

# Factores clínicos y demográficos asociados con la supervivencia de los pacientes mayores de 14 años con trasplante hepático, en el hospital universitario de San Vicente Fundación, 2002 a 2013

## Clinical and Demographic Factors Associated with Survival Following Liver Transplantation in Patients over 14 Years of Age at the Hospital Universitario de San Vicente Fundación from 2002 to 2013

Juan Fernando Londoño U., MD<sup>1</sup>, Yuli Agudelo B., MD<sup>1</sup>, Gonzalo Guevara C., MD<sup>1</sup>, Doris Cardona A., MD<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Universidad CES, Medellín, Colombia.

La investigación fue ejecutada con recursos propios del Hospital Universitario de San Vicente Fundación y de la Universidad CES.

Fecha recibido: 19-05-15

Fecha aceptado: 25-07-16

### Resumen

Las enfermedades hepáticas terminales presentan altas tasas de incidencia y prevalencia en el mundo, con más de 800000 muertes anuales (1). La indicación para una patología hepática avanzada es el trasplante. El avance en la técnica quirúrgica, la adecuada selección de donantes y receptores y el desarrollo de la inmunosupresión (2), han permitido que el trasplante sea la mejor opción para pacientes con enfermedad hepática terminal. Teniendo en cuenta todos los órganos, para el año 2013 el Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) fue el primer centro trasplantador del país (3); como carecía de información para explicar la supervivencia de los pacientes trasplantados, decidió adelantar esta investigación. De esa manera, realizó un estudio cuantitativo, con seguimiento a una cohorte y análisis de supervivencia. Allí se incluyeron todos los trasplantes hepáticos realizados en el hospital entre 2002 y 2013. Además, se aplicó un instrumento para determinar la supervivencia a uno y cinco años y los factores que las explican.

Analizados 391 trasplantes, la supervivencia a uno y cinco años fue de 86,6% y 79,3%, respectivamente. La supervivencia a un año se explica por la clasificación CHILD, el valor del sodio prequirúrgico y el tiempo de estancia en UCI. A cinco años no se encontraron factores con significancia estadística para explicar la supervivencia. Se llevó a cabo un análisis para determinar los factores que explican la mortalidad postrasplante; y se encontró que la clasificación CHIL y el valor del sodio prequirúrgico explican la mortalidad a un año. Ninguna de las variables seleccionadas arrojó significancia estadística para explicar la mortalidad a cinco años.

### Palabras clave

Hígado, supervivencia, trasplante hepático.

### Abstract

Terminal liver diseases have high rates of incidence and prevalence throughout the world and result in more than 800,000 deaths annually. (1) The treatment for advanced liver disease is transplantation. Advances in surgical technique, proper selection of donors and recipients and development of immunosuppression have transformed transplantation into the best option for patients with end-stage liver disease. (2)

Counting transplantation of organs of all types, Given all organs, in the Hospital Universitario de San Vicente Fundación (HUSVF) was the leading transplant center in Colombia. (3) This study was conducted to redress the absence of information on transplant patient survival. This is a quantitative study conducted through a cohort follow-up with analysis of survival. All liver transplants performed at the hospital between 2002 and 2013 were included. Data were collected to determine one and five year survival rates at and the factors that explained them.

The study included 391 transplants. The one year survival rate was 86.6% while the five year survival rate was 79.3%. One-year survival was explained by the CHIL classification, sodium levels prior to surgery, and time spent in the ICU. There were no statistically significant factors to explain the five year survival rate.

### Keywords

Liver, survival, liver transplantation.

## INTRODUCCIÓN

El hígado es la glándula más grande del cuerpo: es indispensable en la síntesis de proteínas, el metabolismo intermediario y la desintoxicación sanguínea (4). Hay enfermedades hepáticas graves en cuyo caso el trasplante es la única solución. Las enfermedades más prevalentes que conducen a un trasplante son: cirrosis, carcinoma hepático, colangitis, colangiocarcinoma, hepatitis y traumatismos hepáticos (5). Las patologías terminales del hígado presentan altas tasas de prevalencia en el mundo; la cirrosis causa más de 800000 muertes anuales (1).

Los años de supervivencia permiten medir el éxito del tratamiento. La supervivencia a un año, reportada por la United Network for Organ Sharing (UNOS) en EEUU, fue de 87,6% (6); en pacientes de la Unión Europea entre 1988 y el 2009 fue de 78% (7); en Italia fue de 81,5% (8). Una investigación en Cataluña arrojó una tasa del 85% (9) y en una publicación del Reino Unido, del 82% (10). A cinco años de seguimiento a autores como Herraiz y colaboradores (11), Varma et al (12) e Iruzubieta et al (13) registraron tasas de supervivencia del 60,0%, 74,0% y 91,4%.

Un artículo publicado por Santos Oscar et al reporta la experiencia de un centro colombiano, con supervivencias a 1 y 5 años del 82% y 72% respectivamente (14). Hoyos y colaboradores presentaron una investigación en pacientes con carcinoma hepatocelular, realizados en la ciudad de Medellín, con supervivencias a un año del 83,2% y a cinco años del 73,2% (15).

La supervivencia es determinada por diferentes factores clínicos y demográficos. Un estudio realizado en Baltimore (EEUU), asocia los resultados del trasplante hepático con variables como: calidad del injerto, técnica quirúrgica, terapia inmunosupresora y selección del receptor (9). Zhenhua Hu et al, en China, compararon: edad, género, invasión vascular y tamaño de los tumores en la supervivencia de pacientes con cáncer hepático (16).

Un informe publicado por el Registro Europeo de Trasplante de Hígado (ELRT), hace referencia a factores como: edad y sexo del donante; edad, sexo, enfermedad de base y tipo de sangre del receptor, técnica quirúrgica utilizada y tiempos de isquemia (7). Un estudio realizado por Lei Yu y colaboradores sobre 63679 trasplantes en EEUU, describen como predictores de la supervivencia: edad, raza y sexo del donante; edad, raza, sexo, índice de masa corporal, albúmina sérica, bilirrubina, creatinina, enfermedad de base y tiempo de isquemia fría en el receptor (17).

Una publicación realizada por el Mercy Medical Center en EEUU, indica que los resultados del trasplante dependen de factores como: características del receptor, puntuación MELD, estadía en UCI, etiología del trasplante.

Características del donante, tiempo de isquemia fría, compatibilidad ABO y calidad del injerto (9).

Una investigación efectuada en China incluyó variables como: edad, sexo, enfermedad de base, clasificación CHIL, puntuación MELD, características del tumor hepático, tiempo quirúrgico, tasa de transfusión, días de estancia y complicaciones (18). Por otra parte, un estudio realizado en Europa entre 1968 y 2009, reporta que la primera indicación para trasplante de hígado es la cirrosis (57,7%), seguida por los tumores malignos (14,6%) (7).

Una investigación adelantada en Cataluña entre 1984 y 2011, muestra la cirrosis como primera causa (49,9%), seguida por carcinomas hepáticos (29,2%) (19). En EEUU, según la UNOS, la causa más frecuente es la cirrosis (45,1%), seguida por los hepatocarcinomas (20,9%) (6). El 90% de las causas de la cirrosis en occidente se atribuye al alcohol, al hígado graso y a las hepatitis virales B y C (20).

En América Latina, entre 1968 y 2011, se realizaron 21611 trasplantes hepáticos (1851 corresponden a Colombia) (21). Según el informe de la Red de Donación y Trasplantes del Instituto Nacional de Salud, publicado en 2012, Medellín es la primera ciudad en trasplantes (34,3%), siendo el HUSVF la primera institución en Colombia (27,3%) (22).

El HUSVF no ha cuantificado la supervivencia de los pacientes con trasplante hepático. El objetivo de esta investigación es determinar los factores clínicos y demográficos asociados con la supervivencia de los pacientes mayores de 14 años, sometidos a trasplante hepático en el HUSVF, entre los años 2002 a 2013.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de enfoque cuantitativo, descriptivo, con seguimiento a una cohorte y análisis de supervivencia. Ingresaron al estudio pacientes mayores de 14 años, trasplantados en el HUSVF entre los años 2002 y 2013. Este estudio fue censal e incluyó la totalidad de los pacientes.

Entre 2002 y 2013 se totalizaron 391 trasplantes; por inconsistencias en los datos demográficos no se ubicaron 36 historias clínicas (9,2%). Cumplieron los criterios de inclusión 355 pacientes; como el objetivo del estudio era medir la supervivencia al tratamiento multidisciplinario, fueron retiradas del estudio 54 muertes en los 30 primeros días del trasplante, por causas atribuibles al procedimiento quirúrgico. Ingresaron finalmente 301 pacientes (77%) de la base inicial.

La variable dependiente fue el tiempo medido desde la fecha del trasplante hasta la muerte del paciente. Las variables independientes fueron: edad, sexo, seguridad social, fecha del trasplante, etiología, clasificación CHIL y puntaje MELD (ambas son escalas internacionales con base

en resultados de laboratorio y condiciones clínicas, que se miden en el receptor previo al trasplante), antecedente de diabetes, infecciones previas, edad del donante, nivel de sodio prequirúrgico, tiempos de isquemia, transfusión intraoperatoria, síndrome hepatorenal, días de estancia en UCI, insuficiencia renal postrasplante, retrasplante, rechazo, infección, tipo de infección, germen aislado, terapia inmunosupresora, muerte, causa de muerte.

### Estudio de fuentes secundarias (historias clínicas)

Se realizó una prueba piloto con 10 historias clínicas, que permitió estandarizar los encargados de la recolección y ajustar el instrumento. Para conocer el estado de los pacientes que no registraron seguimientos durante el último año en la historia clínica, se realizó contacto telefónico. En las historias clínicas se encontraron 107 pacientes vivos y 87 muertos. Se realizaron 159 llamadas telefónicas, se ubicaron datos de 36 pacientes (21 vivos y 15 muertos). Un total de 123 pacientes no se ubicaron, censurados con la última fecha de seguimiento.

Los instrumentos diligenciados se digitaron en el paquete estadístico SPSS versión 21.0. Con el método Kaplan Meier se calculó la supervivencia a uno y cinco años. Las variables independientes se categorizaron, y mediante la prueba Log Rank se compararon las curvas de supervivencia, con una significancia estadística  $p < 0,05$ . Se aplicó el criterio de Hosmer Lemeshow: las variables con valores  $p < 0,25$  en la prueba Log Rank, se llevaron al modelo multivariado. Para identificar las variables que explican la supervivencia se calcularon Hazard Ratios (HR) y sus intervalos de confianza.

### RESULTADOS

Fueron trasplantados 190 hombres (63,1%); la edad mediana de los hombres fue 53 años (RI= 43-59) y la de las mujeres 53 años (RI= 44-60); la edad mediana de los donantes fue de 28 años (RI= 21-41,5). El 26,2% de los pacientes fueron extranjeros. El 69,8% de los nacionales estaban afiliados al régimen contributivo y el 30,2% al subsidiado. La mediana del puntaje MELD es de 18 puntos (RI= 13-22). La mitad de los registros del sodio prequirúrgico fueron inferiores o iguales a 138 mmol/L (RI= 134-140) (tabla 1).

La mediana del tiempo de isquemia fría es de 8 horas (RI= 6-9). La mitad de los receptores registraron tiempos de isquemia caliente sobre 30 minutos (RI= 25-40). El 50% de los pacientes requirieron hasta 14 unidades de sangre (RI= 5-25). La mediana de la estancia en UCI fue de 3 días (RI= 2-5). La primera indicación para trasplante fue la cirrosis alcohólica con 80 pacientes (26,6%). El 53,5% de los pacientes presentaron categoría C en la clasifi-

ción CHIL. 45 pacientes tenían antecedente de diabetes (15,0%), quince estaban diagnosticados con síndrome hepatorenal (5,0%) y 16 (5,3%) fueron registrados con infección previa (tabla 1).

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes y donantes sometidos a trasplante hepático HUSVF (2002-2013) ( $n = 301$ ).

| Variable                                      | Número de pacientes (%) |
|---|-------------------------|
| Edad (mediana años RI)                        | 53 (44-59)              |
| Sexo  |                         |
| Femenino                                      | 111 (36,9%)             |
| Origen y seguridad social                     |                         |
| Nacional régimen contributivo                 | 156 (51,8%)             |
| Nacional régimen subsidiado                   | 68 (22,6%)              |
| Extranjero                                    | 77 (25,6%)              |
| Etiología del trasplante                      |                         |
| Cirrosis alcohólica                           | 80 (26,6%)              |
| Hepatitis C                                   | 40 (13,3%)              |
| Cirrosis autoinmune                           | 31 (10,3%)              |
| Hepatocarcinoma                               | 30 (10,0%)              |
| Enfermedad de NASH                            | 30 (10,0%)              |
| Otras causas                                  | 29 (9,6%)               |
| Hepatitis B                                   | 20 (6,6%)               |
| Cirrosis biliar primaria                      | 20 (6,6%)               |
| Cirrosis biliar secundaria                    | 20 (6,6%)               |
| Enfermedad poliquística                       | 1 (0,3%)                |
| Clasificación CHIL                            |                         |
| A   | 22 (7,3%)               |
| B   | 106 (35,2%)             |
| C   | 161 (53,5%)             |
| Puntaje MELD (mediana RI)                     | 18 (13-22)              |
| Sodio prequirúrgico (mediana mmol/L RI)       | 138 (134-140)           |
| Tiempo isquemia fría (mediana horas RI)       | 7 (6-9)                 |
| Tiempo isquemia caliente (mediana minutos RI) | 30 (25-40)              |
| Unidades sangre trasfundidas (mediana RI)     | 13 (5-25)               |
| Estancias en UCI (mediana días RI)            | 3 (2-5)                 |
| Antecedente de diabetes                       | 45 (15,0%)              |
| Antecedente de infección previa               | 16 (5,3%)               |
| Síndrome hepatorenal                          | 15 (5,0%)               |
| Edad del donante (mediana años RI)            | 28 (21-42)              |

RI = rango intercuartil

UCI = unidad de cuidados intensivos

Además, 41 pacientes presentaron una complicación renal posterior (13,6%). 10 pacientes (3,3%) requirieron

retrasplante antes del primer año; 136 pacientes (45,2%) desarrollaron infección posterior; 81 pacientes (26,9%) presentaron episodio de rechazo. Los inmunosupresores más frecuentes fueron: ciclosporina, micofenolato y prednisona, aplicados a 230 pacientes. La prednisona fue el medicamento común a todos los conjugados aplicados (tabla 2). Hay que agregar que se registraron 50 pacientes fallecidos (32 hombres y 18 mujeres [64,0% y 36,0%]). Las causas de defunción fueron: sepsis (26,0%), falla hepática (20,0%), otras causas (18,0%). El 30% de las muertes ocurrieron por fuera de la institución.

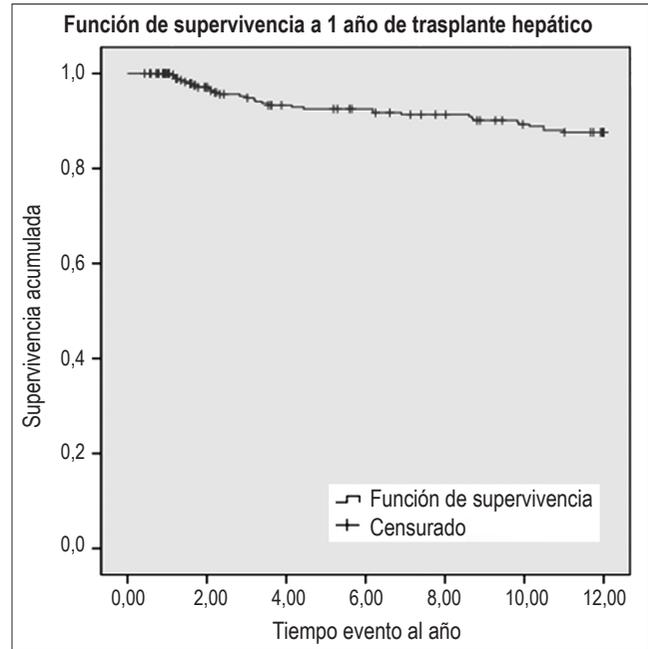
**Tabla 2.** Características de seguimiento de los pacientes sometidos a trasplante hepático HUSVF (2002-2013) (n= 301).

| Variable   | Número de pacientes (%) |
|--|-------------------------|
| Complicación renal   | 41 (13,6%)              |
| Retrasplante al primer año   | 10 (3,3%)               |
| Episodio de rechazo  | 81 (26,9%)              |
| Infección posterior  | 136 (45,2%)             |
| Germen aislado (porcentaje en relación con los casos de infecciones) | 82 (60,3%)              |
| Tipo de germen aislado   |                         |
| Estafilococo   | 23 (28,0%)              |
| <i>E. Coli</i> , Estafilococo, <i>Klebsiella</i>                     | 17 (20,7%)              |
| <i>E. Coli</i>   | 15 (18,3%)              |
| Otro   | 15 (18,3%)              |
| <i>Klebsiella</i>  | 9 (11,0%)               |
| <i>Cándida</i>   | 2 (2,4%)                |
| <i>Aspergillus</i>   | 1 (1,2%)                |
| Esquema de inmunosupresión   |                         |
| Prednisona, Ciclosporina, Micofenolato                               | 230 (76,4%)             |
| Prednisona, Tacrolimús, Micofenolato                                 | 35 (11,6%)              |
| Prednisona, Ciclosporina, Azatioprina                                | 34 (11,3%)              |
| Prednisona, Micofenolato   | 1 (0,3%)                |
| Prednisona, Sirolimús, Micofenolato                                  | 1 (0,3%)                |

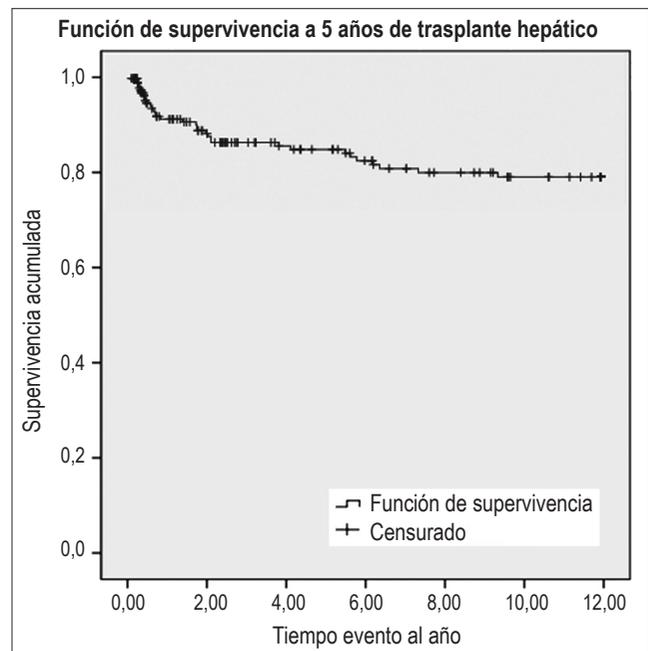
Los datos de supervivencia presentados hacen referencia a los pacientes que no fallecieron por causas atribuibles al postoperatorio inmediato. La supervivencia a un año fue del 87,6% con una media de 11,1 meses (IC 10,8-11,4) (figura 1). Las pruebas Log Rank arrojaron significancia estadística para: edad de los donantes, valor de sodio prequirúrgico, número de días en UCI, complicación renal, puntaje MELD, desarrollo de infección, clasificación CHILD, infecciones previas, tiempo de isquemia fría, tiempo de isquemia caliente, número de unidades trasfundidas y síndrome hepatorenal.

Hay que considerar que 218 pacientes cumplieron con el período de seguimiento a cinco años (72,4%). De estos

pacientes fallecieron 33 (15,1%). La supervivencia a 5 años fue del 79,3%, con una media de 50,44 meses (IC 47,46-53,42) (figura 2). Las variables admitidas mediante las pruebas log Rank a cinco años fueron: infección previa, tiempo en UCI, complicación renal, infección posterior, edad del paciente, edad del donante, sodio prequirúrgico y número de unidades trasfundidas.



**Figura 1.** Función de supervivencia a un año de los pacientes trasplantados en el HUSVF (2002-2013).



**Figura 2.** Función de supervivencia a cinco años de los pacientes trasplantados en el HUSVF (2002-2013).

La tabla 3 muestra el valor de los HR crudos con sus intervalos de confianza, a un año de supervivencia. La clasificación CHILD C, permanecer en UCI por más de tres días, la complicación renal y una infección ulterior, son factores de riesgo; los niveles bajos del sodio prequirúrgico son un factor protector. Las demás variables no inciden sobre la supervivencia a un año. La tabla 4 contiene los HR crudos con su significancia estadística para la supervivencia a cinco años. La presencia de una infección previa, el tiempo de estancia en UCI, la complicación renal y la infección ulterior, son factores que incrementan la velocidad del evento. En el modelo ajustado, cuatro variables explican la supervivencia a un año: clasificación CHILD, puntaje MELD, sodio prequirúrgico y tiempo en UCI (tabla 3). A

cinco años, ninguna de las variables ingresadas al modelo ajustado arroja significancia estadística (tabla 4).

Se utilizó regresión logística para determinar los factores que expliquen la mortalidad de los pacientes. La clasificación CHILD (OR= 0,299 IC 0,102-0,876), la estancia en UCI (OR= 0,319; IC 0,111-0,913), aportan con la explicación de la mortalidad a un año. A cinco años de seguimiento ninguno de los OR calculados muestra significancia estadística.

## DISCUSIÓN

La edad mediana de los pacientes está por debajo de las edades reportadas por otros estudios (entre 54 y 58 años) (23-26). Slattery et al, encontraron que si se incrementa la

**Tabla 3.** Hazard Ratios crudos y ajustados, asociados con la supervivencia a un año de seguimiento de los pacientes con trasplante hepático HUSVF (2002-2013).

| Variable                          | HR crudos |        |         | HR ajustados |        |        |
|-----------------------------------|-----------|--------|---------|--------------|--------|--------|
|                                   | Valor     | IC 95% |         | Valor        | IC 95% |        |
| Edad del donante                  | 2,022     | 0,988  | 4,137   | 1,847        | 0,792  | 4,308  |
| Clasificación CHILD               | 1,962*    | 1,009  | 3,818   | 2,468*       | 1,099  | 5,543  |
| Puntaje MELD                      | 0,413     | 0,169  | 1,006   | 0,285*       | 0,100  | 0,816  |
| Síndrome hepatorenal              | 22,014    | 0,032  | 15344,3 | 0,000        | 0,000  | -      |
| Presencia de infección previa     | 2,027     | 0,617  | 6,654   | 4,322        | 0,875  | 21,348 |
| Valor del sodio prequirúrgico     | 0,371*    | 0,175  | 0,788   | 0,336*       | 0,135  | 0,835  |
| Tiempo de isquemia fría           | 0,559     | 0,271  | 1,151   | 0,858        | 0,378  | 1,948  |
| Tiempo de isquemia caliente       | 0,559     | 0,271  | 1,151   | 0,439        | 0,190  | 1,016  |
| Núm. unidades de sangre trasfund. | 1,647     | 0,786  | 3,449   | 1,192        | 0,515  | 2,761  |
| Días de estancia en UCI           | 3,703*    | 1,713  | 8,004   | 3,105*       | 1,153  | 8,363  |
| Complicación renal                | 2,959*    | 1,401  | 6,251   | 1,870        | 0,736  | 4,755  |
| Infección posterior               | 2,393*    | 1,154  | 4,964   | 2,432        | 0,918  | 6,440  |
| Fecha del trasplante              | 1,738     | 0,849  | 3,560   | 2,267        | 0,971  | 5,296  |

\* Significancia estadística. HR: hazard ratios; IC: intervalo de confianza.

**Tabla 4.** Hazard Ratios crudos y ajustados asociados con la supervivencia a cinco años de seguimiento de los pacientes con trasplante hepático HUSVF (2002-2013).

| Variable                          | HR crudos |        |       | HR ajustados |        |       |
|-----------------------------------|-----------|--------|-------|--------------|--------|-------|
|                                   | Valor     | IC 95% |       | Valor        | IC 95% |       |
| Edad del paciente                 | 0,667     | 0,336  | 1,324 | 0,615        | 0,300  | 1,260 |
| Edad del donante                  | 1,658     | 0,831  | 3,309 | 1,369        | 0,658  | 2,849 |
| Presencia de infección previa     | 3,216*    | 1,130  | 9,151 | 2,016        | 0,588  | 6,910 |
| Valor del sodio prequirúrgico     | 0,613     | 0,306  | 1,229 | 0,600        | 0,293  | 1,228 |
| Núm. unidades de sangre trasfund. | 1,683     | 0,797  | 3,556 | 1,233        | 0,558  | 2,724 |
| Tiempo de estancia en UCI         | 2,482*    | 1,234  | 4,990 | 1,459        | 0,610  | 3,492 |
| Complicación renal                | 2,684*    | 1,301  | 5,536 | 1,626        | 0,657  | 4,024 |
| Infección posterior               | 2,337*    | 1,112  | 4,910 | 1,585        | 0,681  | 3,688 |

\* Significancia estadística. HR: hazard ratios; IC: intervalo de confianza.

edad de los receptores, se disminuye la supervivencia (27). El 63,1% de los pacientes trasplantados fueron hombres, resultados similares a estudios donde la prevalencia de la enfermedad hepática es mayor en este grupo (23,24,26).

La edad de los pacientes trasplantados es idéntica a los resultados obtenidos en otro centro de la ciudad de Medellín, donde incluyeron 305 pacientes, cuya edad promedio fue de 52 años (14). Otro estudio colombiano con pacientes trasplantados por cáncer de hígado reporta una edad mediana de 58 años (15); la edad promedio de los pacientes en esta investigación es menor, comparada con los trasplantes por cáncer, de acuerdo con la literatura existente que sugiere que los hepatocarcinomas se presentan en edades más avanzadas.

La principal causa para trasplante fue la cirrosis, en Europa es la principal causa con el 57,7% (7); en Estados Unidos corresponde al 45,1% (6); en Alemania al 52% (28). Los tumores hepáticos representan 14,6% en Europa; 20,9% en Estados Unidos y 20% en Alemania (6,7,28); en este estudio corresponden al 10%.

La supervivencia a uno y cinco años fue del 87,6% y 79,3%, resultados similares a los indicados por la UNOS (87,7% y 76,7%) (6). Esta supervivencia es superior al 84% y 71% reportado a uno y cinco años en Europa (29). A cinco años se reportan tasas de supervivencia como: 48,5% Zhenhua y su equipo (16); 70,3% Pascher (28), 80,0% Kobori y colaboradores (30). La supervivencia a un año en esta investigación es ligeramente superior al 82% (con 305 pacientes trasplantados por todas las causas) y al 81% (por cáncer de hígado) que se obtuvieron en un centro de complejidad similar ubicado en la misma ciudad (14,15).

El puntaje MELD es una variable fundamental registrada en pacientes con hepatopatía terminal (31). Los HR calculados arrojan los puntajes MELD altos como un factor protector; en la mayoría de estudios referenciados no fue asociado este puntaje con la supervivencia. El resultado obtenido es contrario a estudios similares cuyos HR se presentan como factores de riesgo (23,24,32,33). Batista y otros (25), en un estudio que mide la puntuación MELD en la supervivencia, concluyeron que el sistema es válido para medir la mortalidad pretrasplante, pero con bajo poder predictivo de la supervivencia.

En esta investigación, la edad del paciente no afecta la supervivencia. Un estudio publicado por Parekh J. y colaboradores, arrojó un HR= 1,03 (IC 1,00-1,06) que reporta la edad como un factor de riesgo (24). En otros estudios realizados por Vitale et al y Taioli, Marsh y Hong et al, la edad del paciente no arroja significancia estadística que contribuya a explicar la supervivencia (17,34,35). Los tiempos de isquemia no se asociaron con la supervivencia. Publicaciones que incluyen estos tiempos han obtenido

HR entre 0,999 y 1,04 (24,25,32), cuyos intervalos de confianza no son concluyentes.

Esta investigación incluyó los esquemas de inmunosupresión aplicados, pero no se diferenciaron posibles efectos o cambios frecuentes en dichos esquemas. Iruzubieta y colaboradores, concluyen que la adherencia y la correcta combinación de los inmunosupresores influyen sobre los resultados a largo plazo (13). Pascher y otros, plantearon en su estudio las ventajas del tacrolimús y el micofenonato en términos de la supervivencia, aunque no cuantificaron dicho efecto (28). La prednisona fue el medicamento inmunosupresor común a todos los conjugados aplicados; dicho fármaco fue reportado como terapia en otros estudios de supervivencia al trasplante hepático (27,36-38).

Estar clasificado en el rango CHILC incrementa la velocidad del evento; el 53,5% de los pacientes de la investigación, quedaron en este rango. Vitale, Wan, Batista, Zhang y Fonseca, reportaron que los porcentajes de pacientes en el rango C corresponde al 10,0% (35), 17,7% (33), 20,4% (25), 29,32% (38) y 30,7% (36) respectivamente. Batista y Zhang ingresaron la clasificación CHILC a sus análisis de supervivencia, obteniendo unos valores de *p* no significativos: 0,36 (25) y 0,96 (38).

El sodio prequirúrgico por encima de 138 mmol/L, muestra un HR de 0,336; se considera que los valores de sodio por debajo de 130 mmol/L, conduce a la hiponatremia; enfermedad caracterizada por la reducción del sodio sérico, que complica los resultados del trasplante (39). Slattery y otros, comparan el sodio sérico a partir de 136 mmol/L, el cual no fue significativo (27). Myers y su equipo introdujeron en su modelo un valor de sodio sérico de 137 mmol/L, obteniendo para este rango un HR de 0,96 (IC 0,95-0,97) (40).

El tiempo en UCI fue el factor que mejor explicó la supervivencia en el corto plazo. No hay muchos artículos disponibles que incluyan la estancia en UCI dentro de sus análisis de supervivencia. Hong y colaboradores, realizaron un trabajo en Canadá con 1164 pacientes y encontraron que el tiempo en UCI incrementaba el riesgo de mortalidad en un 22% (HR= 1,22; IC 1,13-1,32) (17). Boin y su equipo realizaron un estudio incluyendo la estancia en UCI, catalogada como factor de riesgo (HR=1,03; *p* = 0,032) (32). Los pacientes que desarrollan una infección posterior muestran un HR crudo de 2,337; Pappas y colaboradores adelantaron un trabajo para analizar el efecto de las infecciones posteriores al trasplante, donde la supervivencia a tres meses se reduce del 94% al 78% cuando se presenta una infección (41).

La complicación renal conduce a un incremento en el riesgo. Boin y otros, centran su trabajo en la insuficiencia renal posterior al trasplante, encontrando un HR de 0,98 (32) estadísticamente significativo. Laucena y colaborado-

res midieron la supervivencia en relación con la enfermedad renal y sus hallazgos no encontraron asociación con la misma (36). En lo referente a la mortalidad, el análisis se realizó de manera exploratoria, teniendo presente las limitaciones generadas por las censuras, cuyo desenlace se desconoce.

## CONCLUSIÓN

La supervivencia a uno o cinco años fue del 87,6% y del 79,3%, con medias de 11,1 y 50,4 meses. La clasificación CHILD, el sodio prequirúrgico y el tiempo de estancia en UCI, contribuyen a explicar la supervivencia a un año. A cinco años ninguna de las variables arrojó significancia estadística.

## LIMITACIONES

El análisis se basa en la cohorte de pacientes de un solo centro; sin embargo, se debe tener cuidado con la extrapolación de los datos. No todos los seguimientos de los pacientes están en la historia clínica, dado que las aseguradoras pueden ordenar tratamientos postrasplante en otros centros. El 26,5% de los trasplantes realizados a pacientes extranjeros, salieron del estudio antes de tres años de seguimiento. La exclusión de las muertes posquirúrgicas pueden variar los resultados de la supervivencia.

## RECOMENDACIONES

- Profundizar las condiciones clínicas asociadas con la permanencia en UCI que precisen factores que expliquen la supervivencia.
- Realizar estudios posteriores con variables clínicas de más largo plazo que sean medidas de manera longitudinal, como diabetes, hipertensión, obesidad, complicaciones renales, número e intensidad de infecciones padecidas, rechazos del injerto, entre otras.
- Se hace necesaria una investigación que describa las dosis, la duración, las combinaciones y los efectos de los inmunosupresores sobre la supervivencia de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Gómez Adela. Cirrosis Hepática - Actualización. *Farm Prof.* 2012;26(4):45-51.
2. Starzl TE. History of clinical transplantation. *World J Surg.* 2000;24:759-82.
3. Instituto nacional de salud. Informe final 2013: Red de donación y trasplantes. Vol [Internet]. [citado 21 de octubre de 2014]. Vol 3; 2003. Recuperado a partir de: [http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional\\_Laboratorios/Estadsticas/INFORME%20ANUAL%202013%20RED%20DE%20DONACION%20Y%20TRASPLANTES.%20Vol%2003.pdf](http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional_Laboratorios/Estadsticas/INFORME%20ANUAL%202013%20RED%20DE%20DONACION%20Y%20TRASPLANTES.%20Vol%2003.pdf)

4. Gardner ED. Gardner-Gray-O'Rahilly. *Anatomy: a regional study of human structure.* 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1986. 809.
5. Fermín P. Factores que influyen sobre la mortalidad en el trasplante hepático [Doctorado]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 1996.
6. UNOSDONATELIFE [Internet]. UNOS. 2013. Recuperado a partir de: <https://www.unos.org/transplantation/>
7. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012;57(3):675-88.
8. Gruttadauria S, Marsh JW, Cintonino D, Biondo D, Luca A, Arcadipane A, et al. Adult to adult living-related liver transplant: Report on an initial experience in Italy. *Dig Liver Dis.* 2007;39(4):342-50.
9. Thuluvath P. Evaluation of Liver Transplant Recipients. *J Clin Exp Hepatol.* 1(3):199-203.
10. Prince ML, Hudson M. Liver transplantation for chronic liver disease: advances and controversies in an era of organ shortages. *Posgrad Med J.* 2002;78(917):135-41.
11. Moya Herráiz A, Torres-Quevedo R, Mir Pallardó J. [Liver transplant in patients with hepatocellular carcinoma]. *Cir Esp.* 2008;84(3):117-24.
12. Varma V, Webb K, Mirza DF. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol WJG.* 2010;16(35):4377-93.
13. Iruzubieta P, Crespo J, Fábrega E. Long-term survival after liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol WJG.* 2013;19(48):9198-208.
14. Santos O, Londoño M, Marín J. An experience of liver transplantation in Latin America: a medical center in Colombia. *Colomb Médica.* 2015;46(1):8-13.
15. Hoyos S, Escobar J, Cardona D, Guzmán C, Mena Á, Osorio G, et al. Factors associated with recurrence and survival in liver transplant patients with HCC--a single center retrospective study. *Ann Hepatol.* 2015;14(1):58-63.
16. Hu Z, Zhou J, Wang H, Zhang M, Li S, Huang Y, et al. Survival in liver transplant recipients with hepatitis B- or hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma: the Chinese experience from 1999 to 2010. *PloS One.* 2013;8(4):e61620.
17. Hong Z., Wu J., Smart G., Kaita K., Wen S. W., Paton S., et al. Survival Analysis of Liver Transplant Patients in Canada 1997-2002. *Transplant Proc.* 2006;38(9):2951-6.
18. Lei J-Y, Wang W-T, Yan L-N. «Metroticket» predictor for assessing liver transplantation to treat hepatocellular carcinoma: a single-center analysis in mainland China. *World J Gastroenterol WJG.* 28 de noviembre de 2013;19(44):8093-8.
19. Organización Catalana de Trasplantes. Registro de Trasplante Hepático de Cataluña. 1984-2011. Barcelona; 2011 p. 65.

20. García Buey L., González Mateos F., Moreno Otero R. Cirrosis hepática. *Medicine (Baltimore)*. 2012;11(11):625-33.
21. Sociedad Latinoamericana y del Caribe de Trasplantes [Internet]. Latin America Transplantation. Latin America beating together. Report STALYC. 2011. Recuperado a partir de: [http://www.stalyc.net/images/stories/reporte\\_2011/LAT\\_repor2011.html](http://www.stalyc.net/images/stories/reporte_2011/LAT_repor2011.html)
22. Instituto Nacional de Salud. Informe Anual Red de Donación y Trasplante. Bogotá; 2012. p. 75.
23. Ninomiya M, Shirabe K, Facciuto ME, Schwartz ME, Florman SS, Yoshizumi T, et al. Comparative study of living and deceased donor liver transplantation as a treatment for hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2015;220(3):297-304.e3.
24. Parekh J, Corley DA, Feng S. Diabetes, hypertension and hyperlipidemia: prevalence over time and impact on long-term survival after liver transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2012;12(8):2181-7.
25. Batista TP, Sabat BD, Melo PSV de, Miranda LEC, Fonseca-Neto OCL da, Amorim AG, et al. Employment of MELD score for the prediction of survival after liver transplantation. *Rev Colegio Bras Cir*. 2012;39(2):105-11.
26. Kennedy C, Redden D, Gray S, Eckhoff D, Massoud O, McGuire B, et al. Equivalent survival following liver transplantation in patients with non-alcoholic steatohepatitis compared with patients with other liver diseases. *HPB*. 2012;14(9):625-34.
27. Slattery E, Hegarty JE, McCormick PA. It's a man's world: does orthotopic liver transplantation in the elderly male confer an additional risk on survival? *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2012;26(10):697-700.
28. Pascher A, Nebrig M, Neuhaus P. Irreversible liver failure: treatment by transplantation: part 3 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(10):167-73.
29. European Liver Transplant Registry [Internet]. ELTR. 2013. Recuperado a partir de: <http://www.eltr.org/spip.php?article152>
30. Kóbori L, Görög D, Fehérvári I, Nemes B, Fazakas J, Sárváry E, et al. [Progress of the liver transplantation programme in Hungary]. *Orv Hetil*. 2013;154(22):858-62.
31. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A. Modelo para la enfermedad hepática terminal (MELD) y la asignación de hígados de donantes. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.
32. Boin IFSF, de Ataíde EC, Dias EPO, Stucchi RSB, Seva-Pereira T, Calomeni G, et al. Can pre-liver transplantation renal insufficiency using a creatinine clearance calculator predict long-term survival? *Transplant Proc*. 2012;44(8):2452-4.
33. Wan P, Zhang J, Long X, Li Q, Xu N, Zhang M, et al. Serum levels of preoperative  $\alpha$ -fetoprotein and CA19-9 predict survival of hepatic carcinoma patients after liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(5):553-61.
34. Taioli E, Marsh W. Epidemiological study of survival after liver transplant from a living donor. *J Eur Soc Organ Transplant*. 2008;21(10):942-7.
35. Vitale A, Morales RR, Zanus G. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Oncology*. 2011;12:654-62.
36. Fonseca-Neto OCL da, Miranda LEC, Batista TP, Sabat BD, Melo PSV de, Amorim AG, et al. Postoperative kidney injury does not decrease survival after liver transplantation. *Acta Cirúrgica Bras Soc Bras Para Desenvolv Pesqui Em Cir*. 2012;27(11):802-8.
37. Hibi T, Sageshima J, Molina E, Ciancio G, Nishida S, Chen L, et al. Predisposing factors of diminished survival in simultaneous liver/kidney transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2012;12(11):2966-73.
38. Zhang Q, Chen X, Zang Y, Zhang L, Chen H, Wang L, et al. The survival benefit of liver transplantation for hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B virus infection and cirrhosis. *PloS One*. 2012;7(12):e50919.
39. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatol Baltim Md*. 2008;48(3):1002-10.
40. Myers RP, Shaheen AAM, Aspinall AI, Quinn RR, Burak KW. Gender, renal function, and outcomes on the liver transplant waiting list: assessment of revised MELD including estimated glomerular filtration rate. *J Hepatol*. 2011;54(3):462-70.
41. Pappas PG, Andes D, Schuster M, Hadley S, Rabkin J, Merion RM, et al. Invasive fungal infections in low-risk liver transplant recipients: a multi-center prospective observational study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2006;6(2):386-91.