83,4/16,6%)	0,58 (0,19-1,71)	0,32
Datos del primer día postoperatorio				
PDR1 (%/min)	10,5 (7)	18,5 (8)	0,83 (0,78-0,89)	<0,001
INR1	3,9 (3)	2,2 (1)	1,57 (1,29-1,91)	<0,001
AST1/100 (UI/l)	45,06 (47,85)	19,28 (20,82)	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
Bilirrubina1 (mg/dl)	6,2 (4)	5,7 (4)	1,03 (0,96-1,10)	0,3

OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal; AST, aspartato aminotransferasa; MELD, model for end-stage liver disease; D-MELD=[MELD (puntos) x edad donante (años)]; INR, razón internacional normalizada; PDR, tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina.

PDR1 es el obtenido en las primeras 24h post-TH. INR1, AST1, y Bilirubina1 son los valores más alterados obtenidos durante el primer día en reanimación.

Datos expresados como media (DS, desviación estándar) o frecuencia (%).

*MELD calculado sin puntos añadidos por excepciones.

Análisis multivariante

Seguidamente aquellas variables consideradas asociadas al evento en el análisis univariante se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariante, seleccionándose automáticamente las variables por el método de eliminación progresiva (backward stepwise method). Los resultados se muestran en la tabla 9.

TABLA 9

Regresión logística multivariante en la cohorte inicial

Variab les	Análisis multivariante de la mortalidad o retrasplante precoz	
	OR (95% CI)	valor de p
PDR1 (%/min)	0.85 (0.79-0.92)	<0.001
INR1	1.45 (1.17-1.82)	0.002
Tiempo de isquemia caliente (minutos)	1.01 (0.99-1.03)	0.096
AST 1 (UI/l)	1.01 (0.99-1.02)	0.101

PDR, tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina; INR, razón normalizada internacional; OR, odds ratio o razón de verosimilitud.
PDR1 es el PDR obtenido en las primeras 24 h después del trasplante. INR1 y AST1 indican el valor más alterado obtenido en las primeras 24 h después del trasplante para cada parámetro.

De las cuatro variables incluidas en la regresión logística multivariante sólo mostraron asociación independiente con la mortalidad o el retrasplante precoz:

- **PDR1:** A menor PDR mayor riesgo de mortalidad o retrasplante precoz.
- **INR1:** A mayor INR mayor riesgo de producirse el evento.

CONSTRUCCIÓN DE LA ESCALA DE RIESGO

Para simplificar la interpretación clínica se categorizaron las dos variables independientemente asociadas con el evento. En el caso del PDR1 se eligió como punto de corte un valor de 10%/min, basándonos en un estudio previo que establecía este punto de corte para predecir la disfunción grave del injerto post-TH (128). En el caso del INR1 se seleccionó mediante el índice de Youden 2,2 como punto de corte.

Las variables categorizadas mantenían su relación estadísticamente significativa con el evento (tabla 10). Además el análisis basado en bootstrap mostró que el intervalo de confianza al 95% de ambas variables categorizadas no incluye el valor cero (PDR1 <10%/min: 4,80-25,07; INR1 ≥ 2,2: 1,18-5,96), lo que confirma su valor predictivo independiente.

TABLA 10		
Odds ratio de INR y PDR categorizadas en la cohorte inicial		
	OR (95% CI)	Valor de p
PDR1 < 10%/min	7,89 (3,59-17,34)	<0,001
INR1 ≥ 2,2	2,91 (1,30-6,53)	p=0,009
PDR1, tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina en las primeras 24h tras el trasplante; INR1, razón normalizada internacional más alto obtenido en las primeras 24h post-trasplante.		

A continuación, se construyó una escala de riesgo con las variables categorizadas que se ponderó por el odds ratio. Como el odds ratio del PDR1 categorizado es mayor que el del INR se le asignaron 2 puntos si el PDR era menor del 10%/min y 1 punto si el INR era mayor que 2,2. De esta manera se obtuvo una puntuación de 0 a 3 para cada paciente, en una escala de riesgo con 4 categorías posibles (tabla 11).

TABLA 11			
Distribución de los pacientes de la cohorte inicial según su escala de riesgo			
Escala de riesgo	INR1	PDR1 (%/min)	n (%)
0	< 2,2	≥ 10	182 (54,8)
1	≥ 2,2	≥ 10	93 (28)
2	< 2,2	< 10	25 (7,5)
3	≥ 2,2	< 10	32 (9,6)

PDR1, tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina en las primeras 24h tras el trasplante; INR1, razón normalizada internacional más alto obtenido en las primeras 24h post-trasplante.

Con la finalidad de confirmar si la robustez del indicador era similar en los pacientes que alcanzaron el evento principal por trombosis de la arteria hepática o por otras causas se realizó un análisis univariante (Tabla 12) utilizando como variable dependiente el evento debido a trombosis arterial y como variables independientes aquellas que habían resultado significativas en el análisis univariante realizado anteriormente.

TABLA 12

Comparación de los datos de los pacientes que alcanzaron el evento por trombosis arterial u otras causas y análisis univariante en la cohorte inicial

Variables	Pacientes evento por trombosis arterial (n=17)	Pacientes evento no trombosis (n=16)	Análisis univariante	
			OR (95% IC)	valor de p
Isquemia caliente (minutos)	64,6 (31)	60,5 (37)	1 (0,98-1,02)	0,728
PDR1 (%/min)	10,3 (4)	10,7 (8)	0,99 (0,89-1,09)	0,851
INR1	3,1 (2)	4,7 (3)	0,81 (0,62-1,07)	0,144
AST1/100 (UI/l)	34,85 (31,65)	55,91 (59,7)	0,98 (0,97-1)	0,227

OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; INR, razón internacional normalizada; PDR, tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina.
PDR1 es el obtenido en las primeras 24h post-TH. INR1 y AST1 son los valores más alterados obtenidos durante el primer día en reanimación.
Datos expresados como media (DS, desviación estándar).

ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA ESCALA DE RIESGO Y DE SUS COMPONENTES INDIVIDUALES

En la tabla 13 se muestra la precisión pronóstica de los diferentes valores de la escala de riesgo (puntuación 3) y de cada uno de sus componentes categorizados de forma aislada, es decir, empleando como factor diagnóstico del evento únicamente $INR1 \geq 2,2$ o el $PDR1 < 10\%/min$. En la tabla se observa una tendencia a una mayor capacidad predictiva en la escala de riesgo que el INR1 o PDR1 considerados de forma aislada.

TABLA 13

Capacidad predictiva de la puntuación de riesgo y de sus componentes individuales para el diagnóstico de muerte o retrasplante precoz en la cohorte inicial

	INR1 ≥ 2,2	PDR1 <10%/min	INR1 ≥ 2,2 y PDR1 <10%/min Escala de riesgo = 3
Sensibilidad % (95% IC)	66 (48-81)	57 (39-74)	48 (31-66)
Especificidad % (95% IC)	65 (59-70)	87 (82-90)	95 (91-97)
VPP % (95% IC)	18 (12-25)	33 (22-47)	50 (32-68)
VPN % (95% IC)	94 (90-96)	95 (91-97)	94 (91-96)
RP+ (95% IC)	1,94 (1,45-2,58)	4,53 (2,99-6,88)	9,06 (5-16)
RP- (95% IC)	0,51 (0,31-0,83)	0,49 (0,33-0,72)	0,54 (0,39-0,76)
Pacientes correctamente diagnosticados % (95% IC)	66 (60-70)	84 (80-88)	90 (86-93)

PDR1, tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina en las primeras 24h tras el trasplante; INR1, razón normalizada internacional más alto obtenido en las primeras 24h post-trasplante; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; RP+, razón de probabilidad positiva; RP-, razón de probabilidad negativa.

El test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow comprobó una buena calibración de la escala de riesgo (Chi-cuadrado 3,21; p=0,20) ya que el modelo muestra una $p > 0,05$ indicando que no hay diferencias significativas entre la mortalidad o retrasplante precoz observada y la predicha por el modelo.

El área bajo la curva ROC de la puntuación de riesgo mostró una mejor capacidad diagnóstica que la del INR o el PDR analizados de forma separada, si bien no estadísticamente significativa (Tabla 14 y figura 11).

TABLA 14

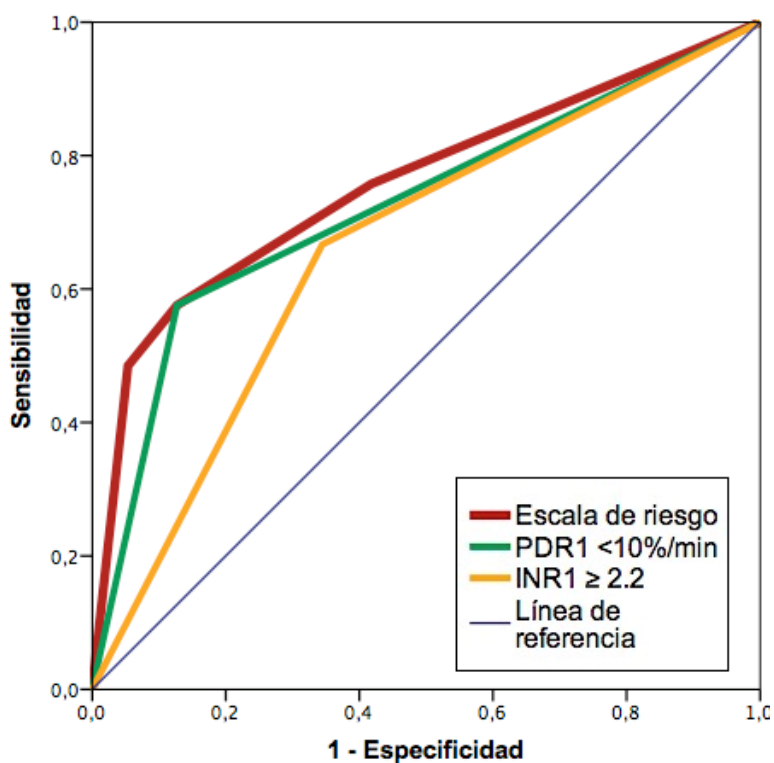
AUROC de la escala de riesgo y de sus componentes en la cohorte inicial

	AUROC	95% IC	p
Escala de riesgo	0,76	0,66-0,86	<0,001
INR1 \geq 2,2	0,66	0,56-0,75	0,002
PDR1 < 10%/min	0,72	0,62-0,82	<0,001

PDR1, tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina en las primeras 24h tras el trasplante; INR1, razón normalizada internacional más alto obtenido en las primeras 24h post-trasplante.

FIGURA 11

Representación gráfica del AUROC de la puntuación de riesgo y cada uno de sus componentes en la cohorte inicial

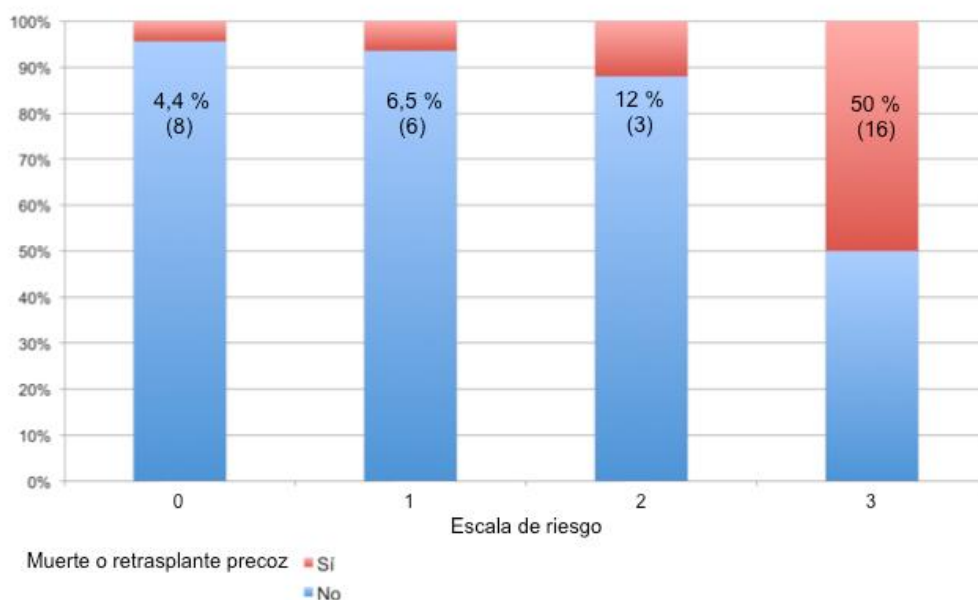


PDR1, tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina en las primeras 24h tras el trasplante; INR1, INR más alto obtenido en las primeras 24h post-trasplante.

Además la proporción de pacientes que alcanzaron el evento principal (muerte o trasplante precoz) aumentó de forma progresiva con cada valor de la escala de riesgo (figura 12).

FIGURA 12

Distribución de pacientes que alcanzan el evento según la puntuación de la escala de riesgo en la cohorte inicial



Los datos se representan como porcentaje (número de pacientes).
Chi-cuadrado, 65; $p < 0,001$; Chi-cuadrado de tendencia, $p < 0,001$.

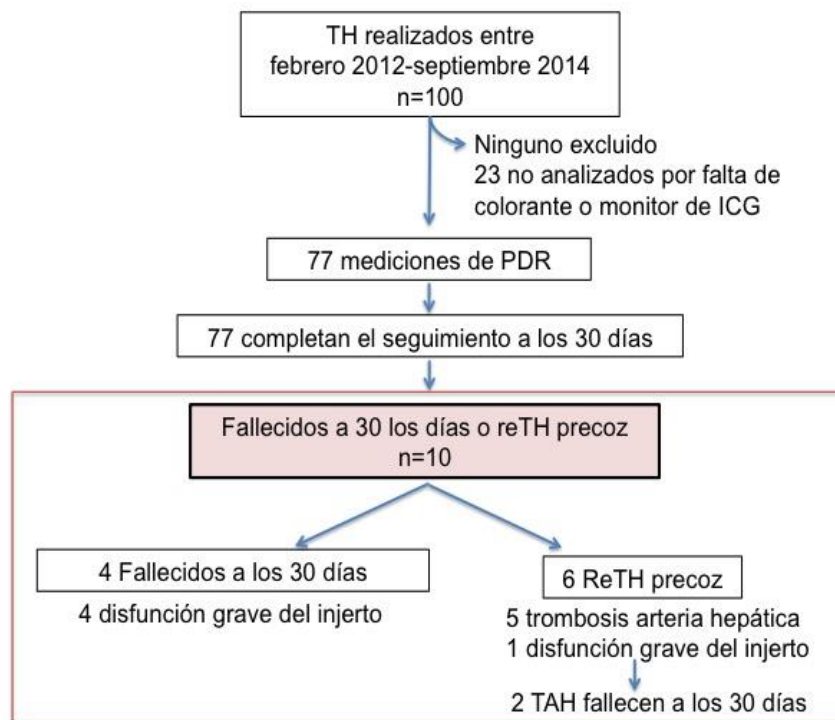
ANÁLISIS DE LA COHORTE DE VALIDACIÓN

El análisis final en la cohorte de validación incluyó a 77 pacientes, de los cuales 10 (12,9%) alcanzaron el evento principal de muerte o trasplante

precoz: 4 pacientes (5,19%) murieron en el primer mes post-trasplante por disfunción del injerto y 6 (7,79%) necesitaron un retrasplante precoz (5 casos por trombosis de arteria hepática y 1 caso de disfunción grave del injerto). Dos de los pacientes retrasplantados tras trombosis arterial murieron en el primer mes tras el retrasplante (Figura 13).

FIGURA 13

Diagrama de flujo de la cohorte de validación



N, número de casos; TH, trasplante hepático; ICG, verde de indocianina; PDR, tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina; ReTH, retrasplante; TAH, trombosis de la arteria hepática.

Las características basales de estos pacientes son similares a las de los pacientes de la cohorte inicial (tabla 15) excepto la edad de los donantes y receptores que es significativamente mayor en la cohorte de validación.

TABLA 15**Comparación de las características basales de los pacientes en las cohortes inicial y validación**

	Cohorte inicial (n=332)	Cohorte de validación (n=77)	Valor de p
DONANTES			
Edad (años)	54 (18)	59 (18)	0,026
Género (hombre/mujer)	197/135 (59,3/40,7%)	47/30 (61/39%)	0,784
IMC (kg/m ²)	26,4 (4)	26,23 (3)	0,663
Sodio plasmático (mEq/l)	147 (9)	147 (8)	0,648
AST (UI/l)	53 (80)	48 (48)	0,647
Estancia en UCI (días)	3 (4)	3 (3)	0,975
RECEPTORES			
Edad (años)	51 (9)	54 (9)	0,032
Género (hombre/mujer)	252/80 (75,9/24,1%)	64/13 (83,1/16,9%)	0,174
IMC (kg/m ²)	26,3 (4)	27,0 (3)	0,43
MELD (puntos)*	15,8 (6)	14,2 (7)	0,052
MELD Na (puntos)*	18,2 (7)	16,7 (7)	0,094
D-MELD	768 (532-1092)	651 (500-1109)	0,111
Etiología de la enfermedad hepática			
Cirrosis alcohólica	68 (20,5)	12 (15,6)	
Alcohol + HCC	25 (7,5)	7 (9,1)	
Cirrosis viral			
HCV	43 (13)	14 (18,2)	
HBV	10 (3)	2 (2,6)	
HCV + alcohol	25 (7,5)	3 (3,9)	
HBV + alcohol	6 (1,8)	1 (1,3)	
HCV + HCC	45 (13,6)	13 (16,9)	
HBV + HCC	11 (3,3)	2 (2,6)	
HCV + HBV	2 (0,6)	0	
HCV + HBV + alcohol	1 (0,3)	0	
HCV + HBV + HCC	2 (0,6)	2 (2,6)	
HCV + alcohol + HCC	16 (4,8)	7 (9,1)	
Trombosis arterial hepática	18 (5,4)	3 (3,9)	
Disfunción primaria del injerto	7 (2,1)	0	
Fallo hepático fulminante	15 (4,5)	4 (5,2)	
Colangitis esclerosante	9 (2,7)	2 (2,6)	
Cirrosis biliar primaria	8 (2,4)	0	
Hemocromatosis	6 (1,8)	0	
Cirrosis autoinmune	4 (1,2)	0	

Otro	11 (3,3)	5 (6,5)
------	----------	---------

IMC, índice de masa corporal; AST, aspartato aminotransferasa; MELD, model for end-stage liver disease); D-MELD=[MELD (puntos) x edad donante (años)]; CHC, carcinoma hepatocelular; VHB, virus hepatitis B; VHC, virus hepatitis C. MELD calculado sin puntos añadidos por excepciones. Datos expresados como media (DS, desviación estándar) o frecuencia (%).

La distribución de los pacientes de esta cohorte en cada grupo de riesgo se recoge en la siguiente tabla:

TABLA 16			
Distribución de los pacientes de la cohorte de validación según su puntuación en la escala de riesgo			
Escala de riesgo	INR1	PDR1 (%/min)	n (%)
0	< 2,2	≥ 10	43 (55,8)
1	≥ 2,2	≥ 10	22 (28,5)
2	< 2,2	< 10	3 (3,8)
3	≥ 2,2	< 10	9 (11,6)

PDR1, tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina en las primeras 24h tras el trasplante; INR1, INR más alto obtenido en las primeras 24h post-trasplante.

La escala de riesgo mostró una gran capacidad predictiva de la muerte o retrasplante precoces en el grupo de pacientes con una puntuación de 3 (tabla 17), que fue superior a la del INR1 o el PDR1 considerados de forma aislada. Cabe destacar que en el grupo de receptores con una puntuación de 3 en la escala de riesgo, el 90,91% de los pacientes fueron correctamente diagnosticados.

TABLA 17

Capacidad predictiva de la puntuación de riesgo y de sus componentes individuales para el diagnóstico de la muerte o retrasplante en la cohorte de validación

	INR1 \geq 2,2	PDR1 $<$10%/min	INR1 \geq 2,2 y PDR1 $<$10%/min Escala de riesgo = 3
Sensibilidad % (95% IC)	60 (27-86)	70 (35-91)	60 (27-86)
Especificidad % (95% IC)	71,6 (59-81)	92,5 (82-97)	95,5 (86-98)
VPP % (95% IC)	24 (10-45)	58,3 (28-83)	66,6 (30-90)
VPN % (95% IC)	92,3 (80-97)	95,3 (86-98)	94,1 (84-98)
RP+ (95% IC)	2,12 (1,12-3,99)	9,38 (3,68-23,91)	13,40 (3,9-45)
RP- (95% IC)	0,56 (0,26-1,21)	0,32 (0,13-0,84)	0,42 (0,20-0,90)
Pacientes correctamente diagnosticados % (95% IC)	70,13 (58-79)	89,61 (80-95)	90,91 (81-95)

PDR1, tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina en las primeras 24h tras el trasplante; INR1, INR más alto obtenido en las primeras 24h post-trasplante; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; RP+, razón de probabilidad positiva; RP-, razón de probabilidad negativa.

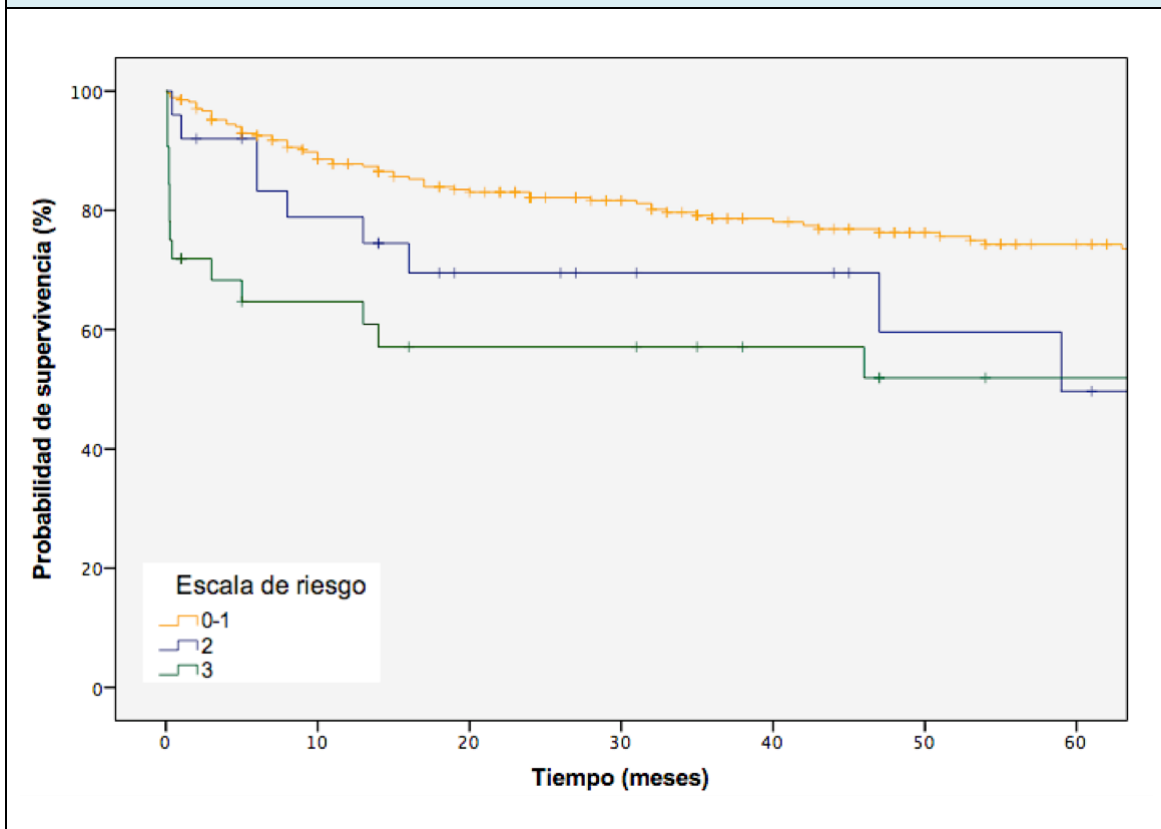
ANÁLISIS DE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS (ANALIZADOS EN LA COHORTE INICIAL)

Supervivencia acumulada

También se evaluó el efecto de la nueva puntuación de riesgo en la supervivencia a largo plazo. Para mejorar la comparación se analizaron conjuntamente los valores 0 y 1 de la escala de riesgo. La probabilidad de supervivencia fue significativamente inferior a medida que aumentaba la puntuación en la escala de riesgo (log-rank, $p=0,001$) (Figura 14).

FIGURA 14

Curva de supervivencia según la escala de riesgo en la cohorte inicial



Duración de la ventilación mecánica, estancia en reanimación y estancia hospitalaria

La escala de riesgo también se asoció con la duración de la ventilación mecánica y la estancia en reanimación, que aumentaban de forma significativa a medida que aumentaba la puntuación en la escala de riesgo (tabla 18). Sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la duración de la estancia hospitalaria.

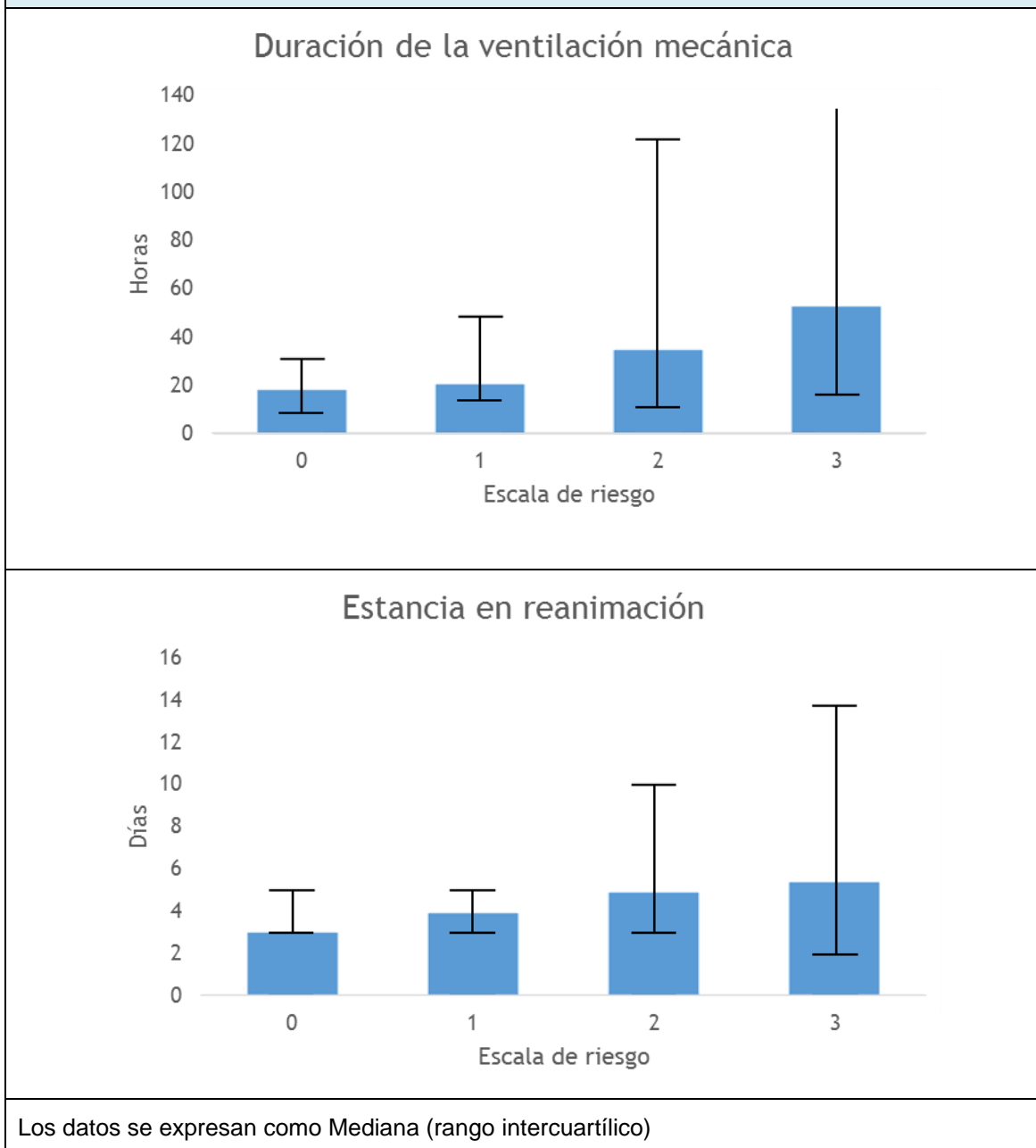
TABLA 18**Duración de la ventilación mecánica, estancia en reanimación y estancia hospitalaria según la puntuación en la escala de riesgo en la cohorte inicial**

	Puntuación en la escala de riesgo				Valor p
	0	1	2	3	
Duración de la ventilación mecánica (horas)	18,5 (9-32)	21 (14-50,5)	36 (11,5-126,5)	54,4 (16,5-236)	< 0,001
Estancia en reanimación (días)	3 (3-5)	4 (3-5)	5 (3-10)	5,5 (2-13,75)	0,023
Estancia hospitalaria (días)	21 (16-36)	24 (17-42)	23 (16,5-54)	32 (13-49,75)	0,476

Los datos se expresan como Mediana (rango intercuartílico)
Test de Kruskal-Wallis

FIGURA 15

Representación gráfica de la duración de la ventilación mecánica y la estancia en reanimación en la cohorte inicial



ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Con la finalidad de confirmar que la exclusión del análisis de los pacientes en los que no se realizó la medición del PDR no influyó en los

resultados del presente estudio, se compararon las características basales de los pacientes incluidos y los excluidos del análisis final en la cohorte inicial.

TABLA 19			
Comparación de las características basales de los pacientes incluidos y los excluidos del análisis por no disponer de PDR en la cohorte inicial			
	Pacientes incluidos (n=332)	Pacientes excluidos (n=97)	Valor de p
DONANTES			
Edad (años)	54 (18)	62 (15)	0,029
Género (hombre/mujer)	197/135 (59,3/40,7%)	53/44 (54,6/45,4%)	0,496
IMC (kg/m ²)	26,4 (4)	27,70 (3)	0,544
Sodio plasmático (mEq/l)	147 (9)	147 (8)	0,738
AST (IU/l)	53 (80)	39 (46)	0,243
Estancia en UCI (días)	3 (4)	3,5 (4)	0,532
RECEPTORES			
Edad (años)	51 (9)	53 (9)	0,136
Género (hombre/mujer)	252/80 (75,9/24,1%)	78/19 (80,4/19,6%)	0,414
IMC (kg/m ²)	26,3 (4)	27,4 (4)	0,024
MELD (puntos)*	15,8 (6)	14,1 (7)	0,100
MELD Na (puntos)*	18,2 (7)	16,8 (7)	0,247
D-MELD*	768 (532-1092)	749 (582-1025)	0,900
Creatinina preoperatoria (mg/dl)	1,23 (1,49)	1,17 (1,8)	0,790
Bilirrubina preoperatoria (mg/dl)	6,1 (7,4)	4,68 (6,4)	0,221
INR preoperatorio	1,70 (0,93)	1,78 (1,73)	0,625
IMC, índice de masa corporal; AST, aspartato aminotransferasa; MELD, model for end-stage liver disease; D-MELD=[MELD (puntos) x edad donante (años)]; Datos expresados como media (DS, desviación estándar) o frecuencia (%). La variable D-MELD no seguía una distribución normal y se expresa como mediana (rango intercuartílico). *MELD calculado sin puntos añadidos por excepciones.			

Para confirmar que la utilización de dos monitores diferentes (LIMON y PICCO2) para realizar la medición del PDR no artefactó la estimación del parámetro se realizó un análisis comparando los valores de PDR1 medidos a lo largo de los años y antes y después de 2010 (fecha de inclusión del monitor PICCO2).

TABLA 20**Análisis del PDR1 según el año de realización del trasplante**

Año	n	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
2002	26	16,9	7,4	13,8	19,9
2003	39	19,6	8,4	16,9	22,3
2004	42	17,2	7,7	14,8	19,7
2005	37	18,6	8,6	15,7	21,5
2006	29	19,1	8,0	16	22,1
2007	24	18,9	7,6	15,7	22,1
2008	30	15,5	6,2	13,1	17,8
2009	35	17,4	9,4	14,2	20,7
2010	33	16	7,8	13,2	18,8
2011	33	17	9	13,8	20,2
2012	34	16,3	6,9	13,8	18,7
2013	32	16,1	7,6	13,3	18,8
2014	15	22	12,5	15	28,9
Total	409	17,6	8,2	16,8	18,4

p=0,289

PDR1 es la tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina obtenido en las primeras 24h post-TH.

TABLA 21**Valor medio de PDR1 antes y después de 2010**

Año	n	Valor de PDR1	
		Media	Desviación típica
Posterior a 2010	147	16,9	8,5
Anterior a 2010	262	17,9	8

P=0,235

PDR1 es la tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina obtenido en las primeras 24h post-TH.

DISCUSIÓN

La posibilidad de estimar el pronóstico precoz de los pacientes receptores de un trasplante hepático es una necesidad clínica fundamental en el postoperatorio que permitiría iniciar rápidamente y guiar las decisiones diagnóstico-terapéuticas en función del riesgo individualizado para cada paciente. En la actualidad no existe un indicador ampliamente aceptado capaz de predecir de forma temprana, consistente y confiable la evolución precoz de estos pacientes. Los avances en el tratamiento pre-trasplante de la enfermedad hepática, la mejoría de la técnica quirúrgica de obtención e implante del injerto y el manejo post-trasplante de los pacientes receptores han convertido al trasplante hepático en la mejor opción terapéutica para los pacientes con enfermedad hepática terminal, ya que permite mejorar su calidad de vida y aumentar la supervivencia (1, 142). Sin embargo, el cuidado de los pacientes en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático continúa siendo complejo y la evolución inicial del injerto es impredecible. Por ello, la existencia de un marcador fiable que permitiera identificar precozmente a los pacientes en riesgo de complicaciones graves permitiría instaurar un abordaje diagnóstico y terapéutico más intensivo y temprano en ellos.

Dado que la disfunción del injerto es el principal factor asociado a una mala evolución postrasplante (143), los mejores marcadores pronósticos deberían ser aquellos que pueden evaluar la función hepática precozmente tras

la reperfusión. Las pruebas de función hepática clásicas, como los niveles de enzimas hepáticas, proteínas de síntesis hepática o bilirrubina, tienen la desventaja respecto a los test dinámicos de función hepática de ser menos específicas, presentar amplia variabilidad y no permitir valorar cambios en la función hepática de forma rápida. Las pruebas dinámicas se basan en analizar funciones hepáticas complejas como el aclaramiento de sustancias (por ejemplo el verde de indocianina [ICG, indocyanine-green]) o la formación de metabolitos (como la conversión de lidocaína en monoetil-glicinexilidido [MEGX]) lo que permite cuantificar el estado funcional del hígado en el momento de la prueba y en periodos relativamente cortos de tiempo (57). El aclaramiento del verde de indocianina tiene la ventaja de que puede ser calculado de forma no invasiva a pie de cama mediante un sensor transcutáneo y un monitor que arroja un resultado objetivo expresado como tasa de desaparición plasmática (PDR) o porcentaje de retención plasmática a los 15 minutos (R15). La medición del aclaramiento del verde de indocianina tras el trasplante hepático ha mostrado resultados prometedores en diversos estudios para predecir la disfunción inicial del injerto (93, 128, 130-132). También, se ha comunicado que el PDR puede alertar precozmente de una trombosis de la arteria hepática (92, 93). Sin embargo, otros estudios no han podido identificar un valor pronóstico significativo del aclaramiento del ICG o sólo han mostrado una contribución limitada (132, 139, 140).

En el presente estudio con una amplia serie de pacientes, se muestra que una escala de riesgo compuesta únicamente por dos variables objetivas (INR y PDR), obtenidas fácilmente dentro de las primeras 24 horas después del

trasplante, es capaz de predecir adecuadamente la mortalidad o necesidad de retrasplante precoces, un evento compuesto, sólido y objetivo.

Uno de los puntos que confiere robustez a la presente tesis es el gran número de pacientes incluidos en el análisis. Se trata de la mayor serie de pacientes publicada con datos del aclaramiento del verde de indocianina en el contexto del trasplante hepático. Los criterios amplios de inclusión, consistentes únicamente en aceptar su participación en el estudio, firmar el consentimiento informado y la ausencia de contraindicación para la administración de verde de indocianina, otorgan validez externa a los resultados.

El motivo de exclusión del análisis final fue la imposibilidad de obtener una medición del PDR. En cuatro casos (0,93%) se decidió no administrar el colorante debido a que los pacientes presentaban alergia al yodo, presente en el preparado de verde de indocianina. Esta prevalencia de alergia a los compuestos yodados es similar a la descrita en la literatura (144). En el resto de los pacientes no se disponía en el primer día postoperatorio de colorante o del monitor imprescindible para realizar la medida de su aclaramiento. Las características basales de estos pacientes excluidos del análisis por la imposibilidad de medir el PDR son similares a las de los pacientes incluidos, salvo la edad del donante y el IMC del receptor que son mayores en el grupo de pacientes excluidos. Estas diferencias, aunque estadísticamente significativas, parecen poco relevantes desde el punto de vista clínico, dado que además el D-MELD es igual en ambos grupos. Por ello, la exclusión de

estos pacientes del análisis final no parece que pueda haber alterado los resultados del presente estudio.

En cuanto a las características de la población incluida en el análisis, los datos demográficos de donantes y receptor y la indicación del trasplante (principalmente cirrosis hepática) coinciden con lo publicado en otros estudios relativos al trasplante hepático (2, 142).

Por todo lo expuesto anteriormente, se puede afirmar que la amplia serie de pacientes estudiada en el presente trabajo es representativa del trasplante hepático y las estimaciones de los parámetros obtenidos de ella son confiables.

Una de las fortalezas de la presente tesis está constituida por la variable evento, una variable compuesta por dos hechos objetivos: la mortalidad a los 30 días o la necesidad de retrasplante en la primera semana tras el trasplante hepático. El hecho de incluir la necesidad de retrasplante en una variable evento compuesta junto con la mortalidad al mes se basó en que se asumió que la mortalidad de estos pacientes en el caso de no recibir un nuevo órgano sería cercana al 100%, y por ello igual de significativa clínicamente que la mortalidad precoz. En este estudio, aquellos pacientes con retrasplante precoz, que posteriormente fallecieron en los 30 días siguientes al retrasplante fueron contabilizados como un único evento, y únicamente se analizaron los datos obtenidos del primer trasplante, debido a que se consideró que los datos postoperatorios y el desenlace podrían estar más relacionados con el estado del paciente previo al segundo trasplante y no reflejar bien la capacidad predictiva de INR y PDR tras el segundo trasplante.

La variable compuesta de mortalidad o retrasplante precoz presenta mayor relevancia clínica que otras variables evento empleadas en estudios similares que utilizan variables subrogadas, como la disfunción del injerto o la necesidad de reintervención entre otras, que maximizan el número de eventos. En general los estudios sobre el pronóstico precoz del trasplante hepático utilizan la disfunción inicial o el fallo del injerto como principal variable objetivo (145). A pesar de la multitud de trabajos publicados al respecto, la disfunción inicial o el fallo primario del injerto no presentan una definición clara, unificada y concordante en la literatura científica (17, 146) que permita comparar los resultados de los diferentes estudios, por lo que es preferible el empleo de una variable evento objetiva, relevante y claramente definida.

La mortalidad precoz y el retrasplante urgente no se ven afectados por otras complicaciones que pueden aparecer a largo plazo en los pacientes trasplantados como son el rechazo del injerto, la recidiva de la enfermedad hepática primaria, las infecciones oportunistas, las complicaciones cardiovasculares o el desarrollo de neoplasias de novo. Por ello este parámetro permite estudiar de forma objetiva la evolución inicial del trasplante, que depende de las características del donante y receptor, del procedimiento quirúrgico de obtención e implante del injerto y de la atención postoperatoria inmediata. Es más, la mortalidad en el primer mes post-trasplante y el retrasplante en la primera semana están considerado por la Sociedad Española de Trasplante Hepático como indicadores relevantes de la calidad de un programa de trasplante (8).

Otro de los elementos que subraya la representatividad de la presente tesis es que las cifras y causas de mortalidad y retrasplante precoces están en

línea con las publicadas previamente en la literatura, lo que indica una vez más la excelente reproducibilidad de los resultados ([10](#), [11](#), [16](#), [147](#)). En la cohorte inicial hubo un paciente que falleció en el primer mes debido a un tromboembolismo pulmonar y cuyos datos de PDR e INR eran normales, es decir que tenía una puntuación de 0 en la escala de riesgo. Si se analiza el rendimiento de la escala de riesgo si se excluye a este paciente, el único cambio significativo observable es una mínima mejoría de los valores predictivos. Sin embargo se decidió mantener a este paciente en el análisis ya que un tromboembolismo pulmonar en el postoperatorio inmediato de un trasplante hepático puede no ser totalmente independiente de las condiciones asociadas al injerto.

Otra fortaleza de la presente tesis es que se evaluaron una gran cantidad de variables que pudieran incidir en la función precoz del injerto y durante todo el proceso del trasplante hepático: condiciones del donante y del receptor, proceso de preservación del injerto, incidencias intraoperatorias y valores analíticos postoperatorios. Respecto a los datos analíticos postoperatorios se maximizó la introducción en los modelos de los peores valores obtenidos en las primeras 24h post-trasplante (Bilirrubina 1, AST1 e INR1) para darle el mayor peso a la característica en el modelo. De todas las variables analizadas en el análisis univariante resultaron predictores significativos el tiempo de isquemia caliente, AST1, INR1 y PDR1 (PDR el primer día postrasplante). Sin embargo, los únicos factores independientes asociados con el evento en el análisis multivariante fueron PDR1 e INR1. Es

importante resaltar que tanto el INR como el PDR se asocian con la función precoz del injerto, que es el principal determinante del resultado del trasplante.

Aunque el INR puede modificarse con el sangrado, el tratamiento de la coagulopatía mediante hemoderivados o fármacos, e incluso reflejar las alteraciones de la coagulación pretrasplante, continúa siendo un marcador de la función del injerto empleado extensamente ([17](#), [55](#), [148](#), [149](#)). El factor VII, dependiente de la vitamina K y de síntesis hepática exclusiva, es un marcador precoz de la enfermedad hepática aguda debido a su vida media corta (4-6 horas) y a que no se afecta por los estados de inflamación ni por la coagulación intravascular diseminada ([57](#)). El test de coagulación convencional que estudia dicho factor es el tiempo de protrombina, y la razón normalizada de éste, el INR ([150](#)). En el contexto del trasplante hepático, se espera que sus valores mejoren en el periodo postrasplante si la función del injerto es adecuada. Podría pensarse que la evolución del INR en el postoperatorio (mejoría o empeoramiento) sería más informativo que un único valor aislado. Desafortunadamente en el presente trabajo no se registró la evolución del INR en el primer día postoperatorio, por lo que no se puede analizar si mejorarían los valores predictivos si se empleara la variación de INR postoperatorio. Sin embargo, lógicamente este enfoque supondría retrasar la obtención de estos datos y obtener una puntuación en la escala de riesgo, posponiendo la posibilidad de tomar medidas correctoras. La decisión de seleccionar el peor valor (el más alto) recogido el primer día postrasplante se basó en el intento de maximizar la capacidad predictiva de este parámetro y de limitar la variabilidad asociada con el posible tratamiento de la coagulopatía. De esta manera se

puede obtener la puntuación de riesgo de forma muy precoz, desde el primer día postrasplante.

Otro factor de la coagulación de síntesis hepática y con vida media corta es el factor V, que es un cofactor del complejo de la protrombinasa, que activa la protrombina a trombina y no es vitamina k dependiente. Ha mostrado ser un buen marcador pronóstico del fallo hepático fulminante (151). En contexto del trasplante hepático, en un estudio reciente la medida del factor V en el segundo día postrasplante, ha mostrado ser un predictor de la función del injerto a los 90 días y de la supervivencia global (152). La determinación del factor V tiene el inconveniente de que, a diferencia del INR que está fácilmente disponible en los hospitales y cuyo resultado podemos obtener en pocos minutos, al tratarse de una prueba especial la medición del factor V no está disponible de rutina lo que hace que los resultados se obtengan tarde, retrasando de este modo la posible toma de decisiones.

El aclaramiento del verde de indocianina es una prueba utilizada desde hace más de cincuenta años para la medida de la función hepática (59). Actualmente es el test dinámico de función hepática más empleado en cirugía hepática (153) y el test de aclaramiento hepático más extendido en la práctica clínica (154). En este trabajo se ha empleado la técnica transcutánea de medición del aclaramiento del verde de indocianina, que es una técnica segura, rápida y fácil de determinar a la cabecera del paciente, lo que refuerza su aplicabilidad en el postoperatorio del trasplante hepático. Se trata de una técnica no invasiva dado que únicamente requiere un acceso venoso que puede ser periférico o central. También presenta la gran ventaja de ser

operador independiente, ya que a los pocos minutos (aproximadamente 8) tras el bolo intravenoso del colorante el monitor arroja el resultado expresado como valor de PDR y R-15, sin necesidad de ninguna intervención ni interpretación posterior (61). De hecho, en el caso de no detectar una adecuada onda de pulso que impida realizar una medida correcta el monitor indica en pantalla que la medición no debe realizarse en ese momento y si pese a ello se produce la inyección del colorante, el monitor no proporcionará ningún resultado. Por ello, una de las potenciales limitaciones de la medida del PDR por este método transcutáneo es la necesidad de una adecuada onda de pulso en el dedo, durante el tiempo que dura la medición, lo que puede ser difícil de obtener en estados de shock, con la administración de vasopresores o con los movimientos del sensor. También existe la posibilidad de obtener un valor erróneamente alto de aclaramiento plasmático si se administran líquidos a altos flujos durante los minutos en los que se realiza la medida, debido a la hemodilución del colorante y no a la adecuada eliminación hepática de éste. Sin embargo, estos hechos se tuvieron en cuenta en el diseño de este trabajo y se minimizaron realizando la medida del PDR en momentos de máxima estabilidad hemodinámica y evitando la administración concomitante de fluidos a alto flujo durante el tiempo que durase la medición. De hecho, hay que destacar que en el presente estudio se pudo obtener una medida válida de PDR en todos los pacientes en los que se disponía de colorante y monitor para medir su aclaramiento. Sólo en 23 pacientes (5,6% del total) no se pudo obtener una medida válida del PDR al primer intento, pero sí se consiguió al segundo intento de medición. La segunda medición siempre se realizó tras un periodo de lavado mínimo de 60 minutos, ya que la administración repetida del

colorante puede artefactar la lectura del aclaramiento del ICG, si los intervalos de administración son inferiores a 30 minutos (59).

No se observó ningún efecto adverso asociado al verde de indocianina en los 332 pacientes en la cohorte inicial ni en los 77 de la cohorte de validación a los que se les administró el compuesto. Tampoco se han comunicado efectos secundarios en otros estudios que emplearon ICG para medir función hepática (60). Todo esto subraya la seguridad de la técnica transcutánea de medición de PDR. En el presente estudio sólo hubo 4 pacientes con alergia al yodo, principal contraindicación para la utilización de esta prueba (66, 67), lo que muestra la gran aplicabilidad de esta técnica con muy escasas ocasiones en los que deba evitarse administrar el colorante.

El hecho de emplear dos monitores distintos a lo largo del estudio para obtener la medida del PDR (LiMON y PICCO2) podría hacer pensar que el resultado del PDR pudo ser medido de diferente forma y con un resultado distinto según cada monitor. El monitor LiMON fue el empleado desde el inicio del estudio en 2002 y el PICCO2 se introdujo en 2010 y desde ese momento se utilizaron ambos monitores de forma indistinta según disponibilidad. Pero no parece que este hecho pueda afectar a la confiabilidad del resultado ya que ambos monitores son fabricados por la misma casa comercial (Pusion Medical Systems SE, Feldkirchen, Alemania) y emplean la misma tecnología de espectrofotometría transcutánea mediante un sensor digital para realizar la determinación de PDR. De todas formas, se realizó una análisis de sensibilidad en el que no se encontraron diferencias entre los valores del PDR1 obtenidos

en todos los pacientes en los diferentes años del estudio, ni en los valores de PDR1 antes y después de 2010, fecha de la incorporación del monitor PICCO2.

En la actualidad, el monitor necesario para obtener la medida del aclaramiento de ICG de forma transcutánea está disponible fácilmente en las unidades de reanimación, ya que integra también un sistema de monitorización hemodinámica invasiva avanzado mediante termodilución transpulmonar y por ello no supone coste adicional. El coste del colorante para realizar cada medición de PDR se sitúa en torno a 80€ en el HGUGM, pero comparado con el gasto global que supone un trasplante hepático, el beneficio que se obtiene parece superarlo. De todas formas para aclarar este punto se debería realizar un estudio económico específico que está más allá del objetivo del presente estudio.

En la literatura se describe ampliamente que el PDR es una medida del aclaramiento del verde de indocianina que refleja la función hepática ([57](#), [153](#)). Sin embargo, el PDR ha sido criticado en el contexto del trasplante hepático, porque depende no solo de la función de los hepatocitos sino también de la perfusión hepática y de la excreción biliar. La perfusión hepática puede modificarse por la administración de sedantes, vasopresores y por la ventilación mecánica, frecuentemente empleados durante y después del TH ([100](#), [102](#), [155](#)). No obstante, la función inicial del injerto también se va a ver afectada por todos estos factores, de manera que el PDR puede aportar una estimación global del estado hepático que podría ser incluso más informativa que la mera estimación de la función hepática, como sugiere el hecho de que la

capacidad predictiva del PDR es mayor que la del INR respecto al evento en el presente estudio. Precisamente debido a que el aclaramiento de ICG se altera en los casos de hipoperfusión hepática u obstrucción biliar, el PDR podría indicar que existe una agresión al hígado antes de que los parámetros de lesión o síntesis hepática lo indiquen. De hecho la trombosis de la arteria hepática en el seno del trasplante hepático también se ha asociado a un PDR bajo, cuyos valores aumentan tras la revascularización exitosa (92, 93). En el presente estudio no se encontraron diferencias entre los pacientes que alcanzaron el evento (muerte o retrasplante precoz) debido a trombosis de la arteria hepática o a otras causas, lo que muestra la versatilidad del PDR para determinar el pronóstico precoz postrasplante independientemente de la causa de ésta.

Algunos estudios han obtenido resultados discordantes en la capacidad predictiva del aclaramiento de ICG en el trasplante hepático. En el estudio de Schneider et al. (132) el PDR postrasplante mostraba ser predictor de la mortalidad o pérdida de injerto al mes, pero sólo medido después del cuarto día postrasplante, no encontrándose capacidad pronóstica del PDR medido en el primer día postoperatorio. En el estudio de Escorsell et al. (140) no se encontraron diferencias significativas en los niveles de PDR entre los pacientes con complicaciones post-trasplante y los que no las presentaron. Sin embargo, la mayoría (6 de 7 pacientes) de los pacientes con PDR <8,8 %/min [punto de corte descrito en un estudio previo de Levesque (92)] sí presentaron rechazo precoz en los primeros quince días del trasplante. Hay que mencionar que Escorsell estudió el PDR a las 48h post-trasplante, no dentro de las primeras 24 como en el presente estudio. En otro estudio de Lock et al. (139) que

analizaba los factores predictivos de disfunción primaria del injerto o complicaciones técnicas postrasplante (sangrado o trombosis vasculares) el PDR post-trasplante no mostraba valor predictivo ni siquiera en el análisis univariante. Sin embargo, es interesante que en este estudio los tres pacientes que presentaron disfunción primaria del injerto tenían un PDR menor de un 10%/min en el primer día postoperatorio. Es importante mencionar que, en estos tres estudios el número de trasplantes analizado es mucho menor que en el presente trabajo (86 en el de Schneider, 59 en el de Escorsell y 99 en el estudio de Lock) y con la baja incidencia de eventos analizado cabe preguntarse si constituyen una muestra suficiente para estudiar el valor diagnóstico del PDR.

En el trabajo de Lock et al. (139) se describe como mejor predictor (AUROC=0,96) de las complicaciones graves post-trasplante hepático el test LiMax (Maximum liver function capacity, máxima capacidad funcional hepática): un test del aliento con metacetina marcada. El LiMax también ha mostrado resultados prometedores en otros campos de la cirugía hepática como la predicción de la mortalidad en la lista pretrasplante hepático (124) o para la decisión del tipo de resección segura para evitar la insuficiencia hepática tras la hepatectomía (156, 157). Esta prueba comparte con el aclaramiento de ICG la ventaja de ser un test dinámico para medir la función hepática que puede realizarse a pie de cama del enfermo. Sin embargo, cabe destacar una mayor complejidad técnica, precisando un analizador específico de CO₂ marcado y que el paciente permanezca al menos 70 minutos conectado a éste mediante una máscara facial especial o a través del tubo orotraqueal. Previo a la inyección intravenosa de metacetina-C¹³, se debe recoger durante diez minutos

el aliento del paciente para establecer la línea de base. Tras la inyección, la metacetina es metabolizada por el citocromo P450 1A2 (CYP1A2), enzima exclusivamente hepática, y excretada por la ventilación, precisando recoger el aire exhalado durante 60 minutos adicionales (158) para determinar la proporción de $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$. Otra limitación es que la actividad del CYP1A2, aunque menos que el CYP3A4, está sometido a variabilidad inter e intraindividual y a la influencia de factores externos como fármacos u otros inductores o inhibidores enzimáticos. Lamentablemente el test LiMax no está generalizado en la práctica clínica y no está disponible en España para poder realizar la comparación con el aclaramiento de ICG. De hecho una de las desventajas es que su empleo y las publicaciones sobre dicho test son escasas y se limitan casi en exclusiva al grupo de investigación del Dr. Stockmann, el inventor del LiMax, reflejando la experiencia en un único centro. Sería deseable un estudio más amplio y multicéntrico para verificar estos resultados en diferentes cohortes y escenarios clínicos. Otras técnicas para medir la función hepática, como el test de lidocaína monoetil-glicinexilidido (MEGX) (159, 160) o la capacidad de eliminación de galactosa (161, 162), fueron estudiadas en el pasado con resultados prometedores, aunque debido a la extensa variabilidad interindividual fue imposible definir puntos de corte confiables. Por ello y debido a que estas técnicas requieren tiempo, son complejas y no pueden realizarse a pie de cama, su utilización se ha limitado a estudios experimentales y no han llegado a la práctica clínica habitual (57). Por el contrario, existe una amplia y variada experiencia con el aclaramiento del verde de indocianina, con numerosas publicaciones de diferentes grupos tanto en cuidados críticos como en enfermedades y cirugía hepática (58-61, 163).

Dado que la supervivencia, tanto del injerto como del paciente es el principal resultado clínico, se definió una puntuación de riesgo que permite clasificar a cada paciente individual dependiendo de la probabilidad de su muerte o retrasplante precoces. Para simplificar la interpretación clínica, se decidió considerar las 2 variables independientemente asociadas al evento de forma dicotómica, en función de un punto de corte. Se decidió no generar un algoritmo complejo, ya que aunque pueda resultar matemáticamente más preciso, podría ser más difícil de calcular limitando así su aplicación en la práctica clínica. En el caso del PDR se eligió el punto de corte de 10%/min, basándonos en la información obtenida en un estudio previo sobre la capacidad del PDR el primer día postrasplante de predecir la disfunción del injerto (128). En el caso del INR el punto de corte de 2,2 se seleccionó empleando el índice de Youden.

Se asignó una puntuación de 2 a los pacientes que tenían un PDR bajo y de 1 a los que tenían un INR alto basándonos en que el odds ratio respecto al evento analizado era aproximadamente el doble en el caso del PDR menor del 10%/min respecto al INR mayor o igual a 2,2. De esta manera se puede obtener de forma rápida el primer día postoperatorio una puntuación de cero a tres (cuatro categorías) en función del mayor riesgo de presentar el evento.

En la cohorte inicial, la escala de riesgo claramente identifica a aquellos pacientes con un riesgo bajo de muerte o retrasplante precoz (el valor predictivo negativo para una puntuación menor de 3 es del 94%). El caso inverso de alto riesgo (3 puntos), no presenta un valor predictivo positivo muy

alto, pero teniendo en cuenta que el riesgo del que hablamos es el de la necesidad de un trasplante urgente o la muerte en un mes, supone una trascendencia clínica de primer orden. De hecho el 50% de los pacientes con tres puntos en la escala de riesgo alcanzaron el evento en la cohorte inicial.

La inclusión del PDR en la escala de riesgo mejora de forma notable la capacidad predictiva del INR, un marcador clásico de la función hepática, como se muestra en el análisis de la curva ROC. Por otro lado, el uso combinado de INR y PDR en lugar del PDR aislado aumenta el valor predictivo y también la proporción de pacientes correctamente clasificados.

Es importante señalar que ante el relativamente bajo número de eventos, se analizó la validez interna de los resultados mediante el análisis bootstrapping y la prueba de Hosmer-Lemeshow, demostrando en ambos casos la robustez de los resultados obtenidos.

La proporción de pacientes que alcanzaron el evento principal (muerte o trasplante precoces) aumentó de forma progresiva con cada valor de la escala de riesgo.

Teniendo en cuenta la necesidad de generalizar a cohortes externas los resultados obtenidas en la cohorte de la que se extrae el modelo y para valorar asimismo la solidez de los estimadores obtenidos en la cohorte inicial, éstos fueron confirmados en una cohorte de validación posterior. Esta cohorte fue constituida por los siguientes cien trasplantes hepáticos realizados en el H.G.U. Gregorio Marañón. Esta cohorte de validación es similar a la cohorte inicial, salvo por una mayor edad de los donantes y receptores. Este dato no es sorprendente ya que esta cohorte es posterior en el tiempo (corresponde a

trasplantes realizados entre los años 2012 y 2014), y la edad media de los donantes hepáticos, al igual que la de los receptores se ha incrementado durante los pasados años como se recoge en el Registro Español de Trasplante Hepático (2).

En esta cohorte de validación la mayoría de los pacientes con puntuación de tres en la escala de riesgo fueron correctamente clasificados. La escala de riesgo en la cohorte de validación mostró un valor predictivo negativo excelente manteniendo un valor predictivo positivo importante. De nuevo hay que recordar que, con sólo dos datos obtenidos en las primeras horas tras el trasplante, en nuestra cohorte de validación podemos identificar un grupo de pacientes con un riesgo del 66,6% de necesitar un retrasplante urgente en la primera semana o de morir en el primer mes. La buena capacidad pronóstica de la escala de riesgo en esta cohorte cronológicamente posterior también demuestra el buen rendimiento de los estimadores pronósticos a lo largo del tiempo.

Uno de los principales puntos fuertes de esta escala de riesgo es que se calcula de forma muy temprana (dentro de las primeras veinticuatro horas) tras el trasplante, lo que permite iniciar medidas precoces para poder mejorar el pronóstico de estos pacientes. Otros parámetros estudiados como predictores de fallo del injerto, sólo han mostrado valor pronóstico significativo medidos varios días tras el trasplante. En un estudio reciente los valores de AST a los 3 días postrasplante se correlacionaban con la supervivencia del paciente e injerto a los 90 días del trasplante (164). En otros estudios otros parámetros bioquímicos como la bilirrubina, transaminasas o la producción de bilis han

mostrado utilidad (20, 56), pero sólo observando su evolución a lo largo de varios días tras el TH, disminuyendo de esta forma la posibilidad de iniciar terapias precoces para poder mejorar el pronóstico de los pacientes. En un estudio retrospectivo se observó que las cifras bajas de plaquetas ($<60.000/\text{mm}^3$) eran también predictoras de la mortalidad y complicaciones graves en los 90 días post-trasplante, pero únicamente medidas en el quinto día post-operatorio (165). Algunos estudios han mostrado la utilidad del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), cuyos valores bajos se asocian con mayor disfunción inicial del injerto o mortalidad en los primeros 90 días postrasplante pero sólo medidos a partir del séptimo (166) o del decimoquinto (167) día postoperatorios.

También se ha estudiado la capacidad predictiva de algunas escalas clínicas para predecir el pronóstico precoz post-trasplante. Algunas de estas escalas aplicadas en el preoperatorio (DRI, ECDS o D-MELD), a pesar de mostrar resultados significativos en la predicción del pronóstico a largo plazo tras el trasplante, carecían de suficiente poder discriminatorio para predecir la supervivencia a corto plazo tanto del paciente como del injerto (43). Aplicadas en el postoperatorio, estas escalas han mostrado resultados contradictorios y sólo consiguen mostrar algún valor pronóstico cuando son calculadas varios días tras la cirugía del implante, limitando la posibilidad de actuar de forma precoz (168). Además hay que puntualizar que algunas de las variables que conforman estas puntuaciones de riesgo (como por ejemplo donantes de raza afroamericana o trasplante Split) no son apropiadamente aplicables a los donantes en nuestro país. De hecho, la Sociedad Española de Trasplante Hepático recomienda la elaboración de un índice de riesgo del donante

hepático en España (8). La puntuación de riesgo generada en el presente estudio no va a evaluar las posibles causas de la disfunción del injerto, ya que no incluye variables del donante, características preoperatorias del receptor, ni de la intervención quirúrgica, pero sí va a permitir identificar el estado del injerto en el postoperatorio inmediato.

La escala de riesgo desarrollada en este trabajo podría detectar precozmente aquellos pacientes con disfunción inicial del injerto y adelantar la introducción de terapias de soporte. La disfunción inicial del injerto hepático puede ser reversible o progresar a un fallo irreversible que precise un trasplante urgente o lleve a la muerte del receptor. Desde un punto de vista teórico las terapias de soporte podrían ayudar a la regeneración hepática y revertir la disfunción hepática o bien servir como puente hasta la llegada de un nuevo órgano para trasplantar. Algunas terapias de soporte en estudio incluyen la infusión de prostaglandinas (26, 169-172), plasmaféresis (173), diálisis de albúmina (MARS) y sistemas bioartificiales de soporte hepático (174, 175). Aunque estas terapias hasta ahora no han mostrado mucho éxito, cabe la posibilidad de que aplicándolas en un grupo seleccionado de pacientes de alto riesgo mostrasen mayor efectividad. Por otra parte, en el futuro surgirán nuevas posibilidades de tratamiento precoz de la disfunción post-trasplante y entonces una clasificación como la desarrollada en este trabajo nos permitirá seleccionar qué pacientes son los que debemos intentar tratar. Mientras tanto, permite identificar a los pacientes con un riesgo muy alto, y aunque el limitado valor predictivo positivo no permite tomar la determinación de trasplantar a un paciente ni aún con una puntuación de 3, sí que nos obliga a prestarle mayor

atención por ejemplo mediante ecografía doppler o escáner, y revisión en quirófano si hay sospecha de una complicación técnica solucionable.

La escala de riesgo podría ayudar a anticipar estrategias de profilaxis, detección y tratamiento precoz de complicaciones vasculares. La trombosis de la arteria hepática es la complicación vascular post-trasplante más grave. Es necesario el diagnóstico precoz de esta complicación para realizar la revascularización temprana, antes de que la disfunción del injerto sea irreversible, evitando el retrasplante (40). En la actualidad, en el HGUGM, la ecografía doppler se realiza de rutina en el primer día del postoperatorio del trasplante hepático a todos los pacientes, y en días sucesivos sólo en el caso de que se aprecie deterioro de la función hepática o sospecha de fallo del injerto. Los pacientes de alto riesgo (3 puntos en la escala de riesgo) podrían ser candidatos a la realización de ecografía-doppler de forma más frecuente los primeros días tras la cirugía. De esta forma la detección temprana de una trombosis vascular permitiría instaurar un tratamiento (percutáneo o quirúrgico) antes de que el injerto se deteriore irreversiblemente y disminuir la necesidad de retrasplante y el riesgo de muerte.

Por otro lado, dado el alto valor predictivo negativo de la escala de riesgo, ésta también podría emplearse para seleccionar a los pacientes candidatos a recibir un apoyo clínico menos estricto, evitando una prolongación innecesaria de su estancia en reanimación. En el grupo de pacientes de riesgo bajo (0 o 1 punto) podría utilizarse una monitorización menos invasiva, con aumento del intervalo entre analíticas sanguíneas y proceder a la retirada precoz de sondas urinarias, catéteres arteriales y vías centrales. Estas medidas permitirían disminuir las infecciones y otras complicaciones relacionadas con

catéteres, y además todo ello redundaría en una optimización del empleo de recursos en los pacientes dependiendo de su riesgo individual calculado.

Aunque la escala de riesgo calculada el primer día post-trasplante parece indicar principalmente la función inicial del injerto, esta puntuación también se asoció con la mortalidad global, y se observa claramente una menor supervivencia en los pacientes de riesgo alto más allá del primer mes.

Una puntuación alta en la escala de riesgo también se asoció significativamente con otros resultados relevantes tras el trasplante, como una mayor duración de la ventilación mecánica y de la estancia en reanimación. Sin embargo, no se asoció con una prolongación de la estancia hospitalaria. Puede sorprender que una puntuación de riesgo alta no se asocie con complicaciones que prolonguen la estancia en el hospital, pero esto podría deberse a que se trata de complicaciones tan graves que llevan a una muerte rápida en muchos pacientes.

El presente estudio presenta también una serie de limitaciones.

- Se trata de un estudio analítico, observacional prospectivo donde el análisis de los datos se ha realizado de forma retrospectiva y sólo prospectivamente en la cohorte de validación. Pese a ello, la robustez de los resultados ha sido evaluada en la cohorte inicial con un análisis bootstrapping y el test de Hosmer-Lemeshow muestra una buena calibración. La solidez de los resultados también se apoya en una variable evento objetiva. Además la escala de riesgo derivada de la cohorte inicial tiene un buen rendimiento en una cohorte de validación posterior.

- Desde un punto de vista metodológico, el número relativamente bajo de eventos podría disminuir la validez interna del modelo, pero el análisis bootstrap confirma el valor predictivo de PDR1 e INR1.

- No se ha estudiado la influencia de aplicar la puntuación de riesgo derivada del presente trabajo en la toma de decisiones para guiar la práctica clínica en el postoperatorio del trasplante. Sin embargo, esto está lejos del alcance del presente estudio. Haría falta una tercera fase, preferentemente en un estudio multicéntrico, en la que se investigue el efecto de aplicar la puntuación de riesgo y las potenciales medidas diagnósticas y terapéuticas basadas en el riesgo individualizado para cada paciente comprobando si se consigue mejorar la evolución de estos pacientes.

- En este trabajo no se estudiaron otras variables biológicas que podrían haber tenido un papel en la capacidad de predicción del pronóstico precoz post-trasplante. Por ejemplo, el IGF1, pero la dificultad de la medida y la imposibilidad de determinarlo a pie de cama del paciente limitarían su utilidad. El pH o el aclaramiento de lactato también pueden ser predictores de la disfunción inicial del injerto (176), pero varias consideraciones desaconsejaban su inclusión en el análisis: la gran variabilidad del valor del pH y su alteración por las condiciones ventilatorias y el estado de oxigenación del paciente, la alteración de sus valores si se administran hemoderivados o fluidos que contengan lactato (como la solución de Ringer o de Hartman) y la complejidad de la condición metabólica en casos de bajo gasto, sepsis o insuficiencia renal.

- No se ha analizado la posible influencia de las distintas pautas de inmunosupresión sobre las determinaciones de PDR1 ni de INR1 a pesar de que ha ido variando a lo largo de los años que comprende el estudio (2002-

2014). Salvo los corticoides, que se administran en el intraoperatorio tras la reperfusión del injerto y que están presentes en la práctica totalidad de las pautas de inmunosupresión, el resto de inmunosupresores se administran tras el ingreso en la unidad de reanimación, de manera que en el momento de la determinación del PDR1 e INR1 no se espera que tengan influencia sobre estos valores. No fue analizada la influencia de la compatibilidad de grupo sanguíneo respecto a la variable evento, pero de los siete pacientes que recibieron un órgano incompatible, ninguno presentó un rechazo agudo ni alcanzó el evento (muerte o retrasplante precoces).

- No se pudo estudiar la relación entre la ecografía doppler del primer día postrasplante y el PDR1. Aunque el doppler postoperatorio es el gold estándar para la detección de la trombosis de la arteria hepática, es una prueba operador-dependiente y obtiene resultados que son principalmente cualitativos. En este estudio aunque se realizó ecografía-doppler a la gran mayoría de los pacientes, no se pudo obtener una relación definida con la medida cuantitativa del PDR ni con la escala de riesgo.

- En cuanto a la forma de seleccionar los puntos de corte: las categorías de INR1 se definieron en función del resultado obtenido en la población del presente estudio, por lo que esto puede hacer que el punto de corte seleccionado maximice la capacidad predictiva del modelo en la primera cohorte (cohorte de desarrollo del modelo). Por otro lado el punto de corte elegido para el PDR1 se seleccionó en base a un estudio previo para analizar la gravedad de la disfunción del injerto pero no para analizar la mortalidad al mes. Sin embargo para ambos parámetros el punto de corte se aplicó prospectivamente en la cohorte de validación con un resultado de valores

predictivos incluso ligeramente mejores que los obtenidos en la cohorte inicial, lo que confirma su validez. Además el hecho de que las variables utilizadas de forma continua también tuvieran una adecuada capacidad predictiva refuerza su valor pronóstico.

- El análisis de la supervivencia a largo plazo no tuvo en cuenta variables que pudieron influir en el resultado, como la recurrencia del VHC o el carcinoma hepato-celular, complicaciones cardiovasculares y tumores de novo. De todas formas la baja supervivencia que se observa en los pacientes con 3 puntos en la escala de riesgo sugiere claramente la influencia de la función precoz del injerto en el pronóstico global tras el TH.

CONCLUSIONES

1.- La tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina (PDR), determinada mediante una técnica no invasiva en las primeras 24 horas tras un trasplante hepático humano, es un buen predictor del pronóstico precoz tras el trasplante.

2.- La combinación del PDR con el INR, en una escala de riesgo simple y objetiva, mejora la capacidad predictiva del PDR en el postoperatorio del trasplante hepático y puede ayudar en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en este grupo de pacientes.

3.- La escala de riesgo también se asocia a la mortalidad a largo plazo tras el trasplante hepático y a la duración de la ventilación mecánica y la estancia en reanimación.

4.- La aplicación futura de esta puntuación de riesgo debería pasar por la realización de estudios aleatorizados que, utilizando esta herramienta ayuden en la toma de decisiones clínicas, tanto diagnósticas como terapéuticas, en los pacientes receptores de un trasplante hepático.

RESUMEN

INFLUENCIA PRONÓSTICA DE LA DETERMINACIÓN PRECOZ DEL ACLARAMIENTO DEL VERDE DE INDOCIANINA EN LA EVOLUCIÓN DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Introducción

El trasplante hepático (TH) es la mejor opción terapéutica para pacientes con enfermedad hepática terminal. La evolución precoz tras el trasplante es una cuestión fundamental que depende de las características del donante, del receptor, del procedimiento quirúrgico y de la asistencia intra y postoperatoria. Sin embargo, en la actualidad no existen herramientas validadas capaces de predecir de forma precoz la mortalidad a corto plazo o la necesidad de retrasplante urgente en los receptores de un TH. La posibilidad de identificar de forma precoz aquellos pacientes en mayor riesgo de muerte y retrasplante tempranos sería ideal para su correcto manejo en el postoperatorio inmediato.

El aclaramiento del verde de indocianina, un colorante hidrosoluble y no tóxico, se utiliza para medir la función y el flujo sanguíneo hepático. Se puede medir la tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina (PDR) de forma no invasiva y a pie de cama por espectrofotometría transcutánea pulsátil, demostrando una adecuada correlación con la medida invasiva. La

determinación precoz del aclaramiento de verde de indocianina, expresado como tasa de desaparición plasmática (PDR), se ha asociado con una elevada capacidad predictiva de la función inicial del injerto hepático en algunos estudios. Sin embargo, otros estudios no han podido confirmar el valor pronóstico del PDR en el trasplante.

Objetivos

El objetivo principal del presente estudio es analizar la capacidad pronóstica de la determinación del PDR en el postoperatorio inmediato, o la combinación de éste con otros parámetros clínicos, para la predicción del pronóstico precoz tras el trasplante hepático. Los objetivos secundarios son analizar la relación del PDR con otros resultados relevantes tras el trasplante como la supervivencia global, la duración de la ventilación mecánica, la estancia en reanimación y la estancia hospitalaria.

Pacientes y métodos

Los trasplantes hepáticos realizados en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), un centro terciario de referencia en Madrid, se estudiaron en dos fases: cohorte inicial (429 TH, desde febrero 2002 a febrero de 2012) y cohorte de validación (100 TH, desde febrero de 2012 a septiembre de 2014). Los receptores eran pacientes adultos y todos los injertos procedieron de donante cadáver tras muerte cerebral. En la cohorte inicial se realizó el análisis en 332 TH (77,3 %) en los que se realizó una determinación de PDR mediante la técnica no invasiva de espectrofotometría pulsátil dentro de las primeras 24 horas (mediana de tiempo: 6,4 horas; rango 2-24 horas)

después del trasplante (PDR1). Las causas de no determinación del PDR en esta cohorte fueron 4 casos de alergia al yodo y en 93 casos por falta de disponibilidad del monitor o del colorante necesario. El análisis en la cohorte de validación incluyó 77 trasplantes tras excluir a 23 por falta de monitor o colorante para determinar el PDR. Se pudo obtener una medida válida de PDR en todos los pacientes en los que se disponía de monitor y colorante.

La variable evento principal fue la mortalidad a los 30 días o la necesidad de retrasplante en la primera semana tras el TH. Se analizaron variables del donante, del receptor y de la cirugía de extracción e implante del injerto. Se realizó un análisis de regresión logística uni y multivariante y análisis bootstrapping. Para simplificar la interpretación clínica del modelo final, las variables independientemente asociadas al evento se categorizaron y se construyó una puntuación de riesgo ponderado según su odds ratio. Se estudiaron los valores predictivos y se analizó la curva de características operativas del receptor (ROC). La capacidad pronóstica de la puntuación de riesgo derivada del análisis de esta cohorte inicial se evaluó posteriormente en la cohorte de validación.

Como variables secundarias se estudiaron la supervivencia a largo plazo con el test de Kaplan-Meier (rango logarítmico). La necesidad de ventilación mecánica, estancia en reanimación y estancia hospitalaria se estudiaron con el test de Kruskal-Wallis.

Para las pruebas estadísticas se consideró significativa una p menor que 0,05.

Resultados

En la cohorte inicial, 33 pacientes (9,9 %) presentaron el evento principal de trasplante o muerte precoz. En el análisis univariante el tiempo de isquemia caliente, el PDR1, el INR1 y AST1 (mayores valores de INR y AST en las primeras 24 horas), se asociaron al evento principal. Sin embargo, únicamente el PDR1 (odds ratio [OR]: 0,85; intervalo de confianza [IC] 95% 0,79-0,92) y el INR1 (OR 1,45; IC 95% 1,17-1,82) se mantuvieron en el análisis multivariante.

Para simplificar la interpretación clínica se categorizaron estas variables en función de los puntos de corte de 2,2 o mayor para el INR o menor a 10%/min para el PDR. Se construyó una escala de riesgo ponderada por el odds ratio de las variables categorizadas (INR1 \geq 2,2 [OR: 2,91; IC 95% 1,3-6,53]; PDR1 < 10%/min [OR: 7,89; IC 95% 3,59-17,34]) de manera que se asignó un punto si el INR era 2,2 o mayor y dos puntos si el PDR era menor a 10%/min. En análisis bootstrapping se confirmó el valor predictivo independiente de estas variables categorizadas. Con esta puntuación los pacientes se pueden distribuir en 4 categorías de riesgo, de 0 a 3 (**0**: INR1 < 2,2 y PDR1 \geq 10 %/min; 182 pacientes (54,8%). **1**: INR1 \geq 2,2 y PDR1 \geq 10 %/min; 93 pacientes (28 %). **2**: INR1 < 2,2 y PDR1 <10 %/min; 25 pacientes (7,5 %). **3**: INR1 \geq 2,2, PDR1 <10 %/min; 32 pacientes (9,6 %).

La proporción de pacientes que alcanzaron el evento principal de trasplante o mortalidad precoz aumentó progresivamente con los valores de la puntuación de riesgo (4,4%, 6,5%, 12%, y 50% para valores de 0, 1, 2 y 3, respectivamente. Chi² de tendencia; p< 0.001). Los valores predictivos para la variable evento de una puntuación de 3 fueron del 50 % el valor predictivo

positivo (VPP) y del 94 % el valor predictivo negativo (VPN), con sensibilidad 48% y especificidad 95%. Estos valores predictivos son mejores que los del PDR1 o el INR1 empleados de forma aislada. El test de Hosmer-Lemeshow mostró una buena calibración del modelo. El área bajo la curva ROC (AUROC) de la escala de riesgo fue de 0,76 (IC 95 % 0,66-0,86; $p < 0,001$), mayor a la del INR1 (AUROC 0,66; IC 95% 0,56-0,75) o el PDR1 (AUROC 0,72; IC 95% 0,62-0,82) considerados de forma aislada.

La probabilidad de supervivencia fue significativamente menor a medida que aumentaba la puntuación en la escala de riesgo (log-rank, $p = 0,001$). La escala de riesgo también se asoció de forma significativa con la duración de la ventilación mecánica (18,5 [9-32], 21 [14-50,5], 36 [11,5-126,5] y 54,4 [16,5-236] horas para una puntuación de 0, 1, 2 y 3, respectivamente; $p < 0,001$) y la estancia en reanimación (3 [3-5], 4 [3-5], 5 [3-10] y 5,5 [2-13,75] días para una puntuación de 0, 1, 2, y 3 respectivamente; $p = 0,023$). Sin embargo no se asoció con la duración de la estancia hospitalaria.

En la cohorte de validación 10 pacientes de los 77 analizados (12,9%) presentaron el evento principal. La distribución de los pacientes de esta cohorte según la puntuación en la escala de riesgo fue de 43 pacientes (55,84%), 22 pacientes (28,57%), 3 pacientes (3,89%) y 9 pacientes (11,68%) para una puntuación de 0, 1, 2 y 3 respectivamente. En esta cohorte una puntuación de 3 en la escala de riesgo mostró una buena capacidad diagnóstica respecto a la muerte o retrasplante precoces (sensibilidad 60%; especificidad 95,5%; VPP 66,7%; VPN 94,1%).

Discusión

La posibilidad de estimar el pronóstico precoz de los receptores de TH es una necesidad clínica fundamental que permitiría iniciar rápidamente y guiar las decisiones diagnóstico-terapéuticas en función del riesgo individualizado para cada paciente. En la actualidad no existe un indicador ampliamente aceptado capaz de predecir de forma temprana, consistente y confiable la evolución precoz de estos pacientes.

En el presente estudio, se muestra que una escala de riesgo compuesta únicamente por dos variables objetivas (INR y PDR), obtenidas fácilmente dentro de las primeras 24 horas después del trasplante, es capaz de predecir adecuadamente la mortalidad o necesidad de retrasplante precoces. La inclusión del INR en la puntuación de riesgo mejora la capacidad predictiva del PDR considerado de forma aislada. La puntuación de riesgo identifica claramente aquellos pacientes con riesgo bajo de alcanzar el evento (VPN 94% para pacientes con puntuación <3), los pacientes con puntuación de 3 en la escala de riesgo tienen un riesgo considerable de muerte o retrasplante precoces (50%).

Los resultados del trabajo son especialmente relevantes dado que se estudiaron una amplia mayoría de variables asociadas con la función inicial del injerto y con el todo el proceso de trasplante hepático. Se trata de la mayor serie publicada de pacientes con datos de PDR en el trasplante hepático. Uno de los elementos que confiere solidez al estudio es la elección de una variable evento robusta, objetiva, reproducible y clínicamente relevante. Hay que destacar que las variables que componen la escala de riesgo, INR y PDR, se asocian con la función inicial del injerto que es el principal determinante de la

evolución del trasplante hepático. La determinación del PDR por la técnica de espectrofotometría transcutánea es fácil, rápida, operador-independiente, segura y puede realizarse a pie de cama del paciente. Otra de las fortalezas del estudio es que la puntuación de riesgo se calcula de forma muy precoz tras el trasplante, a diferencia de otros datos clínicos y analíticos que han mostrado utilidad pronóstica en el TH pero sólo medidos varios días tras el trasplante, disminuyendo la posibilidad de tomar medidas tempranas para mejorar el pronóstico de los pacientes.

La puntuación de riesgo derivada del presente trabajo podría ayudar a anticipar estrategias encaminadas a la detección precoz de complicaciones vasculares o a la introducción de terapias de soporte hepático y también podría resultar útil a la hora de considerar un retrasplante precoz. Adicionalmente, dado su alto valor predictivo negativo, la escala de riesgo podría emplearse para seleccionar aquellos pacientes candidatos a recibir un apoyo clínico menos estricto, optimizando el empleo de recursos y evitando una prolongación innecesaria de su estancia en reanimación.

Conclusiones

El PDR, determinado mediante una técnica no invasiva en las primeras 24 horas tras un trasplante hepático, es un buen predictor del pronóstico precoz postrasplante.

La combinación del PDR con el INR, en una escala de riesgo simple y objetiva, mejora la capacidad predictiva del PDR tras el trasplante hepático y puede ayudar en el manejo postoperatorio de este grupo de pacientes.

La escala de riesgo también se asocia a la mortalidad a largo plazo tras el trasplante hepático y a la duración de la ventilación mecánica y la estancia en reanimación.

La aplicación futura de esta puntuación de riesgo debería pasar por la realización de estudios aleatorizados que, utilizando esta herramienta ayuden en la toma de decisiones clínicas, tanto diagnósticas como terapéuticas, en los pacientes receptores de un trasplante hepático.

SUMMARY

PROGNOSTIC ABILITY OF EARLY MEASUREMENT OF INDOCYANINE GREEN CLEARANCE IN DETERMINING SHORT-TERM OUTCOME AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Introduction

Liver Transplantation (LT) is the best therapeutic solution for patients with end-stage liver disease. Short-term outcome after LT is a critical issue that depends on donor, recipient and transplant procedure characteristics. It can also be affected by intraoperative and immediate postoperative care. To date, no validated predictive tool has been established for early death or retransplantation after LT. The possibility of prompt identification of patients at higher risk of early death or retransplantation could provide invaluable help for their proper management in the immediate post-operative period.

Indocyanine green (ICG) clearance, a water-soluble non-toxic dye, is used to assess liver blood flow and function. Plasma disappearance rate of ICG (PDR) can be measured by a non-invasive and point-of-care technique based on transcutaneous pulse spectrophotometry. There is a good correlation between the classic invasive and the transcutaneous method to assess ICG clearance. Some studies have shown that early measurement of PDR after LT

is closely associated with initial graft function. However, other studies could not confirm the prognostic value of PDR in LT.

Objectives

The main goal of the present study was to evaluate the usefulness of early measurement of PDR, either alone or combined with other clinical variables in a risk score for predicting short-term outcome after LT. Our secondary objective was to analyze the capacity of PDR to predict other relevant outcomes such as overall mortality, duration of mechanical ventilation and length of intensive care unit (ICU) and hospital stay.

Patients and methods

The LT performed in Hospital General Universitario Gregorio Marañón, a tertiary referral center in Madrid, were studied in two phases: training cohort (429 LT, from February 2002 to February 2012) and validation cohort (100 LT, from February 2012 to September 2014). All LT studied were performed in adult patients and all donations were after brain death, none were after cardiac death or from living donors. In the training cohort, the analysis was performed in 332 LT procedures (77.3%) with a PDR measurement by the non-invasive pulse spectrophotometry technique that was obtained within the first 24 hours after the surgical procedure (PDR1). Median time between end of surgery and the ICG test was 6.4 hours (range, 2-24h). The causes of non-determination of PDR in this cohort were 4 cases of iodine allergy and 93 cases of non-availability of an ICG monitor or dye. In the validation cohort the study sample comprised 77 LT (77%) procedures after the exclusion of 23 patients owing to non-availability of

the ICG or a device to monitor PDR. A valid measurement of PDR was obtained in all the patients included in the final analysis.

The primary endpoint was death within the first 30 days or retransplantation within the first 7 days after LT. Donor, recipient and intraoperative data were investigated. Univariate and multivariate logistic regression and bootstrapping analyses were performed. To simplify clinical interpretation of the final model, the variables independently associated with the endpoint were categorized. A risk score was then constructed and weighted according to the odds ratio (OR) of each of the included variables. To assess the predictive capacity of the risk score in the training cohort a receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis and predictive values were evaluated. The predictive ability of the risk score was later tested in the validation cohort by evaluating the sensitivity, specificity and predictive values.

As for the secondary endpoints, long-term survival was analyzed with Kaplan-Meier survival curve (log rank test). Duration of mechanical ventilation, hospital and ICU stay were studied with Kruskal-Wallis test.

For statistical tests, a p value less than 0.05 was considered significant.

Results

In the training cohort, 33 patients (9.9%) reached the main endpoint of early death or retransplantation. In the univariate analysis, only 4 variables were significantly associated with the endpoint: warm ischemia time, PDR1, INR1 and AST1 (INR1 and AST1 denote the highest value obtained within the first 24 h after LT). However, only PDR1 (OR, 0.85; 95% confidence interval [CI] 0.79-

0.92) and INR1 (OR, 1.45; 95% CI, 1.17-1.82) were independently associated with the endpoint in the multivariate analysis.

To simplify clinical interpretation both variables were categorized according to cut-off points: PDR1 under 10%/min and INR1 level equal or over 2.2. A risk score, weighted by OR obtained from the categorized variables (PDR1 <10%/min: OR, 7.89; 95% CI 3.59-17.34; INR1 \geq 2.2: OR, 2.91; 95%CI 1.3-6.53) was then designed by assigning 2 or 0 points when the PDR1 value obtained was below or greater than 10%/min and 0 or 1 point when the INR1 value was below or greater than 2.2. Bootstrapping analysis confirmed the independent predictive value of these categorized variables. According to this risk score, 4 categories were possible, from 0 to 3 points (**0**: INR1 < 2.2 and PDR1 \geq 10 %/min; 182 patients (54.8%). **1**: INR1 \geq 2.2 and PDR1 \geq 10 %/min; 93 patients (28 %). **2**: INR1 < 2.2 y PDR1 <10 %/min; 25 patients (7.5 %). **3**: INR1 \geq 2.2 and PDR1 <10 %/min; 32 patients (9.6 %).

The proportion of patients who reached the main endpoint increased progressively with the risk score value (4.4%, 6.5%, 12%, and 50% for risk scores of 0, 1, 2 and 3, respectively; Chi2 for trend, $p < 0.001$). A risk score of 3 points had a positive predictive value (PPV) of 50% and a negative predictive value (NPV) of 94%, with 48% sensitivity and 95% specificity for the main endpoint. The newly proposed score had greater predictive capacity than INR or PDR assessed separately. Hosmer-Lemeshow test showed a good calibration of the predictive model. The area under the ROC curve (AUROC) of the risk score as a whole showed better diagnostic performance (AUROC, 0.76; 95% CI 0.66-0.86; $p < 0.001$) than that of INR1 (AUROC 0.66; 95% CI 0.56-0.75) or PDR1 (AUROC, 0.72; 95% CI 0.62-0.82) when analyzed separately.

The probability of survival was significantly lower when the risk score increased (log-rank, $p=0.001$). Finally, the new risk score was also significantly associated with the duration of mechanical ventilation (18.5 [9-32], 21 [14-50.5], 36 [11.5-126.5] and 54.4 [16.5-236] hours for a score of 0, 1, 2 y 3, respectively; $p < 0,001$) and with the length of ICU stay, which increased significantly as the score increased (3 [3-5], 4 [3-5], 5 [3-10] and 5.5 [2-13.75] days for a score of 0, 1, 2, y 3 respectively; $p=0.023$).

In the validation cohort 10 patients out of the 77 patients included in the final analysis (12.9%) reached the main endpoint. The distribution of patients according to the risk score in this cohort was: 43 patients (55.84%), 22 patients (28.57%), 3 patients (3.89%) and 9 patients (11.68%) for a risk score of 0, 1, 2 and 3 respectively. The risk score easily predicted early death or need for retransplantation in patients with a score of 3 points (sensitivity, 60%; specificity, 95.5%; PPV 66.7%; NPV 94.1%).

Discussion

Short-term mortality and the need for urgent retransplantation are still major problems in the management of LT recipients. The ability to estimate short-term outcome after LT is an essential clinical need that could let clinicians quickly begin and guide diagnostic and therapeutic measures according to each patient individualized risk. To date, no widely accepted predictive tool has been established for one-month mortality.

In the present large-scale study, we showed that a simple risk score comprising only 2 objective variables (INR1 and PDR1) that were easily obtained within the first 24 hours after surgery is a good predictor of early

outcome, as defined by early mortality and the need for retransplantation. The inclusion of INR in the risk score clearly improves the predictive ability of isolated PDR. Although the risk score clearly identifies those patients with a low risk of poor outcomes (NPV score < 3, 94%), a score of 3 points was also associated with a considerably high risk (50%) of early death or retransplantation.

The results of this study are particularly relevant, given that the vast majority of the variables associated with early graft dysfunction and with the whole LT process were studied. It is the largest published series of patients with PDR data in the setting of LT. The choice of a robust, objective and clinically significant endpoint is one of the elements that give strength to the study. It is important to highlight that both INR and PDR are associated with early graft function, which is the main determinant of the outcome of LT patients. PDR measurement by the transcutaneous non-invasive pulse dye densitometry is a safe, quick and easily applicable bedside technique. One of the strengths of the risk score is that it is calculated early after reperfusion, unlike other clinical parameters, such as bilirubin, transaminases or bile production, which have proven useful, although only measured several days after LT, thus decreasing the possibility of initiating therapeutic interventions early to improve patient outcomes.

The risk score could help to anticipate strategies aimed at early detection of vascular complications, such as arterial thrombosis, and introduction of support therapies. The score could also prove useful when considering an early retransplantation. Furthermore, given its high NPV, the score could be

used to select candidates to receive less stringent clinical support, thus optimizing available resources and avoiding unnecessary ICU stay.

Conclusions

PDR, measured by a non-invasive technique within the first 24 hours after LT, is a good predictor of short-term survival or the need for retransplantation.

The combination of PDR with INR in a simple and objective risk score improves the predictive ability of isolated PDR and it can help in diagnostic and therapeutic decision-making after LT.

The risk score is also associated with long-term survival, and length of mechanical ventilation and ICU stay.

Future implementation of this risk score should go through randomized studies that use this tool to assist clinical decision-making, both diagnostic and therapeutic, in patients receiving a LT.

PUBLICACIÓN DERIVADA

Los resultados de la presente tesis han sido publicados parcialmente en un artículo de la revista Transplantation:

Olmedilla L, Lisbona CJ, Pérez-Peña JM, López-Baena JA, Garutti I, Salcedo M, Sanz J, Tisner M, Asencio JM, Fernández-Quero L, Bañares R. Early measurement of indocyanine Green clearance accurately predicts short-term outcomes after liver transplantation. *Transplantation* 2016; 100: 613-620.

ABREVIATURAS

AC	Variaciones causadas por el la sangre pulsátil arterial
ACV	Accidente cerebrovascular
ALT	Alanina amino-transferasa
Angio-TC	Angiografía por tomografía computarizada
ANOVA	Análisis de la varianza con un factor
AST	Aspartato amino-transferasa
ATP	Adenosina trifosfato
AUROC	Área bajo la curva ROC (Del inglés: <i>Area under the ROC curve</i>)
CHC	Carcinoma hepatocelular
CI	Aclaramiento (Del inglés: <i>Clearance</i>)
CNI	Anticalcineurínicos (Del inglés: <i>Calcineurin Inhibitor</i>)
D-MELD	MELD donante (Del inglés: <i>Donor-MELD</i>) Producto de la puntuación MELD preoperatoria por la edad del donante en años
DC	Luz transmitida no pulsátil de rejididos y sangre venosa y capilar
DPI	Disfunción primaria del injerto
DRI	<i>Donor Risk Index</i>
DS	Desviación estándar
ECDS	<i>Extended Criteria Donor Score</i>
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Del inglés: <i>Food and Drug Administration</i>)

GGT	Gamma Glutamil Transpeptidasa
HGUGM	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
IC	Intervalo de confianza
ICG	Verde de indocianina (Del inglés: <i>IndoCyanine Green</i>)
IGF-1	Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (Del inglés: <i>Insulin-like growth factor</i>)
IMC	Índice de masa corporal
INR	Razón normalizada internacional (Del inglés: <i>International Normalized Ratio</i>)
LEDs	Diodos de emisión de luz (Del inglés: <i>Light-emitting diode</i>)
LiMax	Máxima capacidad funcional hepática (Del inglés: <i>Maximum liver function capacity</i>)
MARS	Diálisis de albúmina con sistema de recirculación molecular absorbente (Del inglés: <i>Molecular Adsorbent Recirculation System</i>)
MEGX	Monoetil-glicinexilidido
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
MELD-Na	MELD-Sodio
MRP3	Proteína relacionada con resistencia a múltiples drogas (Del inglés: <i>Multidrug Resistance-Associated Protein</i>)
NTCP	Polipéptido cotransportador de sodio taurocolato (Del inglés: <i>Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide</i>)
OATP1B3	Polipéptido transportador de aniones orgánicos (Del inglés: <i>Organic Anion Transporting Polypeptide</i>)
OH	Cirrosis alcohólica

OR	Odds Ratio
PAM	Presión Arterial Media
PDR	Tasa de desaparición plasmática (Del inglés: <i>Plasma Disappearance Rate</i>)
R15	Porcentaje de retención plasmática a los 15 minutos
ReTH	Retransplante Hepático
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease</i>
ROC	Características operativas del receptor
RP-	Razón de probabilidad negativa
RP+	Razón de probabilidad positiva
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
T1/2	Vida media
TAH	Trombosis de la arteria hepática
TC	Tomografía Computarizada
TCE	Traumatismo craneo-encefálico
TH	Trasplante hepático
TMT	Tiempo Medio de Tránsito
VHB	Virus hepatitis B
VHC	Virus hepatitis C
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

REFERENCIAS

1. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK and Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005; 5: 307-13.
2. Memoria de Resultados del Registro Español de Trasplante Hepático. Disponible en: <http://www.sethepatico.org> y <http://www.ont.es>.
3. Arulraj R and Neuberger J. Liver transplantation: filling the gap between supply and demand. *Clinical medicine.* 2011; 11: 194-8.
4. Barshes NR, Horwitz IB, Franzini L, Vierling JM and Goss JA. Waitlist mortality decreases with increased use of extended criteria donor liver grafts at adult liver transplant centers. *Am J Transplant.* 2007; 7: 1265-70.
5. Maluf DG, Edwards EB and Kauffman HM. Utilization of extended donor criteria liver allograft: Is the elevated risk of failure independent of the model for end-stage liver disease score of the recipient? *Transplantation.* 2006; 82: 1653-7.
6. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S and Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant.* 2008; 8: 419-25.
7. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC and Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *Journal of hepatology.* 2013; 58: 593-608.
8. Sociedad Española de Trasplante H. [III Consensus Meeting of the Spanish Society of Liver Transplantation. Hepatitis C, living-donor liver transplantation, quality of liver grafts and of liver transplantation programs]. *Cirugia española.* 2011; 89: 487-504.
9. Azevedo LD, Stucchi RS, Ataide EC and Boin IF. Assessment of causes of early death after twenty years of liver transplantation. *Transplantation proceedings.* 2013; 45: 1116-8.
10. Cabeza de Vaca VG, Bellido CB, Martinez JNA, et al. Impact of the model for end-stage liver disease score on mortality after liver transplantation. *Transplantation proceedings.* 2012; 44: 2069-70.
11. Jo YY, Choi YS, Joo DJ, Yoo YC, Nam SG and Koh SO. Pretransplant mortality predictors in living and deceased donor liver transplantation. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA.* 2014; 77: 16-20.

12. Gustafsson BI, Backman L, Friman S, et al. Retransplantation of the liver. *Transplantation proceedings*. 2006; 38: 1438-9.
13. Kashyap R, Jain A, Reyes J, et al. Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up. *Transplantation proceedings*. 2001; 33: 1486-7.
14. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg*. 2005; 241: 905-16; discussion 16-8.
15. Jain A, Reyes J, Kashyap R, et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg*. 2000; 232: 490-500.
16. Rana A, Petrowsky H, Kaplan B, et al. Early liver retransplantation in adults. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2014; 27: 141-51.
17. Chen XB and Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014; 13: 125-37.
18. Pokorny H, Gruenberger T, Soliman T, Rockenschaub S, Langle F and Steininger R. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2000; 13 Suppl 1: S154-7.
19. Dhillon N, Walsh L, Kruger B, et al. A single nucleotide polymorphism of Toll-like receptor 4 identifies the risk of developing graft failure after liver transplantation. *Journal of hepatology*. 2010; 53: 67-72.
20. Heise M, Settmacher U, Pfitzmann R, et al. A survival-based scoring-system for initial graft function following orthotopic liver transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2003; 16: 794-800.
21. Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, et al. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: experience of an Australian single liver transplantation center. *Transplantation proceedings*. 2002; 34: 1231-5.
22. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993; 55: 807-13.
23. Gonzalez FX, Rimola A, Grande L, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology*. 1994; 20: 565-73.
24. Bispo M, Marcelino P, Marques HP, et al. Domino versus deceased donor liver transplantation: association with early graft function and perioperative bleeding. *Liver transplantation : official publication of the*

American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2011; 17: 270-8.

25. Chen H, Peng CH, Shen BY, et al. Multi-factor analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007; 6: 141-6.

26. Barthel E, Rauchfuss F, Hoyer H, et al. Impact of stable PGI₂ analog iloprost on early graft viability after liver transplantation: a pilot study. *Clinical transplantation*. 2012; 26: 38-47.

27. Lang JD, Jr., Teng X, Chumley P, et al. Inhaled NO accelerates restoration of liver function in adults following orthotopic liver transplantation. *The Journal of clinical investigation*. 2007; 117: 2583-91.

28. Novelli G, Annesini MC, Morabito V, et al. Cytokine level modifications: molecular adsorbent recirculating system versus standard medical therapy. *Transplantation proceedings*. 2009; 41: 1243-8.

29. Kashiwadate T, Miyagi S, Hara Y, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) prevents warm ischemia-reperfusion injury in liver grafts from non-heart-beating donors. *Transplantation proceedings*. 2012; 44: 369-72.

30. Taki-Eldin A, Zhou L, Xie HY, et al. Triiodothyronine attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury in a partial hepatectomy model through inhibition of proinflammatory cytokines, transcription factors, and adhesion molecules. *J Surg Res*. 2012; 178: 646-56.

31. Pan GZ, Yang Y, Zhang J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate hepatic ischemia/reperfusion injuries via inactivation of the MEK/ERK signaling pathway in rats. *J Surg Res*. 2012; 178: 935-48.

32. Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC, Settmacher U, Steinmuller T and Neuhaus P. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2003; 9: 612-20.

33. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg*. 2009; 208: 896-903; discussion -5.

34. Heaton ND. Hepatic artery thrombosis: conservative management or retransplantation? *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2013; 19 Suppl 2: S14-6.

35. Settmacher U, Stange B, Haase R, et al. Arterial complications after liver transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2000; 13: 372-8.

36. Bekker J, Ploem S and de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant.* 2009; 9: 746-57.
37. Pastacaldi S, Teixeira R, Montalto P, Rolles K and Burroughs AK. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of nonsurgical causes. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2001; 7: 75-81.
38. De Gaetano AM, Cotroneo AR, Maresca G, et al. Color Doppler sonography in the diagnosis and monitoring of arterial complications after liver transplantation. *Journal of clinical ultrasound : JCU.* 2000; 28: 373-80.
39. Pinna AD, Smith CV, Furukawa H, Starzl TE and Fung JJ. Urgent revascularization of liver allografts after early hepatic artery thrombosis. *Transplantation.* 1996; 62: 1584-7.
40. Mourad MM, Liossis C, Gunson BK, et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2014; 20: 713-23.
41. Wong CS, Lee WC, Jenq CC, et al. Scoring short-term mortality after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2010; 16: 138-46.
42. Elsayed FG, Sholkamy AA, Elshazli M, Elshafie M and Naguib M. Comparison of different scoring systems in predicting short-term mortality after liver transplantation. *Transplantation proceedings.* 2015; 47: 1207-10.
43. Schrem H, Reichert B, Fruhauf N, et al. The Donor-Risk-Index, ECD-Score and D-MELD-Score all fail to predict short-term outcome after liver transplantation with acceptable sensitivity and specificity. *Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society.* 2012; 17: 5-13.
44. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003; 124: 91-6.
45. Toshima T, Ikegami T, Kimura K, et al. Application of postoperative Model for End-Stage Liver Disease scoring system for evaluating liver graft function after living donor liver transplantation. *Transplantation proceedings.* 2014; 46: 81-6.
46. Habib S, Berk B, Chang CC, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2006; 12: 440-7.

47. Buenadicha AL, Martin LG, Martin EE, et al. Assessment of short-term survival after liver transplant by the Model for End-Stage Liver Disease. *Transplantation proceedings*. 2005; 37: 3881-3.
48. Kaltenborn A, Salinas R, Jager MD, et al. Model of End-Stage Liver Disease Score and Derived Variants Lack Prognostic Ability after Liver Transplantation. *Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society*. 2015; 20: 441-8.
49. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, et al. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation*. 2004; 77: 99-106.
50. Hayashi PH, Forman L, Steinberg T, et al. Model for End-Stage Liver Disease score does not predict patient or graft survival in living donor liver transplant recipients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2003; 9: 737-40.
51. Maring JK, Klompmaker IJ, Zwaveling JH, Kranenburg K, Ten Vergert EM and Slooff MJ. Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affect outcome? An analysis of 125 adult primary transplantations. *Clinical transplantation*. 1997; 11: 373-9.
52. Moreno Sanz C, Jimenez Romero C, Moreno Gonzalez E, et al. Primary dysfunction after liver transplantation. Is it possible to predict this complication? *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 1999; 91: 401-19.
53. Hoyer DP, Paul A, Gallinat A, et al. Donor information based prediction of early allograft dysfunction and outcome in liver transplantation. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015; 35: 156-63.
54. Doyle HR, Marino IR, Jabbour N, et al. Early death or retransplantation in adults after orthotopic liver transplantation. Can outcome be predicted? *Transplantation*. 1994; 57: 1028-36.
55. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2010; 16: 943-9.
56. Ben-Ari Z, Weiss-Schmilovitz H, Sulkes J, et al. Serum cholestasis markers as predictors of early outcome after liver transplantation. *Clinical transplantation*. 2004; 18: 130-6.
57. Sakka SG. Assessing liver function. *Current opinion in critical care*. 2007; 13: 207-14.

58. Halle BM, Poulsen TD and Pedersen HP. Indocyanine green plasma disappearance rate as dynamic liver function test in critically ill patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2014; 58: 1214-9.
59. Vos JJ, Wietasch JK, Absalom AR, Hendriks HG and Scheeren TW. Green light for liver function monitoring using indocyanine green? An overview of current clinical applications. *Anaesthesia*. 2014; 69: 1364-76.
60. Levesque E, Martin E, Dudau D, Lim C, Dhonneur G and Azoulay D. Current use and perspective of indocyanine green clearance in liver diseases. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*. 2016; 35: 49-57.
61. De Gasperi A, Mazza E and Prosperi M. Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery? *World journal of hepatology*. 2016; 8: 355-67.
62. Fox I, Brooker L, Heseltine D and Essex H. A new dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation *Circulation*. 1956; 14: 937-8.
63. Polom K, Murawa D, Rho YS, Nowaczyk P, Hunerbein M and Murawa P. Current trends and emerging future of indocyanine green usage in surgery and oncology: a literature review. *Cancer*. 2011; 117: 4812-22.
64. Ishizawa T, Saiura A and Kokudo N. Clinical application of indocyanine green-fluorescence imaging during hepatectomy. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2016; 5: 322-8.
65. Majlesara A, Golriz M, Hafezi M, et al. Indocyanine Green Fluorescence Imaging in Hepatobiliary Surgery. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. 2016.
66. Benya R, Quintana J and Brundage B. Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1989; 17: 231-3.
67. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, et al. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology*. 1994; 101: 529-33.
68. Ott P. Hepatic elimination of indocyanine green with special reference to distribution kinetics and the influence of plasma protein binding. *Pharmacology & toxicology*. 1998; 83 Suppl 2: 1-48.
69. de Graaf W, Hausler S, Heger M, et al. Transporters involved in the hepatic uptake of (99m)Tc-mebrofenin and indocyanine green. *Journal of hepatology*. 2011; 54: 738-45.
70. Stieger B, Heger M, de Graaf W, Paumgartner G and van Gulik T. The emerging role of transport systems in liver function tests. *European journal of pharmacology*. 2012; 675: 1-5.

71. Wheeler HO, Cranston WI and Meltzer JI. Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine*. 1958; 99: 11-4.
72. Baulig W, Bernhard EO, Bettex D, Schmidlin D and Schmid ER. Cardiac output measurement by pulse dye densitometry in cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2005; 60: 968-73.
73. Haruna M, Kumon K, Yahagi N, et al. Blood volume measurement at the bedside using ICG pulse spectrophotometry. *Anesthesiology*. 1998; 89: 1322-8.
74. von Spiegel T, Scholz M, Wietasch G, et al. Perioperative monitoring of indocyanine green clearance and plasma disappearance rate in patients undergoing liver transplantation. *Der Anaesthetist*. 2002; 51: 359-66.
75. Sakka SG and van Hout N. Relation between indocyanine green (ICG) plasma disappearance rate and ICG blood clearance in critically ill patients. *Intensive care medicine*. 2006; 32: 766-9.
76. Meijer DK, Weert B and Vermeer GA. Pharmacokinetics of biliary excretion in man. VI. Indocyanine green. *European journal of clinical pharmacology*. 1988; 35: 295-303.
77. Rowell LB, Blackmon JR and Bruce RA. Indocyanine Green Clearance and Estimated Hepatic Blood Flow during Mild to Maximal Exercise in Upright Man. *The Journal of clinical investigation*. 1964; 43: 1677-90.
78. Hori T, Iida T, Yagi S, et al. K(ICG) value, a reliable real-time estimator of graft function, accurately predicts outcomes in adult living-donor liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2006; 12: 605-13.
79. Reekers M, Simon MJ, Boer F, et al. Pulse dye densitometry and indocyanine green plasma disappearance in ASA physical status I-II patients. *Anesthesia and analgesia*. 2010; 110: 466-72.
80. Vos JJ, Scheeren TW and Wietasch GJ. Pulse dye densitometry and indocyanine green plasma disappearance: the issue of "normal" values. *Anesthesia and analgesia*. 2010; 111: 1075-6; author reply 6-7.
81. Faybik P and Hetz H. Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction. *Transplantation proceedings*. 2006; 38: 801-2.
82. Kisch H, Leucht S, Lichtwarck-Aschoff M and Pfeiffer UJ. Accuracy and reproducibility of the measurement of actively circulating blood volume with an integrated fiberoptic monitoring system. *Critical care medicine*. 1995; 23: 885-93.
83. Sakka SG, Reinhart K and Meier-Hellmann A. Comparison of invasive and noninvasive measurements of indocyanine green plasma disappearance

rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics. *Intensive care medicine*. 2000; 26: 1553-6.

84. Hsieh CB, Chen CJ, Chen TW, et al. Accuracy of indocyanine green pulse spectrophotometry clearance test for liver function prediction in transplanted patients. *World J Gastroenterol*. 2004; 10: 2394-6.

85. Tsubono T, Todo S, Jabbour N, et al. Indocyanine green elimination test in orthotopic liver recipients. *Hepatology*. 1996; 24: 1165-71.

86. Purcell R, Kruger P and Jones M. Indocyanine green elimination: a comparison of the LiMON and serial blood sampling methods. *ANZ J Surg*. 2006; 76: 75-7.

87. Imai T, Takahashi K, Goto F and Morishita Y. Measurement of blood concentration of indocyanine green by pulse dye densitometry--comparison with the conventional spectrophotometric method. *J Clin Monit Comput*. 1998; 14: 477-84.

88. Merle U, Sieg O, Stremmel W, Encke J and Eisenbach C. Sensitivity and specificity of plasma disappearance rate of indocyanine green as a prognostic indicator in acute liver failure. *BMC gastroenterology*. 2009; 9: 91.

89. Reichen J. Quantitative liver tests in living liver donors and their recipients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2006; 12: 514-5.

90. Inal MT, Memis D, Sezer YA, Atalay M, Karakoc A and Sut N. Effects of intra-abdominal pressure on liver function assessed with the LiMON in critically ill patients. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2011; 54: 161-6.

91. Mandell MS, Wachs M, Niemann CU and Henthorn TK. Elimination of indocyanine green in the perioperative evaluation of donor liver function. *Anesthesia and analgesia*. 2002; 95: 1182-4, table of contents.

92. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, et al. Non-invasive ICG-clearance: a useful tool for the management of hepatic artery thrombosis following liver transplantation. *Clinical transplantation*. 2011; 25: 297-301.

93. Levesque E, Saliba F, Benhamida S, et al. Plasma disappearance rate of indocyanine green: a tool to evaluate early graft outcome after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2009; 15: 1358-64.

94. Janssen MW, Druckrey-Fiskaaen KT, Omid L, et al. Indocyanine green R15 ratio depends directly on liver perfusion flow rate. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2010; 17: 180-5.

95. Inal MT, Memis D, Kargi M and Sut N. Prognostic value of indocyanine green elimination assessed with LiMON in septic patients. *Journal of critical care*. 2009; 24: 329-34.
96. Kanaya N, Nakayama M, Fujita S and Namiki A. Comparison of the effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on indocyanine green clearance. *Br J Anaesth*. 1995; 74: 164-7.
97. Murray JM, Rowlands BJ and Trinick TR. Indocyanine green clearance and hepatic function during and after prolonged anaesthesia: comparison of halothane with isoflurane. *Br J Anaesth*. 1992; 68: 168-71.
98. Murray JM and Trinick TR. Hepatic function and indocyanine green clearance during and after prolonged anaesthesia with propofol. *Br J Anaesth*. 1992; 69: 643-4.
99. Meierhenrich R, Gauss A, Muhling B, et al. The effect of propofol and desflurane anaesthesia on human hepatic blood flow: a pilot study. *Anaesthesia*. 2010; 65: 1085-93.
100. Yufune S, Takamatsu I, Masui K and Kazama T. Effect of remifentanyl on plasma propofol concentration and bispectral index during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2011; 106: 208-14.
101. Tsukada K, Sakaguchi T, Aono T, Ishizuka D, Fujita N and Hatakeyama K. Indocyanine green disappearance enhanced by prostaglandin E1 in patients with hepatic resection. *J Surg Res*. 1996; 66: 64-8.
102. Memis D, Inal MT and Sut N. The effects of levosimendan vs dobutamine added to dopamine on liver functions assessed with noninvasive liver function monitoring in patients with septic shock. *Journal of critical care*. 2012; 27: 318 e1-6.
103. Joly LM, Monchi M, Cariou A, et al. Effects of dobutamine on gastric mucosal perfusion and hepatic metabolism in patients with septic shock. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999; 160: 1983-6.
104. Kawasaki S, Sugiyama Y, Iga T, et al. Pharmacokinetic study on the hepatic uptake of indocyanine green in cirrhotic patients. *The American journal of gastroenterology*. 1985; 80: 801-6.
105. Hashimoto M and Watanabe G. Hepatic parenchymal cell volume and the indocyanine green tolerance test. *J Surg Res*. 2000; 92: 222-7.
106. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N and Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2005; 12: 16-22.
107. Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM and Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *The British journal of surgery*. 1997; 84: 1255-9.

108. Lee SG and Hwang S. How I do it: assessment of hepatic functional reserve for indication of hepatic resection. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2005; 12: 38-43.
109. Lee CF, Yu MC, Kuo LM, et al. Using indocyanine green test to avoid post-hepatectomy liver dysfunction. *Chang Gung medical journal*. 2007; 30: 333-8.
110. Stockmann M, Malinowski M, Lock JF, Seehofer D and Neuhaus P. Factors influencing the indocyanine green (ICG) test: additional impact of acute cholestasis. *Hepatogastroenterology*. 2009; 56: 734-8.
111. Lai EC, Mok FP, Fan ST, et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *The British journal of surgery*. 1994; 81: 1195-8.
112. Faybik P, Krenn C-G, Baker A, et al. Comparison of invasive and noninvasive measurement of plasma disappearance rate of indocyanine green in patients undergoing liver transplantation: a prospective investigator-blinded study. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004; 10: 1060-4.
113. Wesslau C KR, May G. Clinical investigations using indocyanine green clearance for evaluation of liver function in organ donors. *Transplantation*. 1994; 5: 7-9.
114. Koneru B, Leevy CB, Klein KM and Zweil P. Clearance of indocyanine green in the evaluation of liver donors. *Transplantation*. 1994; 58: 729-31.
115. Zarrinpar A, Lee C, Noguchi E, et al. A rapid, reproducible, noninvasive predictor of liver graft survival. *J Surg Res*. 2015; 197: 183-90.
116. Zotz RB, von Schonfeld J, Erhard J, et al. Value of an extended monoethylglycinexylidide formation test and other dynamic liver function tests in liver transplant donors. *Transplantation*. 1997; 63: 538-41.
117. Niemann CU, Yost CS, Mandell S and Henthorn TK. Evaluation of the splanchnic circulation with indocyanine green pharmacokinetics in liver transplant patients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002; 8: 476-81.
118. Jochum C, Beste M, Penndorf V, et al. Quantitative liver function tests in donors and recipients of living donor liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2006; 12: 544-9.
119. Zipprich A, Kuss O, Rogowski S, et al. Incorporating indocyanin green clearance into the Model for End Stage Liver Disease (MELD-ICG) improves prognostic accuracy in intermediate to advanced cirrhosis. *Gut*. 2010; 59: 963-8.

120. Gupta S, Chawla Y, Kaur J, et al. Indocyanine green clearance test (using spectrophotometry) and its correlation with model for end stage liver disease (MELD) score in Indian patients with cirrhosis of liver. *Tropical gastroenterology : official journal of the Digestive Diseases Foundation*. 2012; 33: 129-34.
121. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, et al. Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis. *Transplantation*. 1991; 51: 801-6.
122. Ecochard M, Boillot O, Guillaud O, et al. Could metabolic liver function tests predict mortality on waiting list for liver transplantation? A study on 560 patients. *Clinical transplantation*. 2011; 25: 755-65.
123. Stauber RE, Wagner D, Stadlbauer V, et al. Evaluation of indocyanine green clearance and model for end-stage liver disease for estimation of short-term prognosis in decompensated cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009; 29: 1516-20.
124. Jara M, Malinowski M, Luttgert K, Schott E, Neuhaus P and Stockmann M. Prognostic value of enzymatic liver function for the estimation of short-term survival of liver transplant candidates: a prospective study with the LiMAX test. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2015; 28: 52-8.
125. Vos JJ, Scheeren TW, Lukes DJ, de Boer MT, Hendriks HG and Wietasch JK. Intraoperative ICG plasma disappearance rate helps to predict absence of early postoperative complications after orthotopic liver transplantation. *J Clin Monit Comput*. 2013; 27: 591-8.
126. Hori T, Ogura Y, Yagi S, et al. How do transplant surgeons accomplish optimal portal venous flow during living-donor liver transplantation? Noninvasive measurement of indocyanine green elimination rate. *Surgical innovation*. 2014; 21: 43-51.
127. Chan MT, Gin T, Chui AK and Lau WY. Pitfalls of indocyanine green dye elimination to assess graft function during liver transplantation. *Anesthesia and analgesia*. 2003; 96: 1839-40; author reply 40-1.
128. Olmedilla L, Perez-Pena JM, Ripoll C, et al. Early noninvasive measurement of the indocyanine green plasma disappearance rate accurately predicts early graft dysfunction and mortality after deceased donor liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2009; 15: 1247-53.
129. Hori T, Ogura Y, Ogawa K, et al. How transplant surgeons can overcome the inevitable insufficiency of allograft size during adult living-donor liver transplantation: strategy for donor safety with a smaller-size graft and excellent recipient results. *Clinical transplantation*. 2012; 26: E324-34.

130. Jalan R, Plevris JN, Jalan AR, Finlayson ND and Hayes PC. A pilot study of indocyanine green clearance as an early predictor of graft function. *Transplantation*. 1994; 58: 196-200.
131. Plevris JN, Jalan R, Bzeizi KI, et al. Indocyanine green clearance reflects reperfusion injury following liver transplantation and is an early predictor of graft function. *Journal of hepatology*. 1999; 30: 142-8.
132. Schneider L, Spiegel M, Latanowicz S, et al. Noninvasive indocyanine green plasma disappearance rate predicts early complications, graft failure or death after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2011; 10: 362-8.
133. Klinzing S, Brandi G, Stehberger PA, Raptis DA and Bechir M. The combination of MELD score and ICG liver testing predicts length of stay in the ICU and hospital mortality in liver transplant recipients. *BMC anesthesiology*. 2014; 14: 103.
134. Clements D, McMaster P and Elias E. Indocyanine green clearance in acute rejection after liver transplantation. *Transplantation*. 1988; 46: 383-5.
135. Krenn CG, Schafer B, Berlakovich GA, Steininger R, Steltzer H and Spiss CK. Detection of graft nonfunction after liver transplantation by assessment of indocyanine green kinetics. *Anesthesia and analgesia*. 1998; 87: 34-6.
136. Hetz H, Faybik P, Berlakovich G, et al. Molecular adsorbent recirculating system in patients with early allograft dysfunction after liver transplantation: a pilot study. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2006; 12: 1357-64.
137. Scheingraber S, Richter S, Igna D, et al. Indocyanine green elimination but not bilirubin indicates improvement of graft function during MARS therapy. *Clinical transplantation*. 2007; 21: 689-95.
138. Parker BM, Cywinski JB, Alster JM, et al. Predicting immunosuppressant dosing in the early postoperative period with noninvasive indocyanine green elimination following orthotopic liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2008; 14: 46-52.
139. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, et al. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2010; 16: 172-80.
140. Escorsell A, Mas A, Fernandez J and Garcia-Valdecasas JC. Limitations of use of the noninvasive clearance of indocyanine green as a prognostic indicator of graft function in liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2012; 44: 1539-41.

141. Tzakis A, Todo S and Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg.* 1989; 210: 649-52.
142. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of hepatology.* 2016; 64: 433-85.
143. Jung B, Cisse M, Chanques G, et al. [Causes of early mortality after liver transplantation: a twenty-years single centre experience]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation.* 2011; 30: 899-904.
144. Pradubpongsa P, Dhana N, Jongjarearnprasert K, Janpanich S and Thongngarm T. Adverse reactions to iodinated contrast media: prevalence, risk factors and outcome-the results of a 3-year period. *Asian Pacific journal of allergy and immunology / launched by the Allergy and Immunology Society of Thailand.* 2013; 31: 299-306.
145. Bolondi G, Mocchegiani F, Montalti R, Nicolini D, Vivarelli M and De Pietri L. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation: A review. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 5936-49.
146. Pareja E, Cortes M, Hervas D, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2015; 21: 38-46.
147. Marudanayagam R, Shanmugam V, Sandhu B, et al. Liver retransplantation in adults: a single-centre, 25-year experience. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association.* 2010; 12: 217-24.
148. Akamatsu N, Sugawara Y, Kanako J, et al. Low Platelet Counts and Prolonged Prothrombin Time Early After Operation Predict the 90 Days Morbidity and Mortality in Living-donor Liver Transplantation. *Ann Surg.* 2017; 265: 166-72.
149. Moia M, Martinelli I, Gridelli B, Langer M, Galmarini D and Mannucci PM. Prognostic value of hemostatic parameters after liver transplantation. *Journal of hepatology.* 1992; 15: 125-8.
150. DeSancho MT and Pastores SM. 2.4.2 The liver and coagulation. In: Rodés J, Benhamou J-P, Blei AT, Reichen J and Rizzetto M, (eds.). *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice.* Third ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2007, p. 255-64.
151. Elinav E, Ben-Dov I, Hai-Am E, Ackerman Z and Ofran Y. The predictive value of admission and follow up factor V and VII levels in patients with acute hepatitis and coagulopathy. *Journal of hepatology.* 2005; 42: 82-6.
152. Zulian MC, Chedid MF, Chedid AD, et al. Low serum factor V level: early predictor of allograft failure and death following liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2015; 400: 589-97.

153. Bennink RJ, Tulchinsky M, de Graaf W, Kadry Z and van Gulik TM. Liver function testing with nuclear medicine techniques is coming of age. *Seminars in nuclear medicine*. 2012; 42: 124-37.
154. Tarantino G. Could quantitative liver function tests gain wide acceptance among hepatologists? *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 3457-61.
155. Gelman SI. Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery. *Arch Surg*. 1976; 111: 881-3.
156. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D and Neuhaus P. The LiMAX test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010; 12: 139-46.
157. Jara M, Reese T, Malinowski M, et al. Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAX algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2015; 17: 651-8.
158. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, et al. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg*. 2009; 250: 119-25.
159. Potter JM, Hickman PE, Henderson A, Balderson GA, Lynch SV and Strong RW. The use of the lidocaine-monoethylglycinexylidide test in the liver transplant recipient. *Therapeutic drug monitoring*. 1996; 18: 383-7.
160. Potter JM and Oellerich M. The use of lidocaine as a test of liver function in liver transplantation. *Liver transplantation and surgery : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 1996; 2: 211-24.
161. Redaelli CA, Dufour JF, Wagner M, et al. Preoperative galactose elimination capacity predicts complications and survival after hepatic resection. *Ann Surg*. 2002; 235: 77-85.
162. Armuzzi A, Candelli M, Zocco MA, et al. Review article: breath testing for human liver function assessment. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002; 16: 1977-96.
163. Sakka SG, Reinhart K and Meier-Hellmann A. Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest*. 2002; 122: 1715-20.
164. Robertson FP, Bessell PR, Diaz-Nieto R, et al. High serum Aspartate transaminase levels on day 3 postliver transplantation correlates with graft and patient survival and would be a valid surrogate for outcome in liver transplantation clinical trials. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2016; 29: 323-30.

165. Lesurtel M, Raptis DA, Melloul E, et al. Low platelet counts after liver transplantation predict early posttransplant survival: the 60-5 criterion. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2014; 20: 147-55.
166. Bassanello M, De Palo EF, Lancerin F, et al. Growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis recovery after liver transplantation: a preliminary prospective study. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004; 10: 692-8.
167. Salso A, Tisone G, Tariciotti L, Lenci I, Manzia TM and Baiocchi L. Relationship between GH/IGF-1 axis, graft recovery, and early survival in patients undergoing liver transplantation. *BioMed research international*. 2014; 2014: 240873.
168. Wagener G, Raffel B, Young AT, Minhaz M and Emond J. Predicting early allograft failure and mortality after liver transplantation: the role of the postoperative model for end-stage liver disease score. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2013; 19: 534-42.
169. Gedik E, Girgin S, Obay BD, Ozturk H, Ozturk H and Buyukbayram H. Iloprost, a prostacyclin (PGI₂) analogue, reduces liver injury in hepatic ischemia-reperfusion in rats. *Acta Cir Bras*. 2009; 24: 226-32.
170. Kornberg A, Schotte U, Kupper B, Hommann M and Scheele J. Impact of selective prostaglandin E1 treatment on graft perfusion and function after liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51: 526-31.
171. Neumann UP, Kaisers U, Langrehr JM, et al. Reduction of reperfusion injury with prostacyclin I₂ after liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 1999; 31: 1029-30.
172. Totsuka E, Todo S, Zhu Y, et al. Attenuation of Ischemic Liver Injury by Prostaglandin E(1) Analogue, Misoprostol, and Prostaglandin I(2) Analogue, OP-41483. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998; 187: 276-86.
173. Park CS, Hwang S, Park HW, et al. Role of plasmapheresis as liver support for early graft dysfunction following adult living donor liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2012; 44: 749-51.
174. Lee JY, Kim SB, Chang JW, et al. Comparison of the molecular adsorbent recirculating system and plasmapheresis for patients with graft dysfunction after liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2010; 42: 2625-30.
175. Banares R, Catalina MV and Vaquero J. Molecular adsorbent recirculating system and bioartificial devices for liver failure. *Clinics in liver disease*. 2014; 18: 945-56.

176. Wu JF, Wu RY, Chen J, Ou-Yang B, Chen MY and Guan XD. Early lactate clearance as a reliable predictor of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2011; 10: 587-92.