

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**DISERTACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

TÍTULO:

**ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE CAUSAS DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD
EN PACIENTES DE EDAD IGUAL O MAYOR A QUINCE AÑOS RECEPTORES DE
TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL HOSPITAL METROPOLITANO DE QUITO -
ECUADOR DESDE DICIEMBRE DEL 2009 A DICIEMBRE DEL 2014**

AUTORA: MD. ANUNCIATA DUEÑAS

DIRECTOR DE TESIS: DRA. ROSA TERÁN TERÁN

DIRECTOR METODOLÓGICO: PhD. ENRIQUE GEA IZQUIERDO

CIUDAD QUITO, AÑO 2016

DEDICATORIA

A mi madre.

AGRADECIMIENTO

A mi familia por su apoyo y preocupación.

Al Dr. Juan José Suárez y PhD. Enrique Gea Izquierdo por su colaboración para la realización de la presente tesis.

A los entrañables amigos que me han apoyado durante todo éste tiempo, que fueron mi sostén en los momentos difíciles.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página
Índice de contenidos.....	IV
Índice de tablas.....	VI
Índice de gráficos.....	VIII
Lista de abreviaturas.....	IX
1. CAPÍTULO I.....	10
1.1. Resumen.....	10
1.2. Abstract.....	11
1.3. Introducción.....	13
1.4. Justificación.....	14
2. CAPÍTULO II.....	15
2.1. Revisión bibliográfica.....	15
2.1.1. Indicaciones de trasplante hepático.....	16
2.1.2. Contraindicaciones de trasplante hepático.....	17
2.1.3. Indicadores de calidad en trasplante hepático.....	17
2.1.4. Variables pronósticas de mortalidad en trasplante hepático.....	19
2.1.5. Sobrevida posterior a trasplante hepático.....	22
2.1.6. Complicaciones posterior a trasplante hepático.....	23
3. CAPÍTULO III.....	31
3.1. Problema de investigación.....	31
3.2. Objetivos.....	31
3.3. Hipótesis.....	32
3.4. Operacionalización de variables.....	32
3.5. Universo de estudio.....	38
3.6. Tipo de estudio.....	38
3.7. Recolección de datos.....	39
3.8. Análisis de datos.....	39
3.9. Aspectos éticos.....	40
4. CAPÍTULO IV.....	41

4.1.	Resultados.....	41
4.2.	Descripción de la población.....	41
4.3.	Análisis univariar.....	43
4.4.	Análisis multivariar.....	49
5.	CAPÍTULO V: Discusión.....	57
6.	CAPÍTULO VI: Conclusiones.....	63
7.	CAPÍTULO VII: Recomendaciones.....	65
	Bibliografía.....	67

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
1. Tabla 1. Indicaciones generales para trasplante hepático	16
2. Tabla 2. Contraindicaciones para trasplante hepático.....	17
3. Tabla 3. Operacionalización de variables.....	32
4. Tabla 4. Trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Metropolitano de Quito e diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según el sexo del receptor.....	42
5. Tabla 5. Distribución de edad del paciente trasplantado.....	43
6. Tabla 6. Trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según el diagnóstico pre-trasplante del receptor.....	43
7. Tabla 7. Comorbilidades de los receptores de trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014.....	44
8. Tabla 8. Complicaciones presentadas por los pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014.....	44
9. Tabla 9. Complicaciones sistémicas presentadas por los receptores de trasplante hepático realizados en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014.....	45
10. Tabla 10. Complicaciones quirúrgicas presentadas por los receptores de trasplante hepático realizados en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014.....	45
11. Tabla 11. Receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 que requirieron de re-intervención o re-trasplante hepático.....	46
12. Tabla 12. Mortalidad por meses.....	46
13. Tabla 13. Causa de muerte de receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 en el primer año de seguimiento.....	47
14. Tabla 14. Causas sistémicas de muerte en pacientes trasplantados en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 en el primer año de seguimiento.....	47

15. Tabla 15. Causas quirúrgicas de muerte en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 en el primer año de seguimiento.....	48
16. Tabla 16. Tabla de presentación de complicaciones quirúrgicas en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cualitativas.....	49
17. Tabla 17. Tabla de presentación de complicaciones quirúrgicas en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cuantitativas.....	49
18. Tabla 18. Tabla de presentación de complicaciones sistémicas en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cualitativas.....	50
19. Tabla 19. Tabla de presentación de complicaciones sistémicas en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cuantitativas.....	50
20. Tabla 20. Tabla de re-intervención precoz en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cualitativas.....	51
21. Tabla 21. Tabla de re-intervención precoz en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cuantitativas.....	51
22. Tabla 22. Tabla de re-trasplante en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cualitativas.....	52
23. Tabla 23. Tabla de re-trasplante en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cuantitativas.....	52
24. Tabla 24. Tabla de mortalidad postoperatoria en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cualitativas.....	53
25. Tabla 25. Tabla de mortalidad postoperatoria en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cuantitativas.....	54

26. Tabla 26. Tabla de mortalidad peri-operatoria en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cualitativas.....	54
27. Tabla 27. Tabla de mortalidad peri-operatoria en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cuantitativas.....	55
28. Tabla 28. Tabla de correlación entre sobrevida y variables independientes a un año de los pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014.....	55

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Página
1. Gráfico 1. Evolución de la edad del receptor en Europa.....	20
2. Gráfico 2. Supervivencia del paciente tras el trasplante hepático en España.....	23
3. Gráfico 3. Presentación de las infecciones en el tiempo.....	28
4. Gráfico 4. Trasplantes realizados en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión.....	41
5. Gráfico 5. Distribución por año de los trasplantes hepáticos en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014.....	42
6. Gráfico 6. Supervivencia en el primer año de trasplante.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS

CMV: Citomegalovirus

DPI: disfunción primaria del injerto

EEUU: Estados Unidos

ERC: Enfermedad renal crónica

INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos

HTA: Hipertensión arterial

MELD: Model End Stage Liver Disease (Modelo de enfermedad hepática en estadio terminal)

SDA: Sangrado digestivo alto

SHR: Síndrome hepatorenal

TH: Trasplante hepático

THO: Trasplante hepático ortotópico

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VO: Vía oral

CAPÍTULO I.

1.1. RESUMEN.

Objetivo: Identificar las causas de morbilidad y muerte en receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito desde diciembre de 2009 hasta diciembre de 2014.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, siendo el universo del estudio todos los pacientes con edad de 15 años o mayor, receptores de trasplante hepático de donante cadavérico en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014, con exclusión de los trasplantes múltiples. El análisis se realizó con el test exacto de Fisher, para variables cualitativas, y regresión logística simple, para las cuantitativas. Se consideraron resultados significativos cuando $p \leq 0,05$. Para sobrevida se usó el método de Kaplan Meyer, y su asociación con variables cualitativas mediante Log-Rank.

Resultados: 67 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. El principal diagnóstico pre-trasplante fue cirrosis criptogénica. La tasa de mortalidad fue del 0,25 al primer año. Se relacionó como causas de complicaciones quirúrgicas a la severidad de la hemorragia y la transfusión masiva. No se identificó causas de complicaciones sistémicas. La re-intervención precoz se debió a complicaciones quirúrgicas, pero no se observó relación con re-trasplante. El hepatocarcinoma se asoció con mortalidad postoperatoria, pero no con mortalidad perioperatoria, la que si se asoció con transfusión masiva y tiempos de isquemia fría y caliente. La sobrevida a un año estuvo asociada con hepatocarcinoma, tiempos de isquemia fría y caliente, intensidad de hemorragia, transfusión masiva, re-trasplante hepático y DPI.

Conclusiones: El trasplante hepático, tratamiento de la enfermedad hepática avanzada, ha sido realizado en nuestro medio, con resultados similares a los descritos en otras series en relación a complicaciones y sobrevida. Se presentaron menos complicaciones quirúrgicas, re-

intervención precoz y re-trasplante temprano, asociadas a intensidad de hemorragia y necesidad de transfusión masiva. Predominan las complicaciones sistémicas sobre las quirúrgicas, en especial las debidas a infecciones bacterianas.

1.2. ABSTRACT.

Objectives: Identify causes of morbidity and death in liver transplant recipients at Hospital Metropolitano of Quito from December 2009 to December 2014.

Methodology: A descriptive study was conducted, the universe of the study all patients aged 15 years or older, liver transplant recipients of cadaveric donor at Hospital Metropolitano from December 2009 to December 2014, excluding multiple transplants . The analysis was performed using Fisher's exact test for qualitative variables and simple logistic regression for quantitative. Significant results were considered when $p \leq 0,05$. For survival the Kaplan Meyer, and its association with qualitative variables using log-rank was used.

Results: 67 patients met the inclusion criteria. The main pre-transplant diagnosis was cryptogenic cirrhosis. The mortality rate was 0,25 in the first year. It was related as causes of surgical complications the severity of bleeding and massive transfusion. No cases of systemic complications were identified. Premature re-intervention due to surgical complications, but unrelated to re-transplantation was observed. Hepatocellular carcinoma was associated with postoperative mortality, but not with perioperative mortality, which was associated with massive transfusion and times of cold and warm ischemia. The one-year survival was associated with hepatocellular carcinoma, times of cold and warm ischemia, intensity of bleeding, massive transfusion, re-transplant liver and primary dysfunction of liver grafts.

Conclusions: Liver transplantation, treatment of advanced liver disease, has been performed in our environment, similar to those described in other series in relation to complications and survival results. Fewer surgical complications, early reintervention and re-transplant associated with bleeding intensity and need for massive transfusion occurred. Predominate systemic complications on surgical, especially those due to bacterial infections.

1.3. INTRODUCCIÓN.

De acuerdo a datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC)¹, las enfermedades hepáticas, incluyendo la cirrosis, correspondieron a la séptima causa de defunciones en el Ecuador, lo que convierte a este grupo de patologías en un importante problema de salud pública.

Las enfermedades hepáticas que ponen en riesgo la vida del paciente son de presentación aguda (falla hepática fulminante) y otras de carácter crónico que, por su historia natural, evolucionan a cirrosis, ante las que el único tratamiento que puede mejorar la calidad de vida y prolongarla es el trasplante hepático. Estas patologías acarrear consigo varias comorbilidades que también afectan la salud de los individuos, dentro de las cuales las más importantes son: cardiovasculares, desnutrición, dislipidemia, inmunocompromiso, alteraciones renales, pulmonares y encefálicas.

A nivel mundial se han descrito las complicaciones inmediatas y a largo plazo del trasplante hepático², entre las que se puede mencionar re-intervenciones, complicaciones técnicas (trombosis o estenosis arterial, trombosis portal, complicaciones biliares y de pared), rechazo (agudo o crónico). Además se describen a mediano y largo plazo infecciones, complicaciones a nivel respiratorio, cardiovascular, digestivo, renal, hematológico, osteomuscular y metabólico.³

La experiencia en trasplante hepático en el Ecuador es reciente, comparada con la de otros países. Este tipo de trasplantes se han realizado en el Hospital Metropolitano de Quito desde el 2009, y en el Hospital Luis Vernaza de Guayaquil desde el año 2011. De ésta experiencia se han realizado investigaciones que fueron presentadas en congresos internacionales⁴. Se investigó la asociación de la hipertensión pulmonar, con la mortalidad

de pacientes trasplantados a la altura de Quito⁵, además, en el 2013 se escribió una tesis en la que se relacionaba la escala MELD como factor predictivo de complicaciones y mortalidad en los pacientes trasplantados en Ecuador⁶.

1.4. JUSTIFICACIÓN.

Un trasplante o injerto es un tratamiento médico complejo que consiste en trasladar órganos, tejidos o células de una persona a otra. El órgano trasplantado reemplaza y asume la función del órgano dañado del receptor, salvándole la vida o mejorando la calidad de vida⁷, y ha sido universalmente aceptado como el mejor tratamiento de la cirrosis hepática, de la falla hepática aguda grave o fulminante y sus complicaciones.

El Hospital Metropolitano, de la ciudad de Quito-Ecuador, inició con el programa de trasplante hepático en diciembre del 2009; hasta diciembre del 2014 realizó ochenta intervenciones de este tipo, sin embargo, al momento no se tiene información relacionada con las posibles complicaciones de los pacientes intervenidos.

El fin de obtener los datos es proveer de información útil para tomar los correctivos pertinentes en cuanto a prevención, mejorar el manejo de complicaciones y seguimiento del grupo de pacientes receptores de trasplante hepático, lo que finalmente podría tener un impacto positivo en la calidad de vida de éste grupo poblacional, así como beneficios en el ámbito económico, al mantener personas económicamente activas en buen estado de salud y con disminución en los gastos por complicaciones.

CAPÍTULO II.

2.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

El inicio del trasplante hepático (TH) coincidió con el desarrollo de técnicas quirúrgicas en cirugía vascular con Alexis Carrell, sin embargo, más de medio siglo después se conformaron dos grupos de trabajo en E.E.U.U. que trabajaron en trasplante hepático experimental. El primer trasplante hepático ortotópico (THO) en seres humanos lo realizó en 1963 el equipo liderado por el Dr. Thomas Starzl en Pittsburg (Chicago, EEUU)⁸. La supervivencia inicial no fue buena debido al rechazo al trasplante, pese al uso de azatioprina, bolos de corticoides y globulina antilinfocítica y antitimocítica, con una sobrevida general al año del 30 %.^{9, 10}

A partir de los años ochenta con el descubrimiento y uso de la ciclosporina¹¹, y en los noventa con la utilización del tacrolimus¹² y otros inmunopresores, se obtuvieron mejores resultados consolidándose como tratamiento. En 1983, en la Conferencia de consenso en Bethesda (EE.UU.), se estableció que el TH dejaba de ser una intervención experimental y pasaba a ser un método de tratamiento aprobado para enfermedades hepáticas avanzadas^{13, 14}.

En el año 1987 el Dr. Thomas Starzl introdujo un cambio en la técnica quirúrgica, denominada “piggy-back”, que consistía en la preservación de la vena cava, resultando en menor pérdida sanguínea y menos complicaciones vasculares y biliares, y con incremento de la sobrevida del paciente¹⁵. También se introdujeron mejoras en las soluciones de preservación del órgano donado, así se desarrollaron las soluciones de Eurocollins, Celsior, Custodiol, y en el año 1995 el grupo del Dr. F. O. Belzer, presentó la solución de Wisconsin que aporta al hepatocito los nutrientes necesarios, y reduce la apoptosis y la acidosis en el injerto¹⁶.

El uso de diversas escalas para la priorización en la lista de espera para trasplante hepático también ha ayudado en el descenso de mortalidad previo al trasplante. La más utilizada de estas escalas es el sistema MELD (Model for End – Stage Liver Disease (modelo para enfermedad hepática en estadio terminal)), se calcula en base a tres variables objetivas (INR del tiempo de protrombina, bilirrubina total y creatinina) sin un límite superior en su valoración (ausencia de “efecto cielo”)¹⁷. Se recomienda trasplante para valores comprendidos entre 15 y 35. La fórmula que se utiliza para su cálculo es la siguiente:

$$\text{MELD Score} = 9,57 \text{ Ln(Creat)} + 3,78 \text{ Ln(Bili)} + 11,2 \text{ Ln(INR)} + 6,43$$

Kristin B. Klein demostró en una revisión sistemática publicada en el año 2013, que no existe una relación entre el score MELD pre-trasplante y la supervivencia post-trasplante.¹⁸

2.1.1. INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO.

Las indicaciones para trasplante hepático se las resume en la tabla 1.

Tabla 1. Indicaciones generales para trasplante hepático.

1.- Cirrosis hepática Viral. Alcohol Colestasis Autoinmune
2.- Hepatocarcinoma: Criterios de Milán
3.- Enfermedades metabólicas congénitas
4.- Insuficiencia hepática aguda grave
5.- Otros: Sd. Budd Chiari
6.- Trasplantes combinados
7.- Re-trasplante: agudo o electivo

Tomado de Trasplante hepático en el adulto: indicaciones, técnicas y resultados, Teresa Casanovas Taltavull

2.1.2. CONTRAINDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO.

Existen varios estados de enfermedad que contraindican la realización de trasplante hepático. En la tabla 2 se resume las contraindicaciones absolutas y relativas para trasplante hepático.¹⁹

Tabla 2.

Contraindicaciones para trasplante hepático	
Absolutas	Relativas
Cáncer hepático metastásico en otros órganos (excepto tumor carcinoide)	Alcohólicos con periodo de abstinencia menor de 6 meses
Cáncer hepático primario avanzado	VIH + , VHB ADN +
Enfermedad extrahepática mortal a corto plazo	Enfermedad renal, cardíaca o pulmonar avanzada
Enfermedades activas extrahepáticas incontroladas	Edad > 70 años
Drogodependencia activa en los últimos seis meses	Anomalías anatómicas
SIDA	Mal estado nutricional
Hemangiosarcoma	MELD score < 15
Sepsis no controlada	

Elaborado por: Dueñas A.

2.1.3. INDICADORES DE CALIDAD EN TRASPLANTE HEPÁTICO²⁰.

Se han desarrollado algunos indicadores validados de calidad de TH. Estos son:

- *Mortalidad post-operatoria en el trasplante hepático.*- Porcentaje de pacientes trasplantados que fallecen en el primer mes o en el primer ingreso post-trasplante.

- *Mortalidad peri-operatoria.*- Porcentaje de pacientes trasplantados que fallecen entre el inicio de la cirugía y las primeras 24 horas posteriores a la intervención.

- *Tasa de re-trasplante hepático precoz.*- Porcentaje de re-trasplantes hepáticos que se indican en los primeros siete días, realizado con donante cadavérico.

- *Tasa de re-trasplante hepático tardío.*- Porcentaje de re-trasplantes hepáticos, excluidos los realizados en los primeros siete días.

- *Tasa de re-intervención precoz.*- Porcentaje de pacientes trasplantados que requieren una segunda intervención en el primer ingreso, debido a una complicación de la primera intervención.

- *Supervivencia del paciente trasplantado.* Tasa de supervivencia de los pacientes trasplantados al cabo de 1, 3, 5 y 10 años post-trasplante.
- *Porcentaje de fallo primario de función.*- Porcentaje de pacientes trasplantados que desarrollan una no función primaria del injerto.

- *Satisfacción del paciente trasplantado.*- Grado de satisfacción global de los pacientes con trasplante hepático²¹.

- *Mortalidad en lista de espera.*- Porcentaje de pacientes excluidos de la lista de espera de trasplante hepático por fallecimiento o progresión de la enfermedad.

- *Mortalidad precoz post-trasplante con hígado funcionando.*- Porcentaje de pacientes trasplantados que fallecen durante el ingreso post-trasplante, con adecuada función hepática.

- *Consentimiento informado.* Documento en el que se expone con claridad y profundidad adecuada, la situación en la que se encuentra el paciente, la acción terapéutica a la que va a ser sometido y las complicaciones y beneficios que implica.

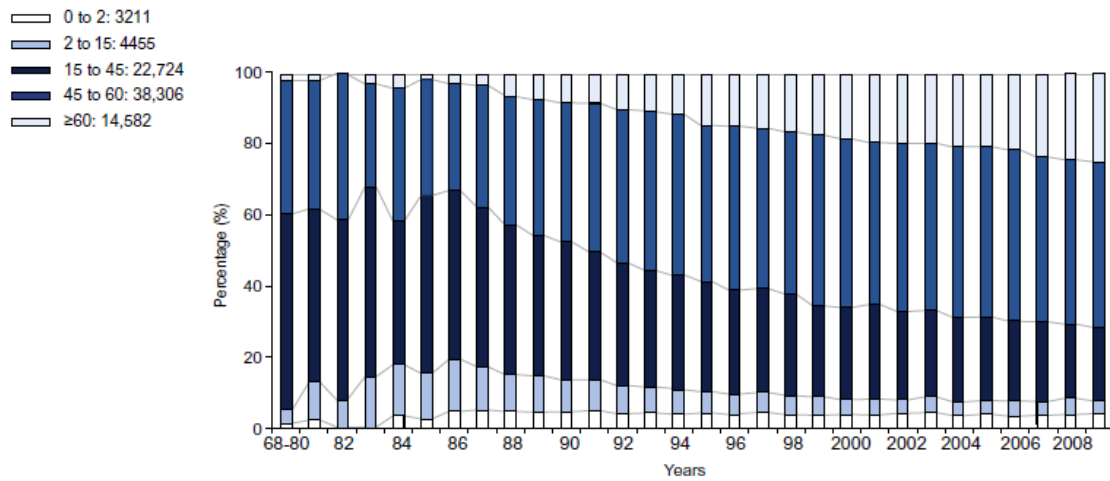
- *Mortalidad post-trasplante con hígado funcionando.*- Porcentaje de pacientes trasplantados que fallecen con adecuada función hepática.

2.1.4. VARIABLES PRONÓSTICAS DE MORTALIDAD EN TRASPLANTE HEPÁTICO.

2.1.4.1. *Relacionadas con el receptor:*

2.1.4.1.1. Edad.- Por la mayor probabilidad de comorbilidades asociadas que podría relacionarse con un aumentado riesgo de morbilidad y mortalidad luego del trasplante hepático²². En algunos estudios a nivel mundial se ha evidenciado un incremento de la edad en los receptores de trasplante hepático, así el Registro Europeo de Trasplante Hepático demostró que en 1980 los pacientes mayores de 60 años que recibían un trasplante hepático correspondía a menos del 5% de la población total, mientras que para el año 2009 éste porcentaje de pacientes se elevó al 25%²³.

Gráfico 1.- Evolución de la edad del receptor en Europa



Fuente: Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR)

2.1.4.1.2. Peso e índice de masa corporal.- Algunos estudios han demostrado mayor mortalidad en el grupo de pacientes receptores de trasplante hepático con $IMC > 35$ ²⁴, así como un aumento en las complicaciones postoperatorias, especialmente en la herida quirúrgica²⁵.

2.1.4.1.3. Comorbilidades.- Enfermedades cardíacas, pulmonares, diabetes mellitus, insuficiencia renal, entre otras son enfermedades que se han relacionado con una mayor mortalidad luego de trasplante hepático¹⁵.

2.1.4.1.4. Patología para trasplante.- La enfermedad hepática por la que se realiza trasplante tiene influencia en la sobrevida posterior al procedimiento como lo publicó Mailey B. en el año 2009²⁶. Entre los que más se afecta la sobrevida luego del trasplante se encuentra los

pacientes con hepatocarcinoma y los infectados por virus de hepatitis C²⁷.

2.1.4.1.5. Trombosis portal.- Supone un incremento en la mortalidad postoperatoria, al aumentar el tiempo quirúrgico debido a que la técnica es más compleja, y esto puede aumentar los requerimientos transfusionales, además de presentar otras complicaciones como daño renal o re-trombosis²⁸. La presencia de esta condición incrementa en 50% el riesgo de mortalidad post-trasplante en el primer año²⁹, que dependerá de la extensión del trombo y del procedimiento quirúrgico.

2.1.4.2. *Relacionadas con el donante:*

2.1.4.2.1. Edad.- Aunque inicialmente algunas publicaciones sugirieron que existía una mayor mortalidad relacionada con la edad del donante³⁰, Cescon publicó en el año 2001 un estudio en donantes mayores de 70 años, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a supervivencia al año del injerto y del receptor, en comparación con los donantes de menor edad³¹.

2.1.4.2.2. Antecedentes personales y causa de muerte.- Los antecedentes de enfermedades sistémicas como hipertensión arterial (HTA), eventos cardio-embólicos o cerebro-vasculares³² incrementan de forma significativa el riesgo de disfunción del órgano trasplantado³³, el uso de norepinefrina en el manejo del donante tuvo un efecto protector.

2.1.4.2.3. Estancia en unidad de cuidados intensivos.- Una estancia prolongada en UCI aumenta la posibilidad de rechazo del trasplante y de morbilidad luego del procedimiento. Estancias mayores a cinco días

aumentan en forma significativa el riesgo de muerte del receptor³⁴, relacionadas con uso de nutrición parenteral, infecciones y manejo hemodinámico agresivo³⁵.

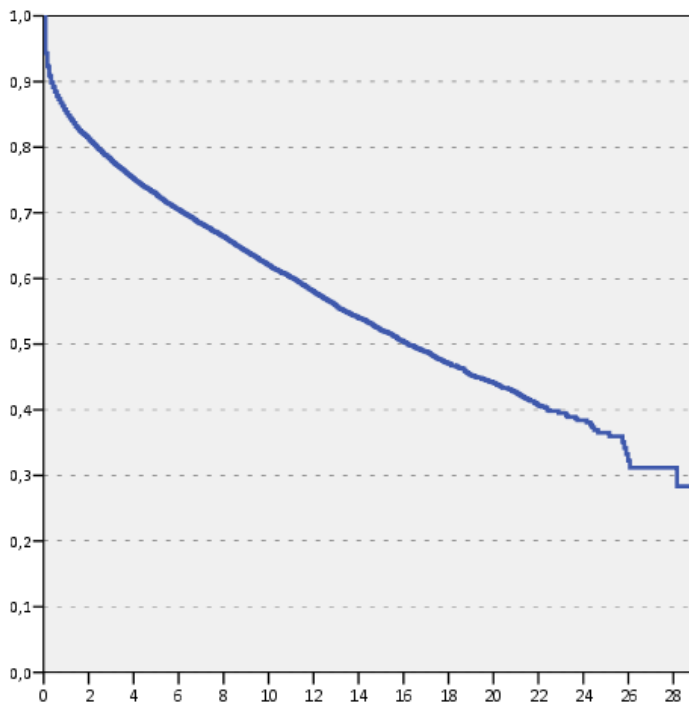
2.1.4.2.4. Grado de esteatosis del injerto.- La esteatosis hepática moderada (30 – 60%) y la esteatosis severa (>60%) macrovesicular se han relacionado con disfunción del injerto, no función temprana del injerto y peor supervivencia^{36, 37}.

2.1.4.2.5. Niveles plasmáticos de sodio.- La hipernatremia se asocia con un porcentaje mayor de fallo primario del injerto³⁸. Un valor de sodio mayor a 155 mmol/l es el factor de riesgo más significativo para disfunción primaria del injerto (DPI), retrasplante o muerte del receptor en los primeros treinta días post-trasplante³⁹.

2.1.5. SOBREVIDA POSTERIOR A TRASPLANTE HEPÁTICO.

La sobrevida en pacientes sometidos a trasplante hepático ha sido estudiada por varios grupos, con un seguimiento que ha llegado hasta los 41 años¹⁶. En el gráfico 2 se demuestra la sobrevida posterior a trasplante hepático en España hasta el año 2014⁴⁰.

Gráfico 2.- Supervivencia del paciente tras el trasplante hepático en España.



Supervivencia	1 mes	3 meses	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
Paciente (20.369)	94.3%	90.9%	85.3%	78%	72.7%	61.9%	52%	44%	36.5%

Fuente: Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria de resultados 2014

2.1.6. COMPLICACIONES POSTERIOR A TRASPLANTE HEPÁTICO.

Las complicaciones del trasplante hepático se las puede clasificar según su aparición en el tiempo en: complicaciones a corto plazo, que son aquellas que se presentan en los primeros treinta días luego del procedimiento⁴¹, y en complicaciones a largo plazo, que son las que se presentan pasados los treinta días posterior al mismo. Estas complicaciones pueden ser relacionadas con el procedimiento quirúrgico o con complicaciones sistémicas.

2.1.6.1. *Complicaciones quirúrgicas:*

2.1.6.1.1. Disfunción primaria del injerto (DPI).- Se caracteriza por una mala función del injerto desde las primeras horas luego del trasplante³³, independientemente de que ello cause la muerte o no del paciente⁴². Se considera DPI cuando existe elevación de ALT por encima de 2000 U/l, INR >1,6 y bilirrubina > 10 mg/dl⁴³.

2.1.6.1.2. Hemorragia postoperatoria.- Este sangrado en el THO es multifactorial, sea por dificultades técnicas inherentes al procedimiento quirúrgico o alteraciones preoperatorias del sistema primario y secundario de la coagulación⁴⁴. Puede producirse durante la intervención o en el postoperatorio inmediato. En la intervención se inician durante la hepatectomía y son debidas a dificultades técnicas como retrasplante, caudado de gran tamaño, hipertensión portal grave, cirugía abdominal previa, desgarros de la vena cava inferior entre otros. Cuando la hemorragia inicia durante la reperfusión puede ser por problemas en la anastomosis vascular, colaterales vasculares del hígado donante, o ser secundarias a fibrinólisis importante. Si se inicia en el postoperatorio inmediato se puede presentar en DPI o con un funcionamiento adecuado del injerto, en el que la causa suele ser la superficie retroperitoneal liberada durante la hepatectomía, las anastomosis, o provenir del hígado donante⁴⁵.

2.1.6.1.3. Complicaciones vasculares.- Pueden producirse en la arteria hepática, en la vena porta, en la vena cava inferior o en las venas hepáticas. Este tipo de complicaciones son frecuentes en el postoperatorio inmediato, con una elevada morbilidad y mortalidad si no son diagnosticadas a tiempo.

- Arteria Hepática.- Las complicaciones de la arteria hepática incluyen trombosis, estenosis y pseudoaneurisma, de las que la trombosis es la más frecuente, con una incidencia del 4 al 12% en pacientes adulto⁴⁶. Los factores de riesgo relacionados con trombosis son: tiempo prolongado de isquemia fría (mayor de

12 horas), diferencia significativa entre los calibres de las arterias hepáticas del donante y del receptor, calibre pequeño de los vasos anastomosados, conducto de interposición para la anastomosis, estenosis previa en el eje celíaco, incompatibilidad sanguínea tipo ABO, errores técnicos, infección por citomegalovirus (CMV) y rechazo agudo.

- Vena porta.- Las complicaciones de la vena porta son raras e incluyen trombosis y estenosis, con una incidencia del 1 al 2%³⁸. Son resultado de problemas técnicos como: desalineación de los vasos, diferencias en el calibre de vasos anastomosados, cirugía previa de vena porta, trombosis previa del sistema porta del receptor, flujo portal disminuido, aumento de la resistencia por estrechez de las suprahepáticas y estados de hipercoagulabilidad⁴⁷.
- Vena cava inferior y venas hepáticas.- Son raras, con una incidencia combinada del 1% e incluyen trombosis y estenosis, usualmente del sitio de la anastomosis³⁸.

2.1.6.1.4. Complicaciones biliares.- Conllevan una alta tasa de morbilidad postoperatoria, ocurren en el 6 al 34% de los THO, y son la segunda causa más común de disfunción hepática en los receptores de trasplante hepático, superado únicamente por el rechazo³⁸. Los principales factores de riesgo incluyen la avanzada edad del donante, el prolongado tiempo de isquemia fría y los injertos marginales⁴⁸. Los injertos marginales son los que tienen riesgo de DPI, son órganos que provienen de donantes añosos, hígados con esteatosis, donantes en parada cardíaca, donantes con hepatitis viral, y donantes con neoplasias⁴⁹.

- Complicaciones de la anastomosis.- Incluye fugas de la anastomosis y estrechamiento del segmento alrededor de la anastomosis, se incluye además la inserción de tubo en T. Los principales factores de riesgo son: técnica quirúrgica inadecuada, complicaciones arteriales o isquemia local de la vía biliar del donante, el tipo de reconstrucción biliar (trasplante total vs parcial)⁴⁰.
- Disfunción del esfínter de Oddi y estenosis papilar.- Ocurre en el 2 al 7% de los trasplantes hepáticos. Puede estar relacionado con la denervación del conducto biliar del receptor, o por inflamación o cicatrices que conllevan a una estenosis del esfínter de Oddi⁴⁰.
- Estrechez biliar no anastomótica- Tiene una incidencia del 5 al 25%. Puede ocurrir en una trombosis temprana de la arteria hepática, aunque también se ha descrito en incompatibilidad de grupo ABO, rechazo crónico y colangitis esclerosante primaria recurrente⁵⁰. Su severidad se correlaciona con el momento de su aparición, presentando mayor severidad en el primer año.

2.1.6.2. *Complicaciones sistémicas.*

- 2.1.6.2.1. Rechazo.- Es una reacción del sistema inmune del receptor frente a los antígenos del donante, lo que provoca la lesión del injerto. El rechazo agudo se presenta entre el 25 al 70% de los pacientes durante el primer año. Está mediado principalmente por la reacción de los linfocitos T del receptor frente a los antígenos alogénicos expresados en el hígado del donante³⁴.

Se puede diferenciar al rechazo hiperagudo, que es infrecuente y se presenta en los primeros minutos posteriores al trasplante, debido a la presencia de anticuerpos preformados en el receptor frente a eritrocitos,

leucocitos o plaquetas del donante, no responde a medicación inmunosupresora, y su único tratamiento es el trasplante urgente⁵¹.

El rechazo agudo es el que se presenta en los primeros días posteriores al trasplante y se lo puede clasificar en precoz si se presenta en el primer mes postrasplante, o tardío si se desarrolla luego del primer mes y hasta los tres meses⁴². Según su gravedad histológica se puede clasificar en⁵²:

- Grado I o leve.- Infiltrado inflamatorio leve en algunos espacios porta, presencia de colangiolitis y endotelitis.
- Grado II o moderado.- Infiltrado inflamatorio en la mayoría o en todos los espacios porta
- Grado III o grave.- Grado II con extensión periportal, inflamación perivenular y necrosis central.

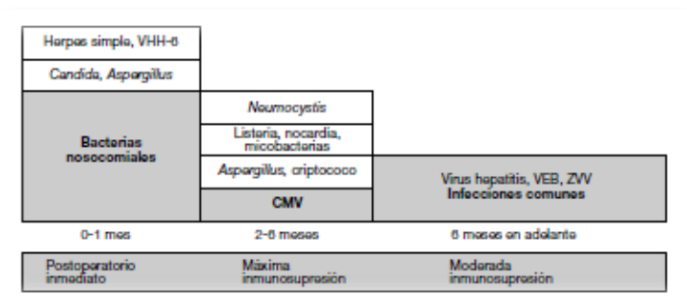
El rechazo crónico es el que ocurre meses o años posteriores al trasplante hepático.

2.1.6.2.2. Complicaciones infecciosas.- Constituyen la principal causa de mortalidad al primer año de trasplante, además de ser una importante causa de morbilidad. Pueden presentarse a nivel abdominal, pulmonar o bacteremia⁵³. Según su presentación en el tiempo pueden ser clasificadas en⁵⁴:

- Período inicial.- Cuando se presentan en las cuatro primeras semanas del procedimiento. En este período predominan las infecciones por bacterias nosocomiales.

- Período intermedio.- Se presenta entre el segundo al sexto mes posterior al trasplante. Existen infecciones oportunistas como consecuencia del tratamiento inmunosupresor.
- Periodo tardío.- Inicia a partir del sexto mes post-trasplante, se presenta una importante disminución de las infecciones y suelen ser producidas por microorganismos comunitarios.

Gráfico 3: Presentación de las infecciones en el tiempo



Fuente: Aguado JM et al. Infecciones en los pacientes trasplantados de hígado

2.1.6.2.3. Complicaciones neurológicas.- Ocurren entre el 30 al 60% de los pacientes trasplantados y pueden incrementar la muerte posterior a TH⁵⁵. También se pueden clasificar según su presentación en el tiempo en precoces, si se presentan de manera inmediata y hasta los primeros tres meses luego del procedimiento; y tardías si se presentan después de dicho periodo de tiempo. Pueden estar relacionadas con complicaciones vasculares cerebrales, toxicidad de los fármacos inmunosupresores o infecciones oportunistas secundarias a la inmunosupresión³⁴.

2.1.6.2.4. Insuficiencia renal.- Es un problema relevante en el TH, ya que muchos de los pacientes presentan una alteración renal antes del

procedimiento; además la insuficiencia renal se puede presentar en el periodo post-trasplante, afectando de forma directa la supervivencia a corto y largo plazo. La mayoría de receptores de trasplante hepático que sobreviven los seis primeros meses desarrollan enfermedad renal crónica (ERC)⁵⁶. El riesgo acumulado de requerir diálisis o trasplante renal en los primeros diez años post-trasplante hepático es del 5 al 8%. Los factores de riesgo para desarrollar ERC incluyen exposición a inmunosupresores (anticalcineurínicos), HTA, diabetes mellitus, obesidad, aterosclerosis, hiperlipidemia, infección crónica por VHC, insuficiencia renal pre-trasplante y daño renal agudo perioperatorio.

2.1.6.2.5. Complicaciones respiratorias y cardiovasculares.- Este tipo de problemas están en relación con las complicaciones provocadas por la enfermedad hepática en estadio terminal, la frecuente presencia de comorbilidades, el acto quirúrgico del trasplante y el uso de inmunosupresores. Estos pacientes característicamente presentan cierto grado de hipoxemia, hipocapnia, disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) y aumento de la diferencia alveolo-arterial de oxígeno (A-a). Además presentan gasto cardiaco elevado con resistencias vasculares sistémicas disminuidas, taquicardia, presión arterial normal y función ventricular normal. En pacientes alcohólicos se puede presentar miocardiopatía dilatada⁵⁷. Se considera factores de riesgo cardiovascular pre-operatorias las alteraciones valvulares o isquémicas previas y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 50%³⁴. Durante el trasplante hepático se presentan algunos factores que pueden aumentar el riesgo de una complicación cardiovascular, entre los que se puede mencionar: la hemorragia intra-operatoria (politransfusión), alteraciones electrolíticas y metabólicas (hipocalcemia, hiperkalemia), cambios por pinzamientos vasculares, vasodilatación secundaria a síndrome post-

reperfusión, disfunción miocárdica transitoria y el embolismo aéreo en bypass veno-venoso.

2.1.6.2.6. Complicaciones metabólicas.- Se presentan como complicaciones a largo plazo, y pueden estar en relación con la inmunosupresión (corticosteroides, anticalcineurínicos) o enfermedades previas. Los pacientes sometidos a trasplante hepático tienen un riesgo relativo para desarrollar HTA de 3,07 frente a la población general, con una prevalencia del 50% a los seis meses y del 75% a largo plazo⁵⁸. La prevalencia de diabetes mellitus es del 15 al 40% al año del trasplante. Además pueden presentar dislipidemia del 45 al 69% de pacientes posterior al trasplante hepático⁵⁹, obesidad y enfermedad cardiovascular⁶⁰.

2.1.6.2.7. Complicaciones óseas.- En los primeros meses luego de un trasplante hepático se empieza a observar una importante disminución de la masa ósea, que regularmente se recupera al año. Las fracturas óseas se presentan generalmente en los primeros meses posteriores al trasplante hepático, con una incidencia de fracturas del 30%. Los factores de riesgo relacionados con estas complicaciones son la gravedad de la enfermedad hepática previo al trasplante y el uso de inmunosupresores³⁴.

CAPÍTULO III.

3.1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.

Actualmente existen escasas publicaciones acerca de la experiencia del trasplante hepático en el Ecuador, sin embargo, aún no se cuenta con estudios que investiguen las causas de complicaciones, a corto y largo plazo, en los pacientes trasplantados.

3.2. OBJETIVOS:

1..1. OBJETIVO GENERAL.

Identificar las causas de morbilidad y mortalidad en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito desde el primero en diciembre del 2009 al treinta y uno de diciembre del 2014.

3.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Los objetivos específicos del estudio son:

- Determinar la tasa de mortalidad en los pacientes sometidos a trasplante hepático.
- Determinar las causas de mortalidad, en el primer año de seguimiento, relacionadas con el trasplante hepático.
- Determinar las causas clínicas de morbilidad relacionadas con el TH hasta un año después del procedimiento.
- Determinar las complicaciones quirúrgicas relacionadas con el trasplante hepático.
- Comparar las causas de complicaciones relacionadas con el trasplante con las descritas en la literatura científica.

3. 3. HIPÓTESIS.

El presente estudio, al ser de tipo descriptivo, no pretende confirmar una hipótesis. El fin es comparar las causas de enfermedad y muerte del grupo de pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito entre los años 2009 a 2014 con las descritas en otras investigaciones.

3.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

Tabla 3. Operacionalización de variables.

Variable específica	Definición conceptual	Definición operacional			
		Tipo de variable	Categoría	Escala	Indicador
Trasplante hepático	Traslado del hígado o una parte del mismo, de una persona a otra, para que reemplace y asuma la función del hígado dañado del receptor, salvándole la vida o mejorando la calidad de vida.	Cualitativa	Nominal	0. Donante vivo 1. Donante cadavérico	Proporción
Sexo	Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. Masculino 1. Femenino	Proporción

Edad al momento del trasplante	Años de vida cumplidos hasta el momento de realizar el trasplante	Cuantitativa	Discreta	<ul style="list-style-type: none"> 0. < 15 años 1. 15 - 39 años 2. 40 - 59 años 3. \geq 60 años 	Promedio, desviación estándar, mínimo, máximo.
Diagnóstico para el trasplante	Es el reconocimiento de la enfermedad por la que se va a realizar el trasplante hepático	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> 0. Cirrosis criptogénica 1. Hepatitis autoinmune 2. Cirrosis biliar secundaria 3. Hepatocarcinoma 4. Hepatitis B 5. Hepatitis C 6. Cirrosis alcohólica 7. Otras 	Porcentaje
Comorbilidades	Enfermedades no hepáticas diagnosticadas en el paciente antes de ser sometido al TH.	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> 0. Ninguno 1. HTA 2. Hipotiroidismo 3. Obesidad 4. ERC 	Porcentaje

				5. DM2 6. Otras 7. Varias	
Tiempo de isquemia fría	Tiempo transcurrido entre el camplaje de la arteria aorta del donante y el inicio del trasplante en el receptor	Cuantitativa	Continua	0. < 4 1. 4:00 a 4:59 2. 5:00 a 5:59 3. 6:00 a 6:59 4. 7:00 a 7:59 5. 8:00 a 8:59 6. ≥ 9 horas 7. No conocida	Porcentaje Promedio Desviación estándar Mínimo Máximo
Tiempo de isquemia fría	Es el período que transcurre desde que el órgano es preservado en un estado hipotérmico hasta su trasplante en el receptor	Cuantitativa	Continua	0. < 4 horas 1. 4:00 a 5:59 2. 6:00 a 7:59 3. 8:00 a 9:59 4. 10:00 a 11:59 5. 12:00 a 17:59 6. ≥ 18:00	Porcentaje Promedio Desviación estándar Mínimo Máximo
Tiempo de isquemia caliente	Tiempo transcurrido entre el inicio de trasplante y la reperusión hepática	Cuantitativa	Continua	0. < 1:00 1. 1:00 a 1:59 2. 2:00 a 2:59 3. 3:00 a 3:59 4. 4:00 a 4:59 5. ≥ 5:00	Porcentaje Promedio Desviación estándar

				6. Desconoci do	Mínimo Máximo
Sangrado durante el TH	Cantidad de salida de sangre durante el TH	Cualitativa	Continua	0. < 750 ml 1. 750 – 1499 ml 2. 1500 – 2000 ml 3. > 2000 ml 4. Desconoci do	Porcentaje Promedio Desviación estándar Mínimo Máximo
Transfusión masiva	Es la transfusión de más de una volemia en 24 horas o el reemplazo de mas del 50% de la volemia en tres horas	Cualitativa	Nominal	0. No 1. Si 2. Desconoci do	Porcentaje Proporción
Complicaci ones quirúrgicas	Son las complicaciones debidas a técnica quirúrgica	Cualitativa	Nominal	0. Ninguna 1. DPI 2. Vasculares 3. Biliares 4. Otras 5. Varias	Porcentaje
Complicaci ones médicas	Complicaciones no debidas a técnica quirúrgica	Cualitativa	Nominal	0. Ninguna 1. Infecciosas 2. Respiratori as 3. Renales 4. Neurológic	Porcentaje

				as 5. Rechazo 6. Otras 7. Varias	
Mortalidad post-operatoria en el trasplante hepático	Porcentaje de pacientes trasplantados que fallecen en el primer mes o en el primer ingreso post-trasplante.	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Si	Porcentaje Proporción
Mortalidad perioperatoria.	Porcentaje de pacientes trasplantados que fallecen entre el inicio de la cirugía y las primeras 24 h posteriores a la intervención	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Si	Porcentaje Proporción
Reintervención precoz.	Porcentaje de pacientes intervenidos que requieren una segunda intervención no programada en las 72 h siguientes, debido a una complicación de la primera intervención	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Si	Porcentaje Proporción

Supervivencia del paciente trasplantado	Porcentaje de supervivencia de los pacientes trasplantados de la serie al cabo de 1 año postrasplante.	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. \leq 1 año 1. $>$ 1 año	Porcentaje Proporción
Re-trasplante hepático	Porcentaje de re-trasplantes hepáticos	Cualitativa	Nominal	0. No 1. Precoz 2. Tardío	Porcentaje
Fallo primario de función	Porcentaje de pacientes trasplantados que desarrollan una no función primaria del injerto	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Si	Porcentaje Proporción
Mortalidad precoz post-trasplante con hígado funcionante	Porcentaje de pacientes trasplantados que fallecen durante el ingreso post-trasplante, con adecuada función hepática.	Cualitativa dicotómica	Nominal	0. No 1. Si	Porcentaje Proporción

3.5. UNIVERSO DE ESTUDIO.

Criterios de inclusión:

- o Pacientes con edad igual o mayor a 15 años.
- o Ambos géneros
- o Receptores de trasplante hepático ortotópico en el Hospital Metropolitano de Quito del primero de diciembre de 2009 al treinta y uno de diciembre de 2014.
- o Tipo de donante cadavérico.

Criterios de exclusión:

- o Paciente menores de 15 años.
- o Receptores de trasplante hepático no ortotópico.
- o Tipo de donante vivo.

3.6. TIPO DE ESTUDIO.

Para el cumplimiento de los objetivos del presente trabajo se realizó un estudio descriptivo, en el que se recogió datos relativos al seguimiento de los pacientes que fueron sometidos a trasplante hepático en la unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano entre el primero de diciembre del 2009 hasta el treinta y uno de diciembre del 2014.

3.7. RECOLECCIÓN DE DATOS.

Inicialmente se solicitó la autorización para la realización del presente estudio dirigido al Director médico, Jefe del departamento de enseñanza médica, Comité de investigación del Hospital Metropolitano, Jefe de la unidad de trasplantes y directivos del área de docencia del Hospital Metropolitano, para poder tener acceso a las historias clínicas de los pacientes sujetos a investigación.

Los datos fueron recogidos por la investigadora, e ingresados en el programa IBM SPSS statistics versión 22.

3.8. ANÁLISIS DE DATOS.

Una vez recopilada toda la información se procedió al análisis estadístico con ayuda del programa IBM SPSS statistics versión 22.

Para determinar el comportamiento de distribución de la muestra en las distintas variables a estudiar se aplicó la fórmula de Kolmogorov - Smirnov, ya que la muestra superó los 30 individuos.

El análisis univariable para determinar asociación entre variables cualitativas se lo hizo utilizando el Chi cuadrado de Pearson, y test exacto de Fisher cuando los valores esperados en alguna de las casillas de la tabla 2 x 2 era menor a 5. Para el análisis de asociación entre variables cuantitativas se usó el test de Regresión logística simple. Los datos se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor de p era inferior a 0,05.

En el análisis de sobrevida se usó el método de Kaplan Meyer, y cuando se evaluó la asociación de la supervivencia con las variables cualitativas se utilizó Log-Rank.

3.9. ASPECTOS ÉTICOS.

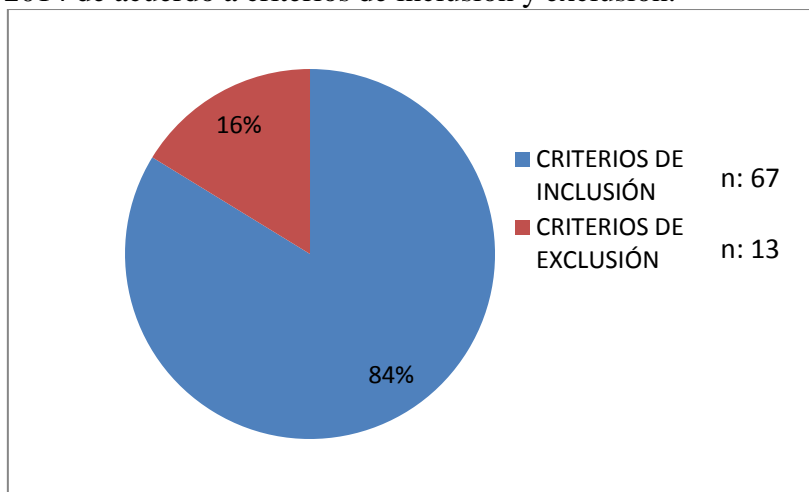
El manejo de los datos obtenidos se lo realizó con completa confidencialidad, no se utilizaron datos que puedan identificar a los sujetos de estudio como nombre, o dirección. Para constancia de esto se firmó la carta de consentimiento informado.

CAPÍTULO IV.

4.1. RESULTADOS.

4.1.1. Descripción de la población

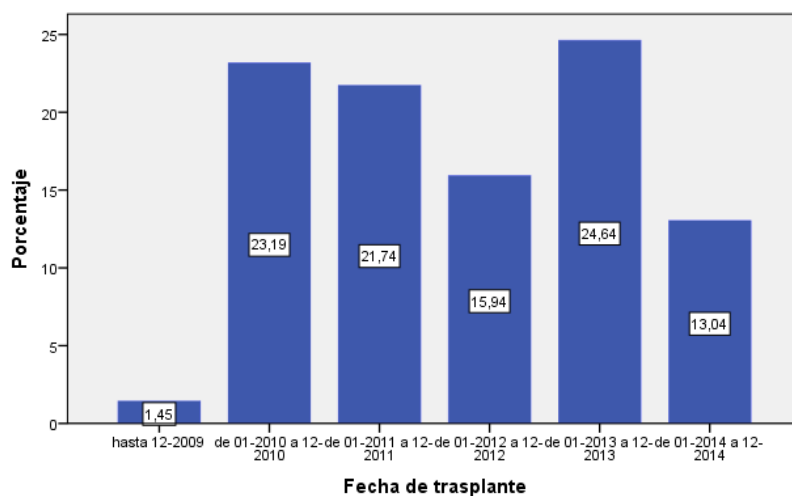
Gráfico 4. Trasplantes realizados en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión.



Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

Del total de los trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Metropolitano de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 el 84 % cumplió con los criterios de inclusión del estudio, lo que corresponde a 67 pacientes.

Gráfico 5. Distribución por año de los trasplantes hepáticos en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014.



Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

El 2013 fue el año en el que se realizó el mayor número de trasplantes hepáticos en el Hospital Metropolitano de Quito, con 17 procedimientos.

Tabla 4. Trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según el sexo del receptor.

Sexo	Número	Porcentaje
Masculino	34	50,75
Femenino	33	49,25

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

De los pacientes sometidos a trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 el 50,75 % correspondió a receptores de sexo masculino (n: 34) y el 49,25 % a receptores de sexo femenino (n: 33).

Tabla 5. Distribución de edad del paciente trasplantado (n=67).

Media	50,96
Mediana	55,00
Moda	64
Desviación estándar	12,478
Mínimo	15
Máximo	65

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

La población estudiada tuvo una edad mínima de 15 años y edad máxima de 65 años, con una mediana de 55 años. El grupo de edad que más se benefició de éste procedimiento fue el comprendido entre los 41 y los 60 años que correspondió al 58,21 % del total de trasplantes (n: 39).

4.1.2. Análisis univariado.

Tabla 6. Trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según el diagnóstico pre-trasplante del receptor.

Diagnóstico pretrasplante	Número	Porcentaje
Cirrosis criptogénica	25	37,31
Causas autoinmunes	11	16,42
Cirrosis secundaria*	5	7,46
Hepatocarcinoma	10	14,93
Hepatitis C	1	1,49
Hepatitis alcohólica	9	13,43
Otras	6	8,96

Fuente: Historias clínicas de la de la unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

- Dos casos evolucionaron a falla hepática aguda fulminante.

El diagnóstico que con mayor frecuencia motivó a trasplante hepático fue la cirrosis criptogénica, habiendo presentado éste diagnóstico el 37,31 % de los pacientes intervenidos (n: 25), seguido de las causas autoinmunes con el 16,42 % de los casos (n: 11).

Tabla 7. Comorbilidades de los receptores de trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014.

Comorbilidad	Número	Porcentaje
Ninguna	42	62,69
Hipertensión arterial	5	7,46
Hipotiroidismo	3	4,48
Diabetes mellitus	2	2,99
Otras	10	14,93
Varias	5	7,46

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

El 62,69 % de los individuos no registró comorbilidades al momento del procedimiento (n: 42). La hipertensión arterial fue la comorbilidad más común, afectando al 7,46 % de los pacientes (n: 5). El mismo número de pacientes tenía a la vez varias comorbilidades.

Complicaciones presentadas luego del trasplante hepático.

Tabla 8. Complicaciones presentadas por los pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014.

Complicaciones	Número	Porcentaje
Quirúrgicas	2	2,99
Sistémicas	32	47,76
Ambas	24	35,82
Ninguna	9	13,43

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

Las complicaciones sistémicas fueron las más comunes, correspondiendo al 47,76 % de los pacientes trasplantados (n: 32). El 13,43 % de los sujetos no registró complicaciones relacionadas con el procedimiento (n: 9).

Tabla 9. Complicaciones sistémicas presentadas por los receptores de trasplante hepático realizados en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014.

Complicaciones sistémicas	Número	Porcentaje
Ninguna	11	16,42
Infecciosas	6	8,96
Respiratorias	1	1,49
Renales	3	4,48
Neurológica	1	1,49
Otras	10	14,93
Varias	35	52,24

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

De los pacientes que tuvieron complicaciones sistémicas el 52,24 % presentó varios tipos de complicaciones (n: 35). Cuando se presentó una sola, la más común fue infecciosa en el 8,96 % (n: 6), seguida de la renal en el 4,48 % (n: 3).

Tabla 10. Complicaciones quirúrgicas presentadas por los receptores de trasplante hepático realizados en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014.

Complicaciones quirúrgicas	Número	Porcentaje
Ninguna	41	61,19
Vasculares	6	8,96
Biliares	7	10,45
Otras	1	1,49
Varias	12	17,91

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

Las complicaciones quirúrgicas se presentaron en el 28,81% (n: 26), siendo las biliares las más comunes, en el 10,45% (n: 7) y seguidas de las vasculares en el 8,96% (n: 6). De igual manera el desarrollar varias complicaciones quirúrgicas fue lo más frecuente entre los pacientes trasplantados, lo que comprendió al 17,91 % (n: 12).

Tabla 11. Receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 que requirieron de re-intervención o re-trasplante hepático.

Procedimiento	Si		No	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Re-intervención precoz	7	10,45	60	89,55
Re-trasplante hepático	1	1,49	66	98,51

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

El 10,45 % de los pacientes trasplantados requirieron de re-intervención precoz y el 1,49 % ameritaron retrasplante hepático.

MORTALIDAD DE RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Tabla 12. Mortalidad por meses.

Mes	Pacientes fallecidos por mes	Proporción de fallecidos	Proporción acumulada de supervivencia	Error estándar de la proporción acumulada de supervivencia	Índice de riesgo	Error estándar del índice de riesgo
0	11	0,16	0,84	0,05	0,18	0,05
1	2	0,04	0,81	0,05	0,04	0,03
2	1	0,02	0,79	0,05	0,02	0,02
3	0	0,00	0,79	0,05	0,00	0,00
4	0	0,00	0,79	0,05	0,00	0,00
5	0	0,00	0,79	0,05	0,00	0,00
6	0	0,00	0,79	0,05	0,00	0,00
7	1	0,02	0,78	0,05	0,02	0,02
8	0	0,00	0,78	0,05	0,00	0,00
9	0	0,00	0,78	0,05	0,00	0,00
10	1	0,02	0,76	0,05	0,02	0,02
11	0	0,00	0,76	0,05	0,00	0,00

12	0	0,00	0,76	0,05	0,00	0,00
----	---	------	------	------	------	------

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano

Causas de muerte de los pacientes trasplantados.

Tabla 13. Causa de muerte de receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 en el primer año de seguimiento.

Variable independiente	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (porcentaje)	Frecuencia relativa acumulada (porcentaje)
Quirúrgicas	6	37,5	37,5
Sistémicas	9	56,3	93,8
Ambas	1	6,3	100,0
Total	16	100,0	

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano

Dieciséis pacientes fallecieron en el transcurso del primer año después de realizado el trasplante. El motivo de muerte más común fueron las complicaciones sistémicas siendo del 56,3 % (n: 9).

Tabla 14. Causas sistémicas de muerte en pacientes trasplantados en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 en el primer año de seguimiento.

Variable independiente	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (porcentaje)	Frecuencia relativa acumulada (porcentaje)
Cardíaca	3	30,0	30,0
Renal	1	10,0	40,0
Infecciosa	3	30,0	70,0
Rechazo	1	10,0	80,0
Varias	1	10,0	90,0
Otras	1	10,0	100,0
Total	10	100,0	

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

Diez pacientes fallecieron por causas sistémicas que correspondieron al 14,9 % del total de pacientes trasplantados. Las complicaciones cardiacas y las infecciosas fueron las que se presentaron más frecuentemente siendo el 30 % de las complicaciones de este tipo presentadas (n: 3).

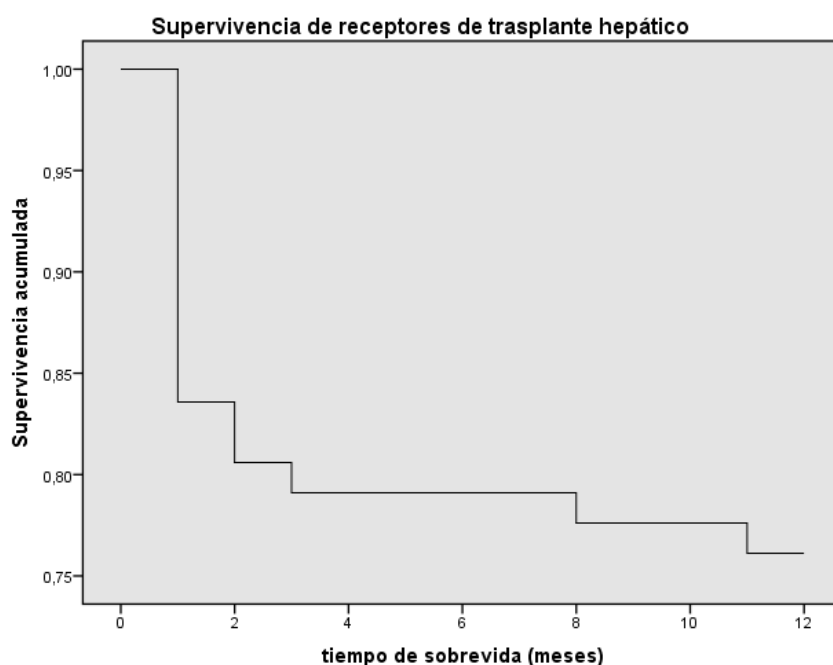
Tabla 15. Causas quirúrgicas de muerte en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 en el primer año de seguimiento.

Variable independiente	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (porcentaje)	Frecuencia relativa acumulada (porcentaje)
Vascular	6	85,7	85,7
Disfunción primaria de injerto	1	14,3	100,0
Total	7	100,0	

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

El 10,4 % de los receptores de trasplante presentaron complicaciones de tipo quirúrgico (n: 7). De los pacientes fallecidos por motivos quirúrgicos, el 9 % fue debido a alguna complicación vascular (n: 6).

Gráfico 6. Supervivencia en el primer año de trasplante.



Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

En el primer mes post-trasplante se presentó la mayor cantidad de muertes debidas al trasplante. La tasa de mortalidad durante el primer año en el grupo de pacientes trasplantados fue del 0,25.

4.1.3. Análisis multivariial

COMPLICACIONES

Complicaciones quirúrgicas.

Tabla 16. Tabla de presentación de complicaciones quirúrgicas en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cualitativas.

Variable independiente	Número de casos	Grados de libertad	Prueba exacta de Fisher
Comorbilidades	67	5	0,705
Transfusión masiva	67	2	0,004

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

No existe relación entre las comorbilidades del paciente receptor de trasplante hepático y las complicaciones quirúrgicas debidas al procedimiento (p: 0,705). Se encontró asociación entre la presencia de complicaciones quirúrgicas y la transfusión masiva (p: 0,004).

Tabla 17. Tabla de presentación de complicaciones quirúrgicas en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cuantitativas.

Variable independiente	Probabilidad de acierto	Wald	gl	Sig.
Tiempo de isquemia fría	61,2 %	0,003	1	0,956
Tiempo de isquemia caliente	61,2 %	0,804	1	0,370
Intensidad de la hemorragia	58,2 %	3,899	1	0,048

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

No se demostró relación entre la presentación de complicaciones quirúrgicas y las variables cuantitativas: tiempo de isquemia fría (p: 0,956), ni tiempo de isquemia caliente (p: 0,370). La

severidad de la hemorragia durante el trasplante hepático tiene relación con la presentación de complicaciones quirúrgicas (p: 0,048).

COMPLICACIONES SISTÉMICAS

Tabla 18. Tabla de presentación de complicaciones sistémicas en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cualitativas.

Variable independiente	Número de casos	Grados de libertad	Prueba exacta de Fisher
Comorbilidades	67	5	0,662
Transfusión masiva	67	2	0,642
Complicaciones quirúrgicas	67	1	0,181

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

No se encontró relación entre la presentación de complicaciones sistémicas con las variables cualitativas: comorbilidades del receptor (p: 0,662), transfusión masiva (p: 0,642), ni las complicaciones quirúrgicas (p: 0,181).

Tabla 19. Tabla de presentación de complicaciones sistémicas en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cuantitativas.

Variable independiente	Probabilidad de acierto	Wald	gl	Sig.
Tiempo de isquemia fría	83,6 %	0,229	1	0,632
Tiempo de isquemia caliente	83,6 %	0,018	1	0,893
Intensidad de la hemorragia	83,6 %	2,809	1	0,094

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

No se encontró relación entre la presentación de complicaciones sistémicas con respecto a las variables cuantitativas: tiempo de isquemia fría (p: 0,632), tiempo de isquemia caliente (p: 0,893), y severidad de la hemorragia (p: 0,094).

RE-INTERVENCIÓN PRECOZ

Tabla 20. Tabla de re-intervención precoz en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cualitativas.

Variable independiente	Número de casos	Grados de libertad	Prueba exacta de Fisher
Diagnóstico para trasplante	67	6	0,296
Comorbilidades	67	5	0,543
Transfusión masiva	67	2	0,526
Complicaciones quirúrgicas	67	1	0,001
Complicaciones sistémicas	67	1	0,589

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

No se encontró relación entre el haber requerido re-intervención precoz y las variables cualitativas: diagnóstico previo (p: 0,296), comorbilidades del receptor (p: 0,543), transfusión masiva (p: 0,526), ni complicaciones sistémicas (p: 0,589).

Existe asociación entre la presencia de complicaciones quirúrgicas y la necesidad de re-intervención precoz (p: 0,001).

Tabla 21. Tabla de re-intervención precoz en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cuantitativas.

Variable independiente	Probabilidad de acierto	Wald	gl	Sig.
Tiempo de isquemia fría	89,6 %	0,081	1	0,777
Tiempo de isquemia caliente	89,6 %	0,076	1	0,783
Intensidad de la hemorragia	89,6 %	1,978	1	0,160

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

No se demostró relación entre la necesidad de re-intervención precoz y las variables cuantitativas: tiempo de isquemia fría (p: 0,777), tiempo de isquemia caliente (p: 0,783), ni severidad de la hemorragia (p: 0,160).

RE-TRASPLANTE HEPÁTICO

Tabla 22. Tabla de re-trasplante en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cualitativas.

Variable independiente	Número de casos	Grados de libertad	Prueba exacta de Fisher
Comorbilidades	67	5	1,000
Transfusión masiva	67	2	1,000
Complicaciones quirúrgicas	67	1	0,388
Complicaciones clínicas	67	1	1,000
Re-intervención precoz	67	1	0,104

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

No se encontró relación entre la necesidad de re-trasplante hepático y las variables cualitativas: comorbilidades del receptor (p: 1,00), transfusión masiva (p: 1,000), complicaciones quirúrgicas (p: 0,388), complicaciones sistémicas (p: 1,000), ni re-intervención precoz (p: 0,104).

Tabla 23. Tabla de re-trasplante en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cuantitativas.

Variable independiente	Probabilidad de acierto	Wald	gl	Sig.
Tiempo de isquemia fría	98,5 %	0,000	1	0,994
Tiempo de isquemia caliente	98,5 %	0,000	1	0,997
Intensidad de la hemorragia	98,5 %	0,450	1	0,502

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

No se encontró relación entre pacientes que evolucionaron a re-trasplante hepático y las variables cuantitativas: tiempo de isquemia fría (p: 0,994), tiempo de isquemia caliente (p: 0,997), y severidad de la hemorragia (p: 0,502).

MORTALIDAD POSTOPERATORIA

Tabla 24. Tabla de mortalidad postoperatoria en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cualitativas.

Variable independiente	Número de casos	Grados de libertad	Prueba exacta de Fisher
Diagnóstico para trasplante	67	6	0,043
Comorbilidades	67	5	0,850
Transfusión masiva	67	2	1,000
Complicaciones quirúrgicas	67	1	1,000
Complicaciones sistémicas	67	1	1,000
Re-intervención precoz	67	1	0,364
Retrasplante hepático	67	1	1,000
Disfunción primaria del injerto	67	1	1,000

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

Se encuentra relación entre la mortalidad postoperatoria y el diagnóstico previo al trasplante (p: 0,043), los pacientes con hepatocarcinoma presentaron mayor mortalidad seguido de la etiología alcohólica. Con las demás variables cualitativas no se encuentra relación: comorbilidades en el receptor (p: 0,850), transfusión masiva (p: 1,000), complicaciones quirúrgicas (p: 1,000), complicaciones sistémicas (p: 1,000), re-intervención precoz (p: 0,364), re-trasplante (p: 1,000), ni disfunción primaria del injerto (p: 1,000).

Tabla 25. Tabla de mortalidad postoperatoria en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cuantitativas.

Variable independiente	Probabilidad de acierto	Wald	gl	Sig.
Tiempo de isquemia fría	94 %	2,439	1	0,118
Tiempo de isquemia caliente	94 %	2,336	1	0,126
Intensidad de la hemorragia	94 %	0,096	1	0,757

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

No se encontró relación entre mortalidad post-operatoria y ninguna de las variables cuantitativas: tiempo de isquemia fría (p: 0,118), tiempo de isquemia caliente (p: 0,126) ni severidad de la hemorragia (p: 0,757).

MORTALIDAD PERIOPERATORIA

Tabla 26. Tabla de mortalidad peri-operatoria en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cualitativas.

Variable independiente	Número de casos	Grados de libertad	Prueba exacta de Fisher
Diagnóstico para trasplante	67	6	0,715
Comorbilidades	67	5	0,269
Transfusión masiva	67	2	0,000
Complicaciones quirúrgicas	67	1	0,080
Complicaciones sistémicas	67	1	1,000
Re-intervención precoz	67	1	1,000
Retrasplante hepático	67	1	0,134
Disfunción primaria del injerto	67	1	0,002

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

No se encontró relación entre la mortalidad peri-operatoria y las variables cualitativas: diagnóstico previo al trasplante (p: 0,715), comorbilidades del receptor (p: 0,269), presencia

de complicaciones quirúrgicas (p: 0,080), presencia de complicaciones sistémicas (p: 1,000), re-intervención precoz (p: 1,000), ni retrasplante hepático (p: 0,134).

Existe relación entre la mortalidad peri-operatoria y las variables: transfusión masiva (p: 0,000), y disfunción primaria del injerto (p: 0,002).

Tabla 27. Tabla de mortalidad peri-operatoria en pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014 según las distintas variables independientes cuantitativas.

Variable independiente	Probabilidad de acierto	Wald	gl	Sig.
Tiempo de isquemia fría	86,6 %	6,532	1	0,011
Tiempo de isquemia caliente	89,6 %	10,420	1	0,001
Intensidad de la hemorragia	89,6 %	0,000	1	0,997

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano.

Se encontró relación entre la mortalidad peri-operatoria y las variables cuantitativas: tiempo de isquemia fría (p: 0,011), y tiempo de isquemia caliente (p: 0,001). No existe relación con la variable severidad de la hemorragia (p: 0,997).

SOBREVIDA

Tabla 28. Tabla de correlación entre sobrevida y variables independientes a un año de los pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Metropolitano de Quito de diciembre de 2009 a diciembre de 2014.

Variable independiente	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Edad	0,539	2	0,764
Diagnóstico para trasplante	17,890	6	0,007
Comorbilidades	4,480	5	0,483
Tiempo de isquemia fría	34,132	7	0,000
Tiempo de isquemia caliente	33,279	3	0,000
Intensidad de hemorragia durante el	15,938	4	0,003

trasplante			
Transfusión masiva	16,992	2	0,000
Complicaciones	4,705	3	0,195
Complicaciones quirúrgicas	2,653	1	0,103
Tipo de complicaciones quirúrgicas	10,602	4	0,031
Complicaciones sistémicas	1,475	1	0,225
Tipo de complicaciones sistémicas	9,325	6	0,156
Re-intervención precoz	0,095	1	0,758
Retrasplante hepático	5,091	1	0,024
Disfunción primaria del injerto	5,240	1	0,022

Fuente: Historias clínicas de la Unidad de trasplantes del Hospital Metropolitano

Las variables en las que se encontró que existía correlación con el tiempo de sobrevida con p estadísticamente significativa fueron: el tipo de diagnóstico para ir a trasplante hepático (p 0,007), el tiempo de isquemia fría del injerto (p: 0,000), el tiempo de isquemia caliente (p: 0,000), la intensidad de hemorragia durante el trasplante (p: 0,003), la transfusión masiva (p: 0,000), el requerimiento de retrasplante hepático (p: 0,024), la presencia de disfunción primaria del injerto (p: 0,022).

Las variables que no demostraron tener correlación con la sobrevida a un año después del procedimiento fueron: la edad del receptor al momento de realizarse el trasplante hepático (p: 0,764), las comorbilidades presentadas por los receptores (p: 0,483), el tipo de complicaciones presentadas luego del trasplante hepático (p: 0,195), complicaciones sistémicas (p: 0,225) ni su tipo (p: 0,156), re-intervención precoz (p: 0,758), y la presencia de complicaciones quirúrgicas (p: 0,103), aunque sí se encontró correlación con el tipo de complicaciones quirúrgicas presentadas (p: 0,031).

CAPÍTULO V.

5.1. DISCUSIÓN.

Si bien ya se realizó un trabajo previo en el que se determinó las causas de mortalidad en los pacientes trasplantados, el presente es el primer estudio estadístico en el Ecuador en el que se describe además las complicaciones del grupo de pacientes trasplantados en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito, que derivaron en enfermedad o muerte hasta un año después de haberse hecho el procedimiento.

En cuanto a las características demográficas, la distribución por sexo de los pacientes trasplantados fue similar tanto para el masculino (50,75 %) como para el femenino (49,25 %), nuestros datos difieren de los descritos en otras publicaciones en las que se observa predominio del sexo masculino: países nórdicos (56 %) ⁶¹, Estados Unidos (67,5 %) ⁶², España (71,06 %) ⁴⁰, y una publicación de un centro hospitalario en Colombia (62 %) ⁶³.

El grupo etario más común entre los receptores fue el comprendido entre los 41 a 60 años (58,21 %), dato que concuerda con el publicado en España (55,3 %) ⁴⁰ y con el reporte de los países nórdicos (44 %) ⁶¹, en el informe europeo utilizaron una división de grupos de edad diferente, y se observó un mayor número de trasplantes en las edades comprendidas entre los 16 a 55 años (43,4 %) ⁶⁴, mientras que en Estados Unidos se hicieron más trasplantes en pacientes con edades comprendidas entre los 50 a 64 años (63,2 %) ⁶².

En el Hospital Metropolitano el diagnóstico que con mayor frecuencia motivó a trasplante hepático fue la cirrosis criptogénica (37,31 %), seguido por las causas autoinmunes (16,42 %) similar a los datos presentados por España (53,6 %) ⁴⁰, aunque difieren de los presentados en E. U. U. ⁶² y Canadá ⁶⁵ donde la causa más común fue la hepatitis C (24,5 % y 21,2 %

respectivamente), y de los obtenidos del reporte de países nórdicos, en los que predominó la colangitis esclerosante primaria⁶¹. Cabe mencionar que dos de los trasplantes realizados en éste grupo fueron debidos a falla hepática aguda grave y uno con hepatitis C.

El 62,69 % de los individuos del presente estudio no presentó comorbilidades al momento del procedimiento, el 7,46 % eran hipertensos y 7,46 % tenían varias comorbilidades. Watt y cols¹⁹. reportaron en su trabajo la presencia de 15 % de diabéticos, 17 % de hipertensos y falla renal en el 17 % de sus pacientes.

Las complicaciones sistémicas fueron las más frecuentes en el Hospital Metropolitano (47,76 %), preponderando las complicaciones sistémicas múltiples (52,24 %) frente a las quirúrgicas (17,91 %), con predominio del sexo femenino (25,37 %). En Colombia se reportó 40 % de complicaciones de tipo infeccioso⁶³. Si bien Estados Unidos no determina las complicaciones que presentaron sus pacientes, se puede observar que el 50 % de los individuos ameritaron hospitalización en el transcurso del primer año luego del procedimiento⁶².

El 10,45 % de los pacientes ameritaron re-intervención precoz, un poco menos que lo que reporta Colombia 20 %⁶³. Estados Unidos presentó el 15 % de re-intervención precoz en receptores de donante vivo, cuya causa más frecuente fueron complicaciones no biliares y no vasculares, en donante cadavérico no se ha reportado el dato⁶².

En nuestro grupo de pacientes, el 1,49 % ameritó re-trasplante hepático, porcentaje inferior al de E. E. U. U. que fue del 5% (para el primer re-trasplante)⁶², Canadá tuvo el 7,84 %⁶⁵ y España el 8,1 %⁴⁰. El porcentaje más alto de re-trasplante es el de los países nórdicos con 10 % para el primer re-trasplante y 2 % para los subsecuentes⁶¹. La diferencia en estos hallazgos podría deberse al menor tiempo de seguimiento de los pacientes frente a las otras series.

23,9 % de pacientes fallecieron en el transcurso del primer año post-trasplante, con una tasa de mortalidad para éste grupo de 0,25, siendo la principal causa de muerte las complicaciones sistémicas (56,3 %) entre las que destacan las cardíacas e infecciosas. La mortalidad en el primer año post-trasplante en algunas publicaciones se ha reportado entre el 9,51 % y el 40,7 %^{62, 40}. Colombia presentó mortalidad en el primer año del 18 %, y su principal motivo fue la sepsis, similar a los resultados obtenidos en nuestro trabajo.

La presentación de complicaciones quirúrgicas estuvo asociada a la intensidad de la hemorragia y necesidad de transfusión masiva, lo que es lógico tomando en cuenta que la mayor cantidad de complicaciones de éste tipo fueron debidas a causas vasculares. La hemorragia pudo no deberse únicamente a lesiones en vasos sanguíneos, sino también a anormalidades pre-existentes en la hemostasia, que son propios de los pacientes cirróticos, aunque también se describen otras posibles causas como el estado clínico previo del receptor, el tiempo quirúrgico, la duración de la fase anhepática⁶⁶, aunque en nuestro estudio no encontramos relación con éstas variables.

Tampoco hallamos asociación entre las complicaciones sistémicas con variables como comorbilidades, transfusión masiva, complicaciones quirúrgicas, ni tiempos de isquemia fría o caliente. En otras series publicadas si se ha visto asociación con transfusión masiva⁶⁷, y con tiempo de isquemia caliente.

La necesidad de re-intervención precoz se asoció con complicaciones quirúrgicas aunque éste dato podría estar alterado debido al bajo número de pacientes que terminaron en una segunda intervención. Las complicaciones tempranas más frecuentes descritas en la literatura lo conforman las de tipo vascular, que pueden poner en peligro la vida del paciente y que suelen requerir de una pronta resolución.

En nuestro grupo de pacientes no se logró demostrar asociación entre la necesidad de re-trasplante hepático y las diferentes variables investigadas ya que solo un paciente derivó en un segundo injerto. En España la principal causa para re-trasplante lo conforman las complicaciones técnicas (36,3 %), que predominan en los tres primeros meses de seguimiento, a partir de éste tiempo se observa que las causas más comunes son el rechazo y las infecciones⁴⁰. En Colombia los problemas que motivaron a un segundo procedimiento fueron la colangiopatía isquémica, el rechazo crónico y la trombosis de la arteria hepática⁶³.

La mortalidad postoperatoria se vio relacionada con el diagnóstico previo al trasplante (p: 0,043). Siendo los individuos con diagnóstico inicial de hepatocarcinoma quienes presentaron mayor mortalidad durante el primer año. Ésta relación coincide con las descritas en otras series en las que se ha observado asociación entre la mortalidad y el diagnóstico previo de hepatocarcinoma. En los años ochenta se describió recurrencia del 65 % en los pacientes trasplantados, lo que disminuyó al instaurarse los criterios de Milán. Actualmente se está dando quimioterapia como adyuvante del tratamiento después del trasplante de hígado por cáncer, con lo que se ha logrado disminuir la recurrencia a 5 años hasta el 15 %^{68 - 69}.

Existe relación entre la mortalidad peri-operatoria y las variables: transfusión masiva (p: 0,000), y disfunción primaria del injerto (p: 0,002), así como con el tiempo de isquemia fría (p: 0,011), y el tiempo de isquemia caliente (p: 0,001). Los resultados están en relación con complicaciones de tipo quirúrgico, que como se ha descrito, presentan mayor mortalidad en los primeros días después de realizada la intervención. Sin embargo, en éste grupo de pacientes no encontramos relación entre la sobrevida y el diagnóstico que motivó al trasplante, lo que difiere de información publicada a nivel mundial en la que se demuestra que enfermedades crónicas como la cirrosis o la insuficiencia renal conllevan un mayor riesgo de muerte peri-operatoria⁷⁰. En estudios previos, realizados en Quito, tampoco se logró encontrar asociación de mortalidad con hipertensión pulmonar, ni con el sistema MELD^{5,6}.

La sobrevida a un año se encontró influenciada por el tipo de diagnóstico para el trasplante (p: 0,007). En una revisión realizada por la Asociación americana para el estudio de enfermedades hepáticas se encontró que el tiempo de sobrevida fue mala para pacientes con cirrosis alcohólica y criptogénica (HR: 1,3 a 1,6) y mucho peor para hepatitis C, hepatitis C asociada a cirrosis alcohólica y para carcinoma hepatocelular (HR: 1,3 a 2,3)³⁰.

El tiempo de isquemia fría (p: 0,000), el de isquemia caliente (p: 0,000), el requerimiento de retrasplante hepático (p: 0,024), la presencia de disfunción primaria del injerto (p: 0,022) y el tipo de complicaciones quirúrgicas presentadas (p: 0,031) tuvieron relación con la mortalidad durante los primeros doce meses de realizado el procedimiento. Todas estas variables corresponden a complicaciones de tipo quirúrgico, que son las que provocan mayor mortalidad, especialmente dentro del primer mes posterior al trasplante, como ya se mencionó previamente. En el trabajo de Watt y cols.²² se demostró relación con la afectación de la sobrevida cuando el re-trasplante hepático se realizaba un año después de la primera intervención.

La mortalidad en el primer año se vio relacionada con la intensidad de hemorragia durante el trasplante (p: 0,003) y la transfusión masiva (p: 0,000). Hallazgos similares fueron encontrados por Thompson et al. en el 2014 (p: 0,007)⁷¹.

No se logró demostrar relación entre la sobrevida a un año después del procedimiento y la edad del receptor al momento de realizarse el trasplante hepático (p: 0,764), las comorbilidades presentadas por los receptores (p: 0,483), el tipo de complicaciones presentadas luego del trasplante hepático (p: 0,195), complicaciones sistémicas (p: 0,225) ni su tipo (p: 0,156), re-intervención precoz (p: 0,758), y la presencia de complicaciones

quirúrgicas (p: 0,103). Watt y cols.²² si demostraron relación con comorbilidades del paciente como diabetes, hipertensión arterial, falla renal y consumo de tabaco.

CAPÍTULO VI.

6.1. CONCLUSIONES.

1.- El trasplante hepático, tratamiento de elección para la enfermedad hepática avanzada, es un procedimiento que se ha realizado favorablemente en el Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito, aunque la experiencia es escasa comparada con las grandes series publicadas a nivel mundial, podemos colegir que los resultados en general son similares.

2.- Las enfermedades que motivan a un trasplante en nuestro medio son criptogénicas, que como se conoce, están relacionadas con el síndrome metabólico y comorbilidades como la HTA, diabetes mellitus tipo II, sobrepeso-obesidad, dislipidemia y factores de riesgo como sedentarismo y alimentación inadecuada. En cierto modo, contradice la creencia previa generalizada de que el alcohol es la primera causa de cirrosis en nuestro país, aunque puede existir un sub-registro, al no ser referidos los pacientes alcohólicos a evaluación para TH. Otro diagnóstico de relevancia lo constituyeron las causas autoinmunes. Las infecciones virales no fueron una causa frecuente, como lo describe la literatura en otros países. Cabe resaltar que diez pacientes tuvieron como diagnóstico hepatocarcinoma (14.9 %).

3.- Se presentaron menos complicaciones quirúrgicas comparadas con otras series a nivel mundial, con porcentaje de re-intervención y re-trasplante temprano también menores. Sin embargo, la intensidad de sangrado y transfusión masiva se ven asociados a complicaciones y muerte, como ya lo han reportado algunas revisiones, y que no son debidas únicamente a complicaciones en la técnica quirúrgica, sino también a estados pro-hemorrágicos propios del paciente con enfermedad hepática, y que se deben tener en cuenta desde la preparación para el procedimiento.

4.- Las complicaciones sistémicas predominaron por sobre las quirúrgicas, siendo lo más frecuente que sean multifactoriales. Una de las más importantes son las infecciones bacterianas como causa de morbilidad tanto en el periodo postoperatorio como en el seguimiento al primer año, esto debido a que la inmunidad de los pacientes se encuentra disminuida, en el periodo inicial por su enfermedad de base, a lo que se suma el uso de inmunomoduladores como manejo *per-se* del trasplante.

5.- La sobrevida a un año de seguimiento es similar a las descritas en otros países, por lo que concluimos que éste es un tratamiento aplicable en nuestro medio y que puede aportar a la población los beneficios que se han descrito desde hace alrededor de 50 años.

CAPÍTULO VII.

6.1. RECOMENDACIONES.

De acuerdo a ésta investigación se recomienda:

- 1.- Mejorar la atención en centros médicos de atención primaria para identificar patologías hepáticas en fases iniciales, y evitar, o prolongar su tiempo de evolución a fases terminales.
- 2.- Estimular en la población general la cultura de donación de órganos, y que mantengan su condición de donante.
- 3.- Incentivar a los médicos a que realicen especialidades afines al manejo del paciente trasplantado, para así poder conformar grupos de trabajo que puedan realizar éste procedimiento en otras unidades de salud a nivel nacional.
- 4.- Incentivar en el cuerpo médico de unidades de terapia intensiva y emergencia la búsqueda de posibles donantes y comunicar de manera temprana.
- 5.- Exigir educación continuada en todos los actores que tienen relación con la realización de trasplante hepático, desde auxiliares de enfermería, terapistas, nutricionistas, enfermeros y personal médico, con el fin de mejorar el manejo del paciente trasplantado y disminuir el desarrollo de posibles complicaciones.
- 6.- Realizar un análisis minucioso de los candidatos a donante y receptor de hígado.
- 7.- Mantener un manejo estricto del paciente cirrótico terminal, de tal manera que pueda llegar en las mejores condiciones posibles al procedimiento.
- 8.- Educar al paciente receptor de trasplante hepático para que su tratamiento pueda ser más duradero y disminuir las complicaciones.
- 9.- Mejorar la recolección de datos en las fases pre-TH, trasplante y post-TH, que permita establecer unas estadísticas más estrictas y confiables.

10.- Otras unidades de salud podrían beneficiarse de los datos obtenidos en nuestro estudio para enfocar los aspectos más importantes que se deberían analizar previo a la realización de un trasplante hepático, así como de sus complicaciones a corto y mediano plazo.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Estadísticas de nacimientos y defunciones (generales y fetales) [base de datos en línea]. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos; 2014. [fecha de acceso 23 de octubre de 2015]. URL disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos-defunciones/>
2. Camargo CA, Clavien PA, Croxford R, et al. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. *Ann Surg* 1994; 220: 109, 20.
3. Paul G. Liver transplantation in adults: Long-term management of transplant recipients. En: UpToDate Post TW (Ed), UpToDate, Brown RS. [fecha de acceso 23 de octubre de 2015].
4. Aguilar J. C., Serpa F. Astudillo P., Liver transplat in Ecuador: early experience. *Ann Hepatol*. 2014; 13: 601-20.
- 5 Enderica-González S., Aguilar JC., Dorn H., Suárez JJ., High-Altitude Liver Transplantation: Pulmonary Pressure and Its Implication on Mortality. *Liver Transpl*. 2015; 20 (S1): S339.
6. Suárez M. J., La escala MELD (Model for End-Stage Liver Disease) como factor predictivo de complicaciones y mortalidad en pacientes sometidos a trasplante hepático en el centro con mayor experiencia en Ecuador en la realización de este procedimiento, aplicada de Diciembre de 2009 a Octubre de 2013. Universidad San Francisco de Quito. 2013.
7. Lee S., Razonable R. Current concepts on cytomegalovirus infection after liver transplantation. *World J Hepatol* 2010; 27, 2(9): 325-36.
8. Starlz TH. History of the liver and other splachnic organ transplantation. Busutil RW, KlintmalmGB, eds. *Transplantation of the liver*. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 3.
9. Marchioro T. The role of adrenocortical steroids in reversing established homograft rejection, *Surgery*. 1964; 55:412-7.

-
10. Starlz TH. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation, *Surg Gynecol Obstet.* 1967; 124(2): 301–8
 11. Starlz TH. Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone, *N Engl J Med.* 1981; 305(5): 266–9.
 12. Starlz TH. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation, *Lancet.* 1989; 2(8670): 1000–4.
 13. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver Transplantation. June 20-23, 1983. *Hepatology.* 1984; 4 Suppl 1:107-10S.
 14. Devlin J, O’Grady J. Indications for referral and assessment in adult Liver Transplantation: A clinical guideline. *BMJ Open Gastroenterol. Gut.* 1999; 45 Suppl 6:VI1-VI22
 15. Starzl TH., Todo S., Tzakis A. Orthotopic Liver Transplantation with Preservation of the Inferior Vena Cava,. *Ann. Surg.* 1989, Vol. 210 - No. 5
 16. Belzer FO, Southard JH. Organ preservation. *Annu Rev Med.* 1995; 46: 235-47.
 17. Starlz TH. History of the liver and other splachnic organ transplantation. Philadelphia: Busutil RW, KlintmalmGB, eds. 1996. p. 3.
 18. Klein KB, Menon D, Stafinski TD,. Predicting Survival after Liver Transplantation Based on Pre-Transplant MELD Score: a Systematic Review of the Literature . *PLoS ONE* 8 (12): e80661.
 19. Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice Guideline by the AASLD and the American Society of Transplantation, Paul Martin. 2013.
 20. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Lista de espera, trasplante pediátrico e indicadores de Calidad, *Gastroenterol Hepatol.* 2009; 32(10):702–16.
 21. Ignacio J. Sociedad Española de Trasplante Hepático, III Reunión de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH). Hepatitis C, trasplante hepático de

donante vivo, calidad de los injertos hepáticos y calidad de los programas de trasplante hepático, *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 34 (9): 641-59.

22. Watt KDS, Pedersenb RA, Kremersb WK, Heimbachc JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up Study. *Am J Transplant*. 2010;10:1420-7.

23. René A., Vincent K., Valérie D. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR), *Journal of Hepatology*. 2012; 57j: 675-88.

24. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology*. 2002; 35: 105-9.

25. Schaeffer DF, Yoshida EM, Buczkowski AK, Chung SW, Steinbrecher UP, Erb SE, et al. Surgical morbidity in severely obese liver transplant recipients - a single Canadian Centre Experience. *Ann Hepatol*. 2009; 8: 38-40.

26. Mailey B, Buchberg B, Prendergast C, Artinyan A, Khalili J, Sanchez-Luege N, et al. A disease-based comparison of liver transplantation outcomes. *Am Surg*. 2009; 75: 901-8.

27. Aloia TA, Knight R, Gaber AO, Ghobrial RM, Goss JA. Analysis of liver transplant outcomes for United Network for Organ Sharing recipients 60 years old or older identifies multiple model for endstage liver disease-independent prognostic factors. *Liver Transpl*. 2010; 16: 950-9.

28. Tao YF, Teng F, Wang ZX, Guo WY, Shi XM, Wang GH, et al. Liver transplant recipients with portal vein thrombosis: a single center retrospective study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009; 8: 34-9.

29. Claire F., Dominique V., François D. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2012; 57j: 203-12.

-
30. Detre K, Lombardero M, Belle S, Beringer K, Breen T, Daily OP, et al. Influence of donor age on graft survival after liver transplantation: United Network for Organ Sharing Registry. *Liver Transpl Surg.* 1995; 1: 311-9.
 31. Cescon M, Mazziotti A, Grazi GL, Ravaioli M, Pierangeli F, Ercolani G, et al. Evaluation of the use of graft livers procured from old donors (70 to 87 years old) for hepatic transplantation. *Transplant Proc.* 2001; 33: 34-5.
 32. Norvell JP., Levitsky J. Donor and Recipient Effects on Graft and Patient Survival. *Clinical Liver Disease*, 2013; 2: 4.
 33. Cuende N, Miranda B, Cañón JF, Garrido G, Matesanz R. Donor characteristics associated with liver graft survival. *Transplantation.* 2005; 79: 1445-52.
 34. Cameron A, Ghobrial M, Yersiz H, Farmer D, Lipshutz GS, Sherilyn A, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria. A single center experiencia in over 1000 liver transplants. *Ann Surg.* 2006; 243: 748-53.
 35. Cuende N, Miranda B., Cañón J. Donor Characteristics Associated with Liver Graft Survival. *Transplantation* 2005; 79: 1445-52.
 36. Busuttill RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003; 9: 651-3.
 37. Attia M, Silva MA, Mirza DF. The marginal liver donor-an update. *Transplant International.* 2008; 21: 713-24.
 38. Avolio AW, Agnes S, Magalini SC. Importance of donor blood chemistry data (AST, serum sodium) in predicting liver transplant outcome. *Transplant Proc* 1991; 23: 2451-52.
 39. Gonzalez FX, Rimola A, Grande L, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 565-73.
 40. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Registro español de trasplante hepático. Memoria de resultados 2014.

-
41. Koffron A, Stein JA. Liver transplantation: indications, pretransplant evaluation, surgery and postransplant complications. *Med Clin North Am* 2008; 92: 861-8.
 42. Berenguer J, Parrilla P. *Trasplante hepático*. Madrid: Elsevier; 2008.
 43. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010;16: 943-9.
 44. Chandra Kant Pandey, Anshuman Singh, Kamal Kajal, Mandeep Dhankhar Intraoperative blood loss in orthotopic liver transplantation: The predictive factors. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7(6): 86-93.
 45. Hong SS, Kim AY, Kim HJ. Et al. Inferior phrenic arterial bleeding after liver transplantation: incidence, clinical manifestations, and predictive CT features. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: W15-19.
 46. Puneet Bhargava , Sandeep Vaidya , André A. S. Dick, Imaging of Orthotopic Liver Transplantation: Review. *AJR*:196, 2011.
 47. Quiroga S, Sebastia MC, Margarit C, Castells L, Boye R, Alvarez-Castells A. Complications of orthotopic liver transplantation: spectrum of findings with helical CT. *RadioGraphics* 2001; 21:1085-102.
 48. D. Seehofer, D. Eurich, W. Veltzke-Schlieker and P. Neuhaus. Biliary Complications After Liver Transplantation: Old Problems and New Challenges, *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 253-65.
 49. Busuttil R., Tanaka K. The Utility of Marginal Donors in Liver Transplantation. *Liver Transplantation*, 2003; 9 (7): 651-63.
 50. Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 885-90.

-
51. Neuberger J. Incidence, timing, and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Transpl Surg.* 1999; 5: S30-6.
 52. Demetris AJ, Balts KP, Dhillon AP et al. Banff schema for grading liver allograft rejection. *Hepatology* 1997; 25: 658-63.
 53. Souza MV, Barth AL, Alvares-da-Silva MR, Machado AR. Infections after liver transplantation in adults: data from a university hospital in southern Brazil (1996-2000). *Arq Gastroenterol.* 2007; 44: 128-32.
 54. Fishman J., Rubin R., Infection in organ-transplant recipients. *NEJM* Volume 338 Number 24: 1741-51.
 55. Rodríguez-Ariza A, Monrobel A, Martínez-Galisteo E, Alicia Padilla C, Bárcena JA, Fraga E, et al. Factores pronósticos de complicaciones postoperatorias en el trasplante hepático. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008; 100:129-38.
 56. Lucey M. Terrault N. Ojo L. et al. Long-Term Management of the Successful Adult Liver Transplant:2012 Practice Guideline by AASLD and the American Society of Transplantation.
 57. Gopal PB, Kapoor D, Raya R, Subrahmanyam M, Juneja D, Sukanya B. Critical care issues in adult liver transplantation. *Indian J Crit Care Med* 2009; 13: 113-19.
 58. Textor SC, Taler SJ, Canzanello VJ, Schwartz L, Augustine JE. Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. *Liver Transpl* 2000; 6: 521-30.
 59. Siddharth Singh, MD, and Kymberly D. Watt, MD. Long-term Medical Management of the Liver Transplant Recipient: What the Primary Care Physician Needs to Know. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87 (8): 779-90.
 60. Marchetti P. New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management. *Liver Transpl* 2005; 11: 612-20.

-
61. Bjarte F., Espen M., Liver transplantation in the Nordic countries – An intention to treat and post-transplant analysis from The Nordic Liver Transplant Registry 1982–2013. *Scand J Gastroenterol*, 2015; 50(6): 797–808.
 62. Kim W., Lake J., et al. OPTN & SRTR Annual Data Report 2012: Liver. *Am J Transplant*. 2016; 16: 69-98.
 63. Santos O., Londoño M., Experiencia de trasplante hepático en Latinoamérica: en un centro médico en Colombia. *Colomb Med*. 2015; 46 (1): 8-13.
 64. Eurotransplant International Foundation, Annual Report 2015.
 65. Canadian Institute for Health Information. Canadian Organ Replacement Register Annual Report: Treatment of End-Stage Organ Failure in Canada, 2003 to 2012.
 66. Chidananda M., Blood transfusion practices in liver transplantation. *Indian J Anaesth*. 2014; 58(5): 647–51.
 67. Feltracco P., Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation. *World J Hepatol*. 2013; 5(1): 1-15.
 68. Duvoux C., Kiuchi T., Pestalozzi B. What Is the Role of Adjuvant Therapy After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma?. *Liver Transpl*. 2011; 17(2): S147-58.
 69. Lin H., Wan R., Gao L. Adjuvant chemotherapy after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015; 14: 236-45.
 70. Gopal PB, Kapoor D, Raya R, Subrahmanyam M, Juneja D, Sukanya B. Critical care issues in adult liver transplantation. *Indian J Crit Care Med* 2009;13:113-19.
 71. Thompson M., Redden D., Glueckert L. Risk Factors Associated with Reoperation for Bleeding following Liver Transplantation. *HPB Surgery*. 2014; 1-8.