

PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À HIPERCALEMIA APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO

Prevalence and risk factors of hyperkalemia after liver transplantation

Helem Sena **RIBEIRO**¹, Michelle Carvalho **OLIVEIRA**², Lucilene Rezende **ANASTÁCIO**³,
Simone Vasconcelos **GENEROSO**², Agnaldo Soares **LIMA**⁴, Maria Isabel **CORREIA**⁴

Como citar este artigo: Ribeiro HS, Oliveira MC, Anastácio LR, Generoso SV, Lima AS, Correia MI. Prevalência e fatores de risco associados à hipercalemia após o transplante hepático ABCD Arq Bras Cir Dig. 2018;31(1):e1357. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1357

Trabalho realizado no ¹Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia, Faculdade de Medicina; ²Departamento de Nutrição, Escola de Enfermagem; ³Departamento de Ciência de Alimentos, Faculdade de Farmácia; ⁴Hospital das Clínicas, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

DESCRITORES - Transplante. Cirrose hepática. Potássio.

Correspondência:

Helem Sena Ribeiro
E-mail: helemsena@gmail.com;
helemsena@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 30/11/2017
Aceito para publicação: 08/02/2018

HEADINGS - Transplants. Allografts. Liver cirrhosis. Potassium.

RESUMO - Racional: Existe lacuna na literatura em relação à presença de hipercalemia em pacientes submetidos ao transplante hepático. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de hipercalemia após o transplante hepático; e avaliar os fatores de risco associados a essa condição. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo, no qual foram avaliados 147 pacientes submetidos ao transplante hepático, com tempo de seguimento de um ano. A coleta de dados compreendeu gênero, idade, valores séricos de potássio, ureia, creatinina, sódio e medicamentos utilizados no tempo de 1, 6 e 12 meses após o transplante. Hipercalemia foi definida como valores de potássio sérico maiores do que 5,5 mEq/l. **Resultados:** Hipercalemia foi observada em 18,4%, 17,0% e 6,1% dos pacientes no 1º, 6º e 12º meses após o transplante, consecutivamente. Idade avançada (p=0,021), baixos valores de creatinina sérica (p=0,007), valores aumentados de ureia (p=0,010) e hipernatremia (p=0,014) foram fatores associados à hipercalemia, assim como a dose de prednisona no 6º mês após o transplante (p=0,014). **Conclusão:** Hipercalemia esteve presente em menos de 20% dos pacientes no primeiro mês após o transplante hepático, com diminuição da prevalência ao longo do tempo. Considerando que ela não afeta todos os pacientes, o tratamento dietético deve ser individualizado, com especial atenção à recomendação de administração de potássio de forma rotineira.

ABSTRACT - Background: There is a lack of data regarding hyperkalemia after liver transplantation.

Aim: To evaluate the prevalence of hyperkalemia after liver transplantation and its associated factors. **Methods:** This retrospective cohort study evaluated 147 consecutive post-transplant patients who had at least one year of outpatient medical follow up. The data collection included gender, age, potassium values, urea, creatinine, sodium and medication use at 1, 6 and 12 months after. Hyperkalemia was defined as serum potassium concentrations higher than 5.5 mEq/l. **Results:** Hyperkalemia was observed in 18.4%, 17.0% and 6.1% of patients 1, 6 and 12 months after transplantation, respectively. Older age (p=0.021), low creatinine clearance (p=0.007), increased urea (p=0.010) and hypernatremia (p=0.014) were factors associated with hyperkalemia, as well as the dose of prednisone at six months (p=0.014). **Conclusion:** Hyperkalemia was prevalent in less than 20% of patients in the 1st month after liver transplantation and decreased over time. Considering that hyperkalemia does not affect all patients, attention should be paid to the routine potassium intake recommendations, and treatment should be individualized.

INTRODUÇÃO

Transplante hepático (TH) é o principal tratamento para pacientes com doença hepática avançada. Apesar de possibilitar maior sobrevida e qualidade de vida para os pacientes, podem ocorrer importantes disfunções metabólicas durante o período perioperatório, o que aumenta o risco de desfechos clínicos negativos nessa população. Uma dessas alterações é a hipercalemia, condição definida como concentração de potássio sérico maior que 5.5 mEq/l em indivíduos adultos^{30,15}. A mais grave e frequente ocorre imediatamente após a reperfusão do fígado recém-transplantado, mas essa condição pode persistir ao longo do tempo³⁰. Progressivamente, o aumento nos valores de potássio sérico é responsável por anormalidades na despolarização cardíaca e repolarização, bem como na contratilidade, afetando também outros tecidos excitáveis, como o músculo esquelético¹⁹.

As causas da hipercalemia durante o pós-operatório precoce são bem conhecidas²⁸, mas as razões relacionadas à ela em longo prazo ainda não foram esclarecidas. Na maior parte das vezes, a pós-operatória parece estar associada ao uso de imunossuppressores, como o tacrolimus e a ciclosporina, que são largamente prescritos no primeiro ano após o transplante. Esses estão relacionados à hipertensão, disfunção dos túbulos renais, hipercalcúria e acidose^{11,14}. A nefrotoxicidade aguda e crônica é um dos principais efeitos colaterais de ambos os medicamentos e leva à insuficiência renal crônica em quase 20% dos pacientes, em cinco anos²⁴.

O tratamento da hipercalemia geralmente é baseado em resinas de ligação de

potássio e/ou restrição alimentar de potássio. A restrição dietética baseia-se no fato de que a entrada de potássio no compartimento extracelular vem de fontes exógenas e endógenas. Nesse sentido, os nutrientes, particularmente os alimentos com alto teor de potássio, são frequentemente restritos em pacientes submetidos a transplante hepático^{4,8}.

A hiperpotassemia tem sido uma preocupação de longa data, mas poucos estudos descreveram a prevalência e fatores associados à mesma em pacientes submetidos a transplante hepático^{12,13}, sendo que este é o objetivo do presente estudo.

MÉTODOS

Este é um estudo de coorte retrospectivo sobre a prevalência de hipercalemia e fatores associados até um ano após o transplante hepático. Pacientes submetidos ao TH entre os anos de 2001 a 2013 e que frequentaram regularmente o ambulatório de TH do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal do Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil foram incluídos no estudo tendo como critério de inclusão a presença do registro de dados até pelo menos um ano pós-transplante. Os pacientes que foram diagnosticados com doença renal crônica antes dele e os submetidos à diálise em qualquer momento foram excluídos. Os dados foram coletados do prontuário médico dos pacientes no ano de 2015.

Gênero, idade e indicações para o TH foram registrados. Os seguintes dados foram avaliados em três momentos diferentes (1, 6 e 12 meses) após a operação: medicamentos - drogas imunossupressoras (dose prescrita e residual de tacrolimus, ciclosporina e prednisona); drogas anti-hipertensivas (furosemida, espironolactona, propranolol, captopril e enalapril); e marcadores bioquímicos séricos (potássio, ureia, creatinina, sódio). Hipercalemia foi definida como valores séricos de potássio superiores a 5,5 mEq/L^{30,15}; ureia aumentada >44 mg/dl; creatinina aumentada > 1,5 mg/dl diminuição da depuração de creatinina - <90 ml/min; e hipernatremia > 145 mmol/l.

Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado usando-se o Teste T de duas amostras. O mínimo de 17 pacientes com hipercalemia seria indicado para este estudo. No cálculo da amostra foi considerado nível de significância de 0,05 e desvio-padrão de 5,05 (obtido no estudo piloto). O cálculo foi realizado com software estatístico Mini-Tab versão 14. Os testes McNemar e Wilcoxon foram usados para identificar diferenças na prevalência de hipercalemia, valores de potássio e uso de medicamentos ao longo dos diferentes tempos após TH. O teste Qui-quadrado ou exato de Fisher (para variáveis categóricas) ou os testes T de Student ou Mann-Whitney (para variáveis numéricas) foram utilizados para avaliar os fatores associados à hipercalemia. O pacote estatístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 20.0 foi utilizado para a análise estatística, e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significante.

RESULTADOS

Os prontuários médicos de 147 pacientes foram avaliados. A idade média dos incluídos foi de $50,0 \pm 12,7$, e 69,4% eram homens. As principais doenças de indicação para o TH foram: cirrose etanólica 28,6% (n=42), hepatite C crônica 16,3% (n=24) e cirrose criptogênica 16,3% (n=24), carcinoma hepatocelular 12,9% (n=19), hepatite auto-imune 6,8% (n=10), colangite esclerosante primária 6,1% (n=9), hepatite B crônica 3,4% (n=5), cirrose biliar primária 3,4% (n=5), doença de Wilson 2,0% (n=3), hemocromatose 1,4% (n=2), doença de Caroli 1,4% (n=2) e hepatite fulminante 0,7% (n=1); alguns pacientes apresentaram mais de uma doença como indicação para o TH.

Tacrolimus foi o medicamento imunossupressor mais

utilizado. A dose mais alta dele foi administrada no 1º mês, com média de $16,1 \pm 7,1$ mg/dia, havendo diminuição ao longo do tempo, com diferença significativa aos 12 meses após o transplante. Além disso, a dose residual do medicamento também foi diminuída ao longo do tempo. A mesma tendência foi observada com as doses de ciclosporina, embora não tenha havido diferença significativa (Tabela 1). A maioria dos pacientes utilizou prednisona nos primeiros 30 dias após TH. A dose e o número de indivíduos que utilizaram este medicamento diminuíram significativamente ao longo do tempo ($p < 0,05$).

TABELA 1 - Características do uso de drogas imunossupressoras, medicamentos anti-hipertensivos e marcadores bioquímicos de pacientes transplantados de fígado avaliados de um mês até pelo menos 12 meses após a operação (n=147)

Parâmetros	1º mês	6º mês	12º mês
Medicamentos imunossupressivos			
Tacrolimus % (n)	97,3 (143)	94,6 (139)	94,6 (139)
Dose média (mg)	16,1±7,1	8,2±4,5*	6,3±3,8*
Dose residual	13,2±5,2	10,0±4,1*	8,2±3,1*
Ciclosporina % (n)	2,7 (4)	5,4 (8)	5,4 (8)
Dose média (mg)	700,0±258,0	387,5±223,2	244,7±166,3
Prednisona % (n)	95,9 (141)	17,7 (26) +	12,9 (19) +
Dose média (mg)	19,9 ± 9,3	6,1 ± 2,7*	5,8 ± 1,9*
Medicamentos anti-hipertensivos			
Furosemida % (n)	6,8 (10)	4,8 (7)	2,7 (4)
Espironolactona % (n)	0,7 (1)	0,7 (1)	0,0 (0)
Propranolol % (n)	4,1 (6)	2,7 (4)	2,7 (4)
Captopril % (n)	1,4 (2)	2,0 (3)	2,0 (3)
Enalapril % (n)	0,7 (1)	5,4 (8)	4,1 (6)
Marcadores bioquímicos			
Hipernatremia% (n)	4,1 (6)	0,0 (0) +	2,0 (3)
Ureia aumentada% (n)	68,0(100)	58,5 (86)	54,4 (80) +
Creatinina aumentada% (n)	17,0 (25)	21,1 (31)	12,2 (18)
Clearance de creatinina (ml/min)	71,7±3,4	70,2±30,7	76,5±32,1*
Clearance de creatinina < 90 ml/min (n)	79,5 (113)	78,1 (114)	71,4 (105)
Potássio sérico - média (mEq/l)	4,97±0,6	4,88±0,54	4,72±0,49*
Potássio sérico - mediana (mEq/l) (Minimum - Maximum)	5,0 (3,5-6,6)	4,9 (3,4-6,3)	4,7* (3,1-6,1)

* $p < 0,05$ Wilcoxon e teste T emparelhado; + $p < 0,05$ McNemar Test, comparando dados de um mês após transplante hepático com dados de 6 e 12 meses após transplante hepático.

Não houve diferença significativa na utilização de drogas anti-hipertensivas quando comparados o 1º, o 6º e o 12º meses após o transplante. O número de pacientes com ureia aumentada diminuiu significativamente após um ano e a depuração da creatinina melhorou significativamente ($p < 0,05$). Os outros marcadores bioquímicos não apresentaram diferença estatística (Tabela 1).

A hipercalemia foi observada em 18,4% (n=27) dos pacientes no primeiro mês e 17,0% (n=25) ainda teve altos níveis de potássio até seis meses após o TH (Figura 1). A prevalência diminuiu significativamente aos 12 meses em relação ao 1º mês pós-TH, assim como os valores de potássio sérico (Tabela 1).

Maior idade no momento do transplante, menores valores de depuração da creatinina, ureia aumentada e hipernatremia foram fatores de risco para a presença de hipercalemia no 1º mês após o transplante. Menores doses de prednisona foram associadas à hipercalemia em seis meses. Os fatores associados à hipercalemia nos diferentes tempos estão descritos na Tabela 2. Nenhum dos parâmetros avaliados foi associado à hipercalemia em 12 meses.

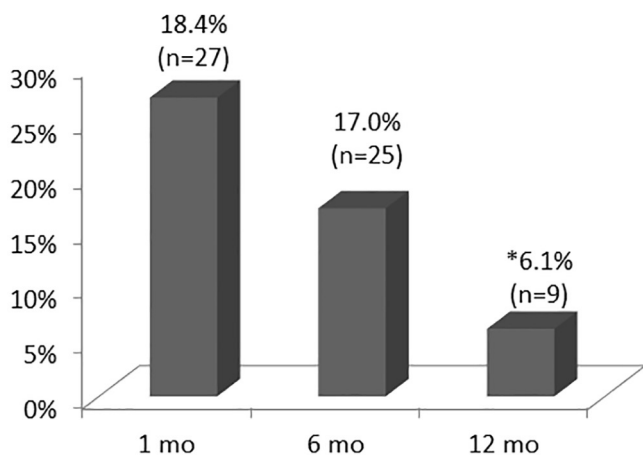


FIGURA 1 - Prevalência de hipercalemia do 1º, 6º e 12º mês após o transplante hepático (n=147). Valores observados no 1º mês comparados aos valores observados no 6º e 12º meses (teste de McNemar: * p <0,05).

TABELA 2 - Fatores de risco associados à hipercalemia no primeiro e sexto meses após transplante hepático (análise univariada, n=147)

Tempo após o transplante	Parâmetros	K < 5,5	K > 5,5	Odds Ratio; Intervalo de confiança	p
Um mês	Idade avançada no momento do transplante (anos)	49,1±13,1	54,2±9,3		0,021
	Clearance de creatinina (ml/min)	73,9±32,5	62,3±15,5		0,007
	Clearance de creatinina <90 ml/min	73,3% (n=88/120)	92,6% (n=25/27)	OR= 4,1; IC:0,92-18,5	0,048
	Ureia aumentada	63,3% (n=76/120)	88,9% (n=24/27)	OR= 4,6; IC:1,32-16,27	0,010
	Hipernatremia	16,7% (n=1/120)	83,3% (n=5/27)	OR= 27,0 IC:3,01-242,79	<0,001
Seis meses	Dose de prednisona (mg)	20,8±9,4	15,88±8,3		0,014

DISCUSSÃO

Poucos estudos abordaram a prevalência de hipercalemia após transplante hepático e os fatores associados^{12,13}. Neste estudo, foram observadas diferentes prevalências de hipercalemia ao longo do tempo após o transplante, com redução significativa após 12 meses. O pequeno número de estudos que abrangem o tema e as limitações na comparação dos dados disponíveis devido às diferentes definições de hipercalemia, bem como os diferentes tempos avaliados, dificultam a comparação e generalização dos achados. Jain et al. (1999)¹³ relataram que 54,0% dos pacientes submetidos a transplante hepático apresentaram hipercalemia (>5,0 mEq/l) no 1º ano, 50,0% em até três anos e um terço dos pacientes no 7º ano após a operação¹³. Neste estudo, a prevalência de hipercalemia no 1º ano após o transplante, considerando-se o mesmo ponto de corte de 5,0 mEq/l, foi de 25,2% (n=37- dados não apresentados). Uma das hipóteses para as diferenças nas prevalências entre os dois estudos pode ser a não exclusão de pacientes com doença renal antes do TH no primeiro trabalho. Além disso, os pontos de corte nos dois estudos são diferentes.

Neste estudo, maior idade no momento do transplante foi um fator de risco associado à hipercalemia no 1º mês após. A idade também está associada à diminuição da função renal, que pode ser refletida em níveis elevados de potássio.

A função renal se mantém até a quarta década de vida, depois começa a diminuir em 10% por década²⁹. Como resultado, adultos com mais de 40 anos, especialmente acima de 70, são particularmente suscetíveis a eventos adversos renais. Assim, a insuficiência renal crônica também é comum na população de TH devido, em grande parte, à hipertensão e às alterações relacionadas com a idade e função renal⁷. A idade avançada traz mudanças senescentes tanto na arquitetura renal como na função que podem prejudicar a homeostase do potássio. Portanto, os pacientes geriátricos devem ser considerados com maior risco de desenvolver hipercalemia²⁵.

É importante notar que a maioria teve comprometimento da função renal, especialmente no 1º mês. Quase 80% deles apresentaram clearance de creatinina inferior a 90 ml/min, refletindo deficiência da função renal⁶. Além disso, os pacientes apresentaram hipernatremia e especialmente ureia aumentada, características que refletem mudanças na função renal²². A disfunção renal é complicação comum e importante após o transplante de órgãos sólidos sendo o potássio sérico geralmente utilizado como marcador de insuficiência renal⁹. Além disso, foi observado neste estudo, que em geral, a prevalência de pacientes com depuração de creatinina inferior a 90 ml/min diminuiu ao longo do tempo, assim como hipercalemia e doses imunossupressoras, em ambos os grupos. Todas estas condições apresentaram as maiores taxas de prevalência no 1º mês. Este fato levanta discussão em torno da relação de drogas imunossupressoras e mudanças na função renal, particularmente a hipercalemia. O uso necessário de drogas imunossupressoras é a chave da imunossupressão após vários tipos de transplante de órgãos sólidos. Entre estes fármacos, os inibidores da calcineurina (ICN), como a ciclosporina e o tacrolimus, alteraram indubitavelmente o espectro das causas da hipercalemia². Vários estudos já avaliaram a influência das ICN sobre a função renal após o transplante hepático^{5,18,23,27} com descrição de que esses causam anormalidades eletrolíticas, incluindo hipercalemia¹⁰. No entanto, no presente trabalho, não foi possível mostrar associações entre o uso ou dose de ICN e hipercalemia.

Menores doses de prednisona foi um fator associado à hipercalemia aos seis meses após o TH. A hipótese para esse achado é que baixas doses de prednisona podem estar relacionadas à variabilidade individual do limite de dose que pode levar à supressão adrenal, complicação comum decorrente do uso de corticosteróides sistêmicos²⁶. A hipercalemia é um sintoma comum de hipoaldosteronismo¹⁷. A aldosterona melhora os principais mecanismos envolvidos na secreção distal de potássio. Essa se liga ao receptor mineralocorticóide nuclear dentro do túbulo distal e às células principais no ducto colector cortical (CCD) e ativa Na⁺/K⁺ -ATPase, aumentando assim a reabsorção de Na⁺ e água no sangue e a secreção de K⁺ na urina. A aldosterona também estimula positivamente os canais de sódio sensíveis à amilorida na membrana apical do CCD e estimula a secreção de H⁺, influenciando o equilíbrio ácido/básico, além de aumentar o número de canais de potássio abertos na membrana luminal¹⁶.

A entrada de potássio no compartimento extracelular provém de fontes endógenas e exógenas e, portanto, as restrições de alimentos são rotineiramente indicadas para pacientes submetidos ao TH para ajudar a controlar a hipercalemia²⁰. As principais fontes de potássio são frutas, vegetais, feijões, tubérculos e nozes, alimentos importantes ricos em fibras e antioxidantes, que são essenciais para prevenir estados associados à síndrome metabólica, condição altamente prevalente entre os pacientes transplantados^{3,4}. Além disso, não existe recomendação concisa sobre a restrição de potássio para esses pacientes e pouco se sabe sobre a ingestão real. Em estudo realizado com 148 pacientes submetidos ao TH, com média de 3,5 anos de seguimento após o transplante, foi avaliada a ingestão alimentar. Observou-se que os indivíduos apresentaram ingestão inadequada de potássio: mediana de 2,1 g (mínimo 0,9

g e máximo 4,1 g)⁴, sendo a ingestão recomendada de 4,7 mg²¹. O mesmo estudo demonstrou, por análises multivariadas, que baixa ingestão de potássio foi considerada variável preditiva para a síndrome metabólica⁴. Além disso, evidências de alta qualidade¹ mostram que o aumento da ingestão de potássio reduz a pressão arterial em pessoas com hipertensão, sem efeito sobre as concentrações de catecolaminas ou a função renal em adultos saudáveis. Portanto, este aspecto importante deve ser melhor abordado no cuidado em longo prazo dessa população. A ingestão de potássio não foi avaliada neste estudo e não sabemos se o consumo de alimentos pode ter afetado a hipercalemia mais do que a idade avançada e a função renal alterada. Essa falta de informação é uma limitação deste estudo. No entanto, sabemos que nossos pacientes não comem alimentos na qualidade e nas quantidades necessárias para obter as recomendações de potássio mostrada anteriormente⁴. Outra limitação está relacionada à coleta de dados dependente de registros médicos que podem estar sujeitos à falta de informações ou dados incompletos. No entanto, estes dados enfatizam a importância de avaliar ainda mais o consumo de potássio entre os pacientes submetidos ao TH, bem como comparar dados de diferentes centros, incluindo utilização de diferentes doses e medicamentos imunossupressores.

CONCLUSÃO

A hipercalemia foi observada em menos de 20% dos pacientes no 1º mês após o transplante hepático, com menor prevalência ao longo do tempo. No entanto, deve ser dada especial atenção aos pacientes idosos e aos doentes com insuficiência renal. Portanto, a individualização do tratamento é obrigatória, e a restrição generalizada da ingestão de potássio não é justificada.

REFERÊNCIAS

- Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:f1378.
- Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med*. 1998;158(8):917-24.
- Anastácio LR, Diniz KG, Ribeiro HS, Ferreira LG, Lima AS, Correia MI, et al. Prospective evaluation of metabolic syndrome and its components among long-term liver recipients. *Liver Int*. 2014;34(7):1094-101.
- Anastácio LR, Ferreira LG, Ribeiro HS, Liboredo JC, Lima AS, Correia MI. Metabolic syndrome after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *Nutrition*. 2011;27(9):931-7.
- Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without. *J Immunol*. 2013;191(12):5785-91.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298(17):2038-47.
- Ferreira LG, Ferreira Martins AI, Cunha CE, Anastácio LR, Lima AS, Correia MI. Negative energy balances secondary to inadequate dietary intake of patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutrition*. 2013;29(10):1252-8.
- Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull VV, Math AA, Vernekar SN. Markers of renal function tests. *N Am J Med Sci*. 2010;2(4):170-3.
- Higgins R, Ramaiyan K, Dasgupta T, Kanji H, Fletcher S, Lam F, et al. Hyponatraemia and hyperkalemia are more frequent in renal transplant recipients treated with tacrolimus than with cyclosporin. Further evidence for differences between cyclosporin and tacrolimus nephrotoxicities. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(2):444-50.
- Jain A, Reyes J, Kashyap R, Rohal S, Abu-Elmagd K, Starzl T, et al. What have we learned about primary liver transplantation under tacrolimus immunosuppression? Long-term follow-up of the first 1000 patients. *Ann Surg*. 1999;230(3):441-8; discussion 8-9.
- Jain AB, Fung JJ, Todo S, Reyes J, Selby R, Irish W, et al. One thousand consecutive primary orthotopic liver transplants under FK 506: survival and adverse events. *Transplant Proc*. 1995;27(1):1099-104.
- Jain AB, Kashyap R, Rakela J, Starzl TE, Fung JJ. Primary adult liver transplantation under tacrolimus: more than 90 months actual follow-up survival and adverse events. *Liver Transpl Surg*. 1999;5(2):144-50.
- Kim HC, Hwang EA, Han SY, Park SB, Kim HT, Cho WH. Primary immunosuppression with tacrolimus in kidney transplantation: three-year follow-up in a single center. *Transplant Proc*. 2004;36(7):2082-3.
- Kovesdy CP. Management of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(11):653-62.
- Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(3):377-84.
- Li Z, Heber D. Sarcopenic obesity in the elderly and strategies for weight management. *Nutr Rev*. 2012;70(1):57-64.
- McCauley J, Fung J, Jain A, Todo S, Starzl TE. The effects of FK 506 on renal function after liver transplantation. *Transplant Proc*. 1990;22(1):17-20.
- McCullough PA, Beaver TM, Bennett-Guerrero E, Emmett M, Fonarow GC, Goyal A, et al. Acute and chronic cardiovascular effects of hyperkalemia: new insights into prevention and clinical management. *Rev Cardiovasc Med*. 2014;15(1):11-23.
- McPartland KJ, Pomposelli JJ. Update on immunosuppressive drugs used in solid-organ transplantation and their nutrition implications. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(5):467-73.
- Medicine Institute (IOM). *Dietary Reference Intakes*. In: Board. FaN, editor. Washington, DC: National Academy Press; 2002.
- Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med*. 2007;357(13):1316-25.
- Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):481-508.
- Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349(10):931-40.
- Perazella MA, Mahnensmith RL. Hyperkalemia in the elderly: drug exacerbate impaired potassium homeostasis. *J Gen Intern Med*. 1997;12(10):646-56.
- Poetker DM, Reh DD. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(4):753-68.
- Porayko MK, Textor SC, Krom RA, Hay JE, Gores GJ, Richards TM, et al. Nephrotoxic effects of primary immunosuppression with FK-506 and cyclosporine regimens after liver transplantation. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(2):105-11.
- Shangraw RE. Metabolic issues in liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin*. 2006;44(3):1-20.
- Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(4):302-7.
- Xia VW, Ghobrial RM, Du B, Chen T, Hu KQ, Hiatt JR, et al. Predictors of hyperkalemia in the prereperfusion, early postreperfusion, and late postreperfusion periods during adult liver transplantation. *Anesth Analg*. 2007;105(3):780-5.