



Análisis de Supervivencia y Factores Asociados con Retrasplante Hepático: Experiencia de 18 años en la Fundación Cardioinfantil.

Autor:

Andrés Felipe Dueñas Quintero

Director

Adriana Varón puerta

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de: Especialista en Hepatología

Bogotá - Colombia

2024

Análisis de Supervivencia y Factores Asociados con Retrasplante Hepático: Experiencia de 18 años en la Fundación Cardioinfantil.

Autor

Andrés Felipe Dueñas Quintero

Tutores

Adriana Varón puerta

Angelica María Sanabria

Escuela de Medicina y Ciencias de la salud

Hepatología

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2024

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Facultad de medicina

Título de la investigación: Análisis de Supervivencia y Factores Asociados con Retrasplante Hepático:

Experiencia de 18 años en la Fundación Cardioinfantil.

Instituciones participantes: Fundación Cardioinfantil- LaCardio

Tipo de investigación: trabajo de grado

Investigador principal: Andrés Felipe Dueñas Quintero

Investigadores asociados: Angélica Sanabria, Estefanía Cristancho, Gilberto Mejía

Asesor clínico o temático: Adriana Varón puerta

Asesor metodológico: Angélica Sanabria

TABLA DE CONTENIDO

Resumen.....	6
1. Introducción	7
1.1 <i>Planteamiento del problema</i>	8
1.2 <i>Justificación</i>	8
2. Marco Teórico	8
3. Pregunta de investigación	12
4. Objetivos	13
4.1 <i>Objetivo general</i>	13
4.2 <i>Objetivos específicos</i>	13
5. Formulación de hipótesis	13
6. Metodología	13
6.1 <i>Tipo y diseño de estudio</i>	13
6.2 <i>Población y muestra</i>	14
6.3 <i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	14
6.3.1 <i>Criterios de inclusión:</i>	14
6.3.2 <i>Criterios de exclusión</i>	14
6.4 <i>Tamaño de muestra</i>	14
6.5 <i>Definición y operacionalización de variables</i>	15
6.6 <i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i>	19
6.7 <i>Plan análisis de datos</i>	20
6.8 <i>Alcances y límites de la investigación</i>	22
7. Aspectos éticos.....	22
7.1 <i>Equipo de investigación</i>	23
7.2 <i>Categoría de la investigación</i>	24
7.3 <i>Población sujeta de investigación</i>	24
7.4 <i>Proceso de obtención de consentimiento informado</i>	24
7.5 <i>Uso de datos personales</i>	25
7.6 <i>Riesgos y Beneficios</i>	25
7.7 <i>Titularidad de la información</i>	25
7.8 <i>Criterios que se tendrá en cuenta para definir la autoría de los productos de investigación</i>	

8. Resultados	26
10.Conclusiones	34
11. Administración del proyecto	35
11.1 Presupuesto	35
11.2 Cronograma	35
12. Referencias.....	36
13. Anexos.....	40

RESUMEN

Introducción: El trasplante hepático actualmente es considerado como la terapia estándar en pacientes con hepatopatías potencialmente mortales ya que este restaura la función del órgano mejorando la calidad de vida de los pacientes. Infortunadamente entre el 7,6% y el 20% de los trasplantes presentan fallo del injerto secundario a diversas causas, siendo el más frecuente fallo primario del injerto, dando como única opción de tratamiento el retrasplante; estando este asociado a menores tasas de supervivencia.

Objetivos: Comparar la supervivencia al primer y tercer año entre pacientes con único trasplante hepático y aquellos que han sido sometidos a retrasplante hepático, describir los factores asociados al retrasplante hepático incluyendo comorbilidades, tipo de cirugía, tipo de hepatopatía, estrato socioeconómico e inmunosupresión.

Metodología: Se propone un estudio de cohorte retrospectiva en pacientes trasplantados y retrasplantados desde enero 2005 hasta diciembre 2023 con el objetivo de conocer la tasa de supervivencia del retrasplante hepático en comparación con el trasplante hepático único en un centro de referencia nacional con amplia experiencia en trasplante, esperando encontrar tasas de retrasplante menores a las publicadas a nivel mundial y supervivencia al primer y tercer año de retrasplante de un 80% y 60% respectivamente.

Resultados: Entre 2005 y 2023, se realizaron un total de 689 trasplantes de hígado en pacientes adultos en nuestra institución. De este total, 39 (5,6%) correspondieron a retrasplantes de hígado. La supervivencia al primer y tercer año del trasplante hepático inicial fue de 87,5% (IC 95%: 85% – 90,1%) y 83,03% (IC 95%: 80,1% – 86%), respectivamente. En comparación, la supervivencia del retrasplante al primer y tercer año fue significativamente inferior, alcanzando 68,43% (IC 95%: 55,19% - 84,95%) y 51,11% (IC 95%: 37,13% - 70,35%), respectivamente. Los pacientes que requirieron retrasplante mostraron un riesgo de mortalidad 2,38 veces mayor en comparación con los pacientes con trasplante inicial, según el análisis de riesgo proporcional (HR 2.38; IC 95%: 1.48–3.83; P = 0.0004. en el análisis multivariado el hepatocarcinoma se asoció de forma independiente con una menor probabilidad de retrasplante (OR: 0,07; IC 95%: 0,00 – 0,38; p 0,013) y la infección fúngica fue identificada como un factor de riesgo importante para el retrasplante (OR 7.6; IC 95%: 1,95 – 23,23; p 0,002).

Conclusión: La supervivencia del retrasplante hepático en la fundación Cardioinfantil del primer y tercer año es de 68,43% y 51,11% las cuales fueron inferior al trasplante hepático primario. La incidencia de retrasplante hepático fue 5,6%. La principal causa de retrasplante temprano fue la trombosis de arteria hepática y de retrasplante tardío el rechazo crónico celular, el carcinoma hepatocelular se asociación a una menor tasa de trasplantes y las infecciones fúngicas a una mayor probabilidad de retrasplante hepático

Palabras claves

Trasplante hepático, supervivencia, retrasplante hepático.

1. INTRODUCCIÓN

EL trasplante de hígado puede describirse como la técnica quirúrgica más revolucionaria y desafiante del siglo XX, el trasplante hepático se ha convertido en la terapia estándar en pacientes con hepatopatías potencialmente mortales ya que no solo restaura la función del órgano si no mejora y extiende la calidad de vida de los pacientes. Aunque en más de 100 países se realizó al menos un trasplante de hígado en el 2020-2021 en todo el mundo, la mayoría de los pacientes con hepatopatía crónica potencialmente mortal no tienen acceso a trasplante hepático, se conocen ciertos factores que limitan el acceso a trasplante hepático por ejemplo en Estados Unidos se ha relacionado con la raza negra, bajos ingresos, residencia rural, poca alfabetización o falta de aseguramiento médico. (1,2).

Los continuos avances en técnicas quirúrgicas, anestésicas y farmacológicas han favorecido la supervivencia en paciente con trasplante hepático (3), las tasas de supervivencia a 5 y 10 años se estiman entre el 70% y 65 % respectivamente, pero con el incremento de trasplantes hepáticos se ha aumentado la tasa de fallo del injerto y el requerimiento de retrasplante (4). Entre el 5-22% de los receptores volverán a desarrollar enfermedad hepática avanzada (5).

El retrasplante hepático es una opción terapéutica cuando se produce el fracaso de un primer injerto, es técnicamente más complejo y su supervivencia es menor que la del primer injerto hepático, a pesar de las mejoras en las técnicas de preservación de órganos, soporte anestésico, cuidados intensivos, técnica quirúrgica y la inmunosupresión, la complejidad de la técnica del retrasplante hepático y la frágil situación clínica de los pacientes con lleva a mayor mortalidad a corto y largo plazo (6). Infortunadamente los estudios han evidenciado registros de fallo del injerto entre el 7,6% y el 20% secundario a múltiples etiologías dando como única opción de tratamiento el retrasplante; en múltiples estudios asociado a menores tasas de supervivencia (7). Esta situación plantea problemas éticos y prácticos, debido a la menor supervivencia del segundo injerto y a la disparidad entre el número de donantes de hígado y potenciales receptores, lo que podría traducirse en una mayor mortalidad en la lista de espera de trasplante hepático entre los pacientes que esperan un primer trasplante hepático (6).

1.1 Planteamiento del problema

En general la supervivencia reportada en diversos estudios en el primer, tercer, quinto y décimo año de retrasplante fue de 66%, 61%, 57% y 47% respectivamente (7,8), mucho menor al trasplante inicial, por lo que el retrasplante plantea un dilema clínico y ético teniendo en cuenta el número creciente de pacientes en lista de espera. Los reportes del Instituto Nacional de Salud (INS) para septiembre de 2023 sumaron 3,953 personas en espera de un órgano; de las cuales 164 esperan un hígado (9).

1.2 Justificación

El retrasplante hepático actualmente es considerado como la única opción terapéutica tras el fallo del injerto y está relacionado con menor sobrevida, aumento de las complicaciones y costos en salud. En Colombia, la Fundación Cardioinfantil es la principal institución prestadora de salud trasplantadora del país. Según el informe ejecutivo del INS para el año 2022 y el primer trimestre del 2023; en el año 2022 se realizaron 194 trasplante de los cuales 93 fueron hepáticos y para el primer trimestre del año 2023 se documentaron 48 trasplantes de los cuales 24 fueron de hígado (10,11). Conocer la supervivencia de trasplante y retrasplante hepático de nuestra población, así como otros factores relacionados a pérdida del injerto y complicaciones derivadas del trasplante hepático permitirá comparar nuestros resultados con los diferentes grupos de trasplante hepático a nivel mundial, esto permite fortalecer las características epidemiológica de cada región. El determinar en nuestra institución las diferentes etiologías, complicaciones y otros factores asociados a supervivencia favorecerá el desarrollo de estrategias preventivas y de tratamiento oportuno para impactar tanto en desenlaces de mortalidad como en costos al sistema de salud.

2. MARCO TEÓRICO

Desde los primeros días del trasplante hepático, el retrasplante se ha reconocido como un desafío técnico y quirúrgico, los primeros informes sobre el retrasplante hepático fueron realizados por Starzl y colegas. en la Universidad de Pittsburgh en 1982 en su artículo titulado Evolution of Liver Transplantation. El primer retrasplante que informó se completó en 1968 en su serie de más de 350 trasplantes desde 1968 a 1981, en los que 27 pacientes requirieron un retrasplante. Solo 6 de ellos sobrevivieron más de 6 meses y la mayoría de las muertes fueron por sepsis. En la Universidad de Colorado se informó más tarde de otra serie de 170

trasplantes entre 1963 y 1980, de los cuales 21 requirieron un nuevo trasplante. El rechazo era la razón más común para el retrasplante en ese momento antes de la introducción revolucionaria de la ciclosporina, y las principales razones de muerte y falla del injerto seguían siendo la falla orgánica multisistémica y la sepsis. (12)

En los estudios y modelos que involucran el retrasplante, solo una cosa permanece constante la supervivencia del paciente y del injerto con el retrasplante es peor que con el trasplante hepático primario. Las estadías hospitalarias prolongadas, el aumento de las estadías en la unidad de cuidados intensivos, el uso de recursos y el aumento de los costos también vienen con este aumento de la mortalidad. (13)

Las tasas reportadas de retrasplante hepático no se han mantenido constantes a lo largo del tiempo probablemente por cambios en la práctica clínica y los nuevos avances en inmunosupresión, agentes antimicrobianos y modificaciones de la técnica quirúrgica (7).

Las principales causas de falla del injerto están divididas en tempranas (<7 meses) y tardías (>7 meses). Las principales causas de fallo del injerto que derivan en retrasplante son: la falla primaria del injerto (no función), trombosis vascular, complicaciones del tracto biliar entre otras (14,15). La principal característica de para identificar las alteraciones de la función del injerto y sospechar falla del injerto es la elevación de aminotransferasas, las causas tempranas son limitadas a diferencia de las tardías que tienen múltiples etiologías. (16)

Etiologías de falla del injerto tempranas:

Falla primaria del injerto: Es una etiología que afecta el 2% de los trasplantes, de característica irreversible definida por niveles de aminotransferasa de aspartato (AST) > de 3000, INR >2.5, PH arterial < 7.30, PH venoso < 7.25 o lactato > 4 dentro de los primeros 7 días postrasplante, el diagnóstico requiere exclusión de otras etiologías. (16)

Trombosis de arteria hepática temprana: Puede ocurrir en las dos primeras semanas o de forma tardía, la forma temprana ocurre en el 5% de los trasplantes hepáticos causando disfunción severa del injerto, presenta elevación marcada de aminotransferasas con patrón necro inflamatorio debido a la isquemia. El principal factor de riesgo para trombosis es las alteraciones o variaciones de la anatomía de la arteria hepática, tiempo prolongado de anastomosis, este tipo de complicaciones requiere de intervenciones urgentes ya sea la revascularización quirúrgica, endovascular o retrasplante hepático. (16)

Trombosis portal: Esta complicación es mucho menos frecuente que la trombosis de la arteria hepática afecta al 2% de los pacientes de trasplante hepático se caracteriza por elevación de aminotransferasas de forma moderada comparada con la trombosis arterial, sin embargo, es técnicamente más difícil hacer la reparación o revascularización

Síndrome de tamaño pequeño (small for size syndrome): Es frecuente en el trasplante de donante vivo con la técnica de bipartición, ocurre porque la masa del injerto es insuficiente para suplir las necesidades metabólicas del receptor, su principal manifestación es el patrón colestásico (elevación bilirrubinas >5 por tres días consecutivos en los primeros 14 días postrasplante) el riesgo se incrementa cuando la relación peso injerto/ peso corporal del receptor es <0.8 . hay diferentes técnicas para mejorar el síndrome desde esplenectomía, embolización de arteria esplénica o retrasplante hepático. (16)

Desde los primeros días del trasplante hepático, el retrasplante se ha reconocido como un desafío técnico y quirúrgico, los primeros informes sobre el retrasplante hepático fueron realizados por Starzl y colegas. en la Universidad de Pittsburgh en 1982 en su artículo titulado Evolution of Liver Transplantation. El primer retrasplante que informó se completó en 1968 en su serie de más de 350 trasplantes desde 1968 a 1981, en los que 27 pacientes

requirieron un retrasplante. Solo 6 de ellos sobrevivieron más de 6 meses y la mayoría de las muertes fueron por sepsis. En la Universidad de Colorado se informó más tarde de otra serie de 170 trasplantes entre 1963 y 1980, de los cuales 21 requirieron un nuevo trasplante. El rechazo era la razón más común para el retrasplante en ese momento antes de la introducción revolucionaria de la ciclosporina, y las principales razones de muerte y falla del injerto seguían siendo la falla orgánica multisistémica y la sepsis. (12)

En los estudios y modelos que involucran el retrasplante, solo una cosa permanece constante la supervivencia del paciente y del injerto con el retrasplante es peor que con el trasplante hepático primario. Las estadías hospitalarias prolongadas, el aumento de las estadías en la unidad de cuidados intensivos, el uso de recursos y el aumento de los costos también vienen con este aumento de la mortalidad. (13)

Las tasas reportadas de retrasplante hepático no se han mantenido constantes a lo largo del tiempo probablemente por cambios en la práctica clínica y los nuevos avances en inmunosupresión, agentes antimicrobianos y modificaciones de la técnica quirúrgica (7).

Las principales causas de falla del injerto están divididas en tempranas (<7 meses) y tardías (>7 meses). Las principales causas de fallo del injerto que derivan en retrasplante son: la falla primaria del injerto (no función), trombosis vascular, complicaciones del tracto biliar entre otras (14,15). La principal característica de para identificar las alteraciones de la función del injerto y sospechar falla del injerto es la elevación de aminotransferasas, las causas tempranas son limitadas a diferencia de las tardías que tienen múltiples etiologías. (16)

Etiologías de falla del injerto tempranas:

Falla primaria del injerto: Es una etiología que afecta el 2% de los trasplantes, de característica irreversible definida por niveles de aminotransferasa de aspartato (AST) > de 3000, INR >2.5, PH arterial < 7.30, PH venoso < 7.25 o lactato > 4 dentro de los primeros 7 días postrasplante, el diagnostico requiere exclusión d otras etiologías. (16)

Trombosis de arteria hepática temprana: Puede ocurrir en las dos primeras semanas o de forma tardía, la forma temprana ocurre en el 5% de los trasplantes hepáticos causando disfunción severa del injerto, presenta elevación marcada de aminotransferasas con patrón necro inflamatorio debido a la isquemia. El principal factor de riesgo para trombosis es las aliteraciones o variaciones de la anatomía de la arteria hepática, tiempo prolongado de anastomosis, este tipo de complicaciones requiere de intervenciones urgentes ya sea la revascularización quirúrgica, endovascular o retrasplante hepático. (16)

Trombosis portal: Esta complicación es mucho menos frecuente que la trombosis de la arteria hepática afecta al 2% de los pacientes de trasplante hepático se caracteriza por elevación de aminotransferasas de forma moderada comparada con la trombosis arterial, sin embargo, es técnicamente más difícil hacer la reparación o revascularización

Síndrome de tamaño pequeño (small for size syndrome): Es frecuente en el trasplante de donante vivo con la técnica de bipartición, ocurre porque la masa del injerto es insuficiente para suplir las necesidades metabólicas del receptor, su principal manifestación es el patrón colestásico (elevación bilirrubinas >5 por tres días consecutivos en los primeros 14 días postrasplante) el riesgo se incrementa cuando la relación peso injerto/ peso corporal del receptor es <0.8. hay diferentes técnicas para mejorar el síndrome desde esplenectomía, embolización de arteria esplénica o retrasplante hepático. (16)

Etiologías de falla del injerto tardías: Etas se pueden dividir dependiendo de la etiología

Vasculares: trombosis tardía de la arteria hepática, trombosis de las venas hepáticas, trombosis de la vena cava, trombosis tardía de la porta. (16)

Biliares: biliomas, fuga y estenosis biliares. (16)

Rechazo: Rechazo agudo caracterizado por los hallazgos de la biopsia de ductulitis,, endotelitis e inflamación perivenular y el rechazo crónico caracterizado por los hallazgos de la biopsia hepática consistente en ductopenia, inflamación perivenular y fibrosis. (16)

Recurrencia de la enfermedad: Se caracteriza por los hallazgos serológico y/o de biopsia hepática en el injerto de la enfermedad que llevo al trasplante hepático, las etiologías más frecuentes son, hepatitis B y c, hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria. (16)

El retrasplante hepático sigue siendo controversial dado su pobre supervivencia comparado con el trasplante hepático inicial y la consiguiente percepción de injusticia de utilizar un recurso escaso y valioso para desenlaces inferiores. Se recomienda que el retrasplante hepático debe reservarse para centros de alta experiencia equipados con tecnología de punta y talento humano que gestione las dificultades de este tipo de procedimientos (17).

Múltiples estudios en el mundo han evaluado los desenlaces en retrasplante hepático, dejando en evidencia las diferencias entre los porcentajes, etiologías y supervivencia frente al trasplante hepático. En Colombia solo se cuenta con un estudio que ha evaluado la supervivencia del retrasplante hepático realizado por el grupo de hepatología del hospital Pablo Tobón Uribe, el estudio es una cohorte retrospectiva de 6 años de experiencia obteniendo como resultado 305 trasplantes ortotópicos de hígado en adultos y niños. El retrasplante hepático se realizó en 21 pacientes adultos (7,7%). La principal indicación fue trombosis de la arteria hepática. La supervivencia de pacientes a 1 año fue de 81%, y a 5 años fue 76%. en el anexo 1 se muestra una tabla descriptiva de los estudios que han evaluados el desenlace de retrasplante hepático en el mundo. (18) **(ver anexo 1)**.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

P	Pacientes entre 18-60 años llevados a trasplante y retrasplante hepático en Fundación Cardioinfantil
I	Pacientes con retrasplante hepático
C	Pacientes con trasplante hepático

O	Tasa de supervivencia evaluada en el primer y tercer año, incidencia del retrasplante hepático factores asociados al retrasplante y etiologías del retrasplante hepático.
T	Periodo de 18 años comprendido entre el primero de enero del 2005 hasta el 31 de diciembre del 2023.

¿Cuál es la tasa de supervivencia al primer y tercer año de pacientes retrasplantados en comparación con los pacientes trasplantados, así como la incidencia del retrasplante, Factores asociados y etiología del retrasplante en la Fundación Cardioinfantil entre 2005 y 2023?

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Comparar la supervivencia al primer y tercer año entre pacientes con único trasplante hepático y aquellos que han sido sometidos a retrasplante hepático

4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar sociodemográfica y clínicamente los pacientes con único trasplante y retrasplante hepático, así como identificar sus etiologías
- Determinar la supervivencia al primer año y tercer año en pacientes con único trasplante hepático
- Determinar la supervivencia al primer año y tercer año en pacientes con retrasplante hepático
- Describir los factores asociados al retrasplante hepático incluyendo comorbilidades, tipo de cirugía, tipo de hepatopatía, estrato socioeconómico e inmunosupresión.

5. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

•**H0:** No hay diferencias en la supervivencia al primer y tercer año entre los pacientes sometidos a un trasplante único de hígado y aquellos sometidos a un retrasplante hepático.

•**H1:** La supervivencia al primer y tercer año es menor en los pacientes sometidos a un retrasplante hepático en comparación con aquellos sometidos a un trasplante único de hígado.

6. METODOLOGÍA

6.1 Tipo y diseño de estudio

Se plantea un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva (pacientes con trasplante y retrasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil entre diciembre de 2005 a diciembre de 2023.

6.2 Población y muestra

Pacientes adultos (≥ 18 años) con antecedente de enfermedad hepática con requerimiento de trasplante y retrasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil entre enero 2005 hasta diciembre 2023.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

6.3.1 Criterios de inclusión:

- Edad entre 18-60 años.
- Pacientes llevados a trasplante y retrasplante hepático en Fundación Cardioinfantil

6.3.2 Criterios de exclusión:

- Datos incompletos en la historia clínica.

6.4 Tamaño de muestra

Para el cálculo de muestra del proyecto. Inicialmente, se estimó un tamaño de muestra para cada grupo para lograr un poder del 80%. Sin embargo, debido a la población limitada disponible en nuestra institución, decidimos ajustar el tamaño de muestra utilizando la fórmula de corrección por finitud, donde el tamaño de muestra ajustado es de 82 pacientes para el grupo de trasplante único y 28 pacientes para el grupo de retrasplante. Sin embargo, dado que la población total de paciente disponibles es limitada, se utilizará la población completa de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. La población disponible consiste en 651 paciente con trasplante único y 39 paciente con retrasplante.

6.5 Definición y operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Variable	Descripción	Tipo	Valores	Operacionalización (Fuente/ instrumento)
Edad	Número de años transcurridos desde la fecha de nacimiento dada en el documento de identidad (cédula de ciudadanía, pasaporte, cédula de extranjería).	Cuantitativa continua	18 a 60 años	Historia clínica
Sexo		Cualitativa dicotómica	1. Hombre 2. Mujer	Historia clínica
Procedencia	Sitio geográfico de donde proviene el paciente.	Cualitativa nominal	1. Amazonas 2. Antioquia 3. Arauca 4. Atlántico 5. Bolívar 6. Boyacá 7. Caldas 8. Caquetá 9. Casanare	Historia clínica

			10. Cauca 11. Cesar 12. Chocó 13. Córdoba 14. Cundinamarca 15. Guainía 16. Guaviare 17. Huila 18. Guajira 19. Magdalena 20. Meta 21. Nariño 22. Norte de Santander 23. Putumayo 24. Quindío 25. Risaralda 26. San Andrés y providencia 27. Santander 28. Sucre 29. Tolima 30. Valle del Cauca 31. Vaupés 32. Vichada	
Comorbilidades		Cualitativa nominal	1. Diabetes 2. Hipertensión 3. hipotiroidismo o 4. Otra	Historia clínica

Etiología del trasplante	Causa que lleva a la pérdida del injerto.	Cualitativa nominal	1. Fallo primario del injerto 2. Recurrencia de la enfermedad 3. Trombosis arteria hepática 4. Lesión vía biliar 5. Rechazo agudo 6. Rechazo crónico 7. Otras	Historia clínica
CHILD cualitativo	Cálculo de CHILD al momento en que se realizó la medición de la sarcopenia.	Cualitativa ordinal	1. CHILD A 2. CHILD B 3. CHILD C	Historia clínica
MELD	Clasificación severidad hepatopatía	Cuantitativa discreta	Puntuación 1. <9 2. 9-19 3. 20-29 4. 30-39 5. >40	Historia clínica
Supervivencia al trasplante en el primer año	Ausencia de muerte en el primer año postrasplante.	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No	Historia clínica

Supervivencia al trasplante en el tercer año	Ausencia de muerte en el tercer año postrasplante.	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No	Historia clínica
Supervivencia al retrasplante en el primer año	Ausencia de muerte en el primer año post retrasplante.	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No	Historia clínica
Supervivencia al retrasplante al tercer año	Ausencia de muerte en el tercer año post retrasplante	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No	Historia clínica
Complicación postrasplante	Determinar la presencia de cualquier complicación descrita en el postrasplante.	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No	Historia clínica
Complicación postrasplante	Determinar la presencia de cualquier complicación descrita en el postrasplante.	Cualitativa discreta	0. Inmediata (Menor a 7 días) 1. Mediata (Menor a 90 días) 2. Tardía (mayor a 90 días)	Historia clínica
Hepatocarcinoma	Diagnóstico de hepatocarcinoma por RMN O biopsia.	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No	Historia clínica

Sangrado variceal	Presencia de sangrado digestivo de origen variceal.	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No	Historia clínica
Albúmina	Valor de albúmina sérica	Cuantitativa continua	0-7 g/dl	Historia clínica
Donante cadavérico	hígado implantado proveniente de un donante fallecido	cualitativa dicotómica	1.Si 2. No	historia clínica
Donante vivo	hígado implantado proveniente de un donante vivo	cualitativa dicotómica	1.Si 2. No	historia clínica
nivel socioeconómico	clasificación de la posición social y económica	Cuantitativa discreta	1. 1 2. 2 3. 3 4. 4 5. 5 6. 6	historia clínica

6.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Se recolectarán datos demográficos y clínicos de la historia clínica de los pacientes de la Fundación Cardioinfantil. Este proceso lo hará el investigador principal, organizándose en una hoja de cálculo de Excel para después ser analizados en el software R. El acceso a estos datos será restringido al investigador principal y coinvestigadores autorizados por el equipo de hepatología.

6.7 Plan análisis de datos

Se llevo a cabo un análisis descriptivo e inferencial de las variables dependientes e independientes de la población en estudio. Inicialmente, se realizó una revisión de la calidad de datos, asegurando la integridad y consistencia. Posteriormente, se procedió con los análisis descriptivos y las pruebas inferenciales correspondientes.

En la descripción de las características clínicas y demográficas, las variables cualitativas se presentaron mediante distribuciones de frecuencia absolutas y relativas, expresadas en porcentajes. Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (promedio y mediana) y de medidas de dispersión (el rango, rango intercuartílico y la desviación estándar). La homogeneidad de las medidas cuantitativas se evaluó con el coeficiente de variación (CV), clasificando los datos como homogéneos ($CV < 10\%$), medianamente homogéneos ($10-20\%$) y heterogéneos ($CV > 20\%$). La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante las pruebas de Shapiro Wilk y Kolmogorov-Smirnov.

Para evaluar la asociación de los factores demográficas, comorbilidades, características clínicas, tipo de cirugía de trasplante, tipo de hepatopatía crónica e inmunosupresión con retrasplante hepático, se utilizaron pruebas de asociación Ji-cuadrado de Pearson o las pruebas exactas (Razón de verosimilitud o test exacto de Fisher). La fuerza de la asociación se midió mediante el riesgo relativo y sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

En las variables cuantitativas se utilizó la prueba T-Student para la comparación de medias de dos grupos independientes, siempre que se cumpla el supuesto de normalidad (prueba de Shapiro Wilk). La homogeneidad de la varianza se analizó mediante el test de Levene o Bartlett-Box; en caso de heterogeneidad de varianzas, se aplicó la prueba T-Student para varianzas heterogéneas, ajustando los grados de libertad. Para las variables sin distribución normal *u* ordinales, se usó la prueba no-paramétrica de Mann Whitney.

Para evaluar los factores asociados que en conjunto explican el retrasplante hepático, se empleó el modelo de regresión de Cox con tiempo constante y el modelo log binomial negativa. Los análisis se realizaron utilizando Software R. El análisis de supervivencia de los pacientes con trasplante y retrasplante hepático se realizó utilizando el método de Kaplan Meier. Todas las pruebas estadísticas se evaluaron con un nivel de significancia del 5% ($p < 0.05$).

Validez y confianza

Con el fin de mantener validez interna y externa del estudio y la respectiva extrapolación de resultados que se obtengan se han identificado los siguientes sesgos:

Sesgo de selección: Los investigadores conocen lo que puede influir directamente en el estudio y afectar la validez interna. Este sesgo se mitigará mediante el estricto cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, previamente determinados. Además, se controlará el tamaño de muestra evaluando la estabilidad de los resultados bajo diferentes escenarios y realizando análisis de sensibilidad, proporcionando una mejor comprensión del impacto del tamaño de muestra reducido. Se ajustarán las posibles variables de confusión en los análisis estadísticos para mejorar la validez de las comparaciones. La documentación será transparente, destacando de manera clara las limitaciones del tamaño de muestra y su posible impacto en los resultados del estudio.

Sesgo de información: Los errores sistemáticos que comprometan la validez interna del estudio por el modo en que se obtuvo la información es por eso por lo que se diseñará un instrumento de recolección de datos en Excel versión 16.47.1 (21032301) para el registro y posterior análisis de la información. Para minimizar el grado de error en la entrada de datos se realizará un control mediante doble digitación de los mismos el cual determina las variables clínicas y paraclínicas con unidades de medidas establecida, doble, se realizará entrenamiento del personal para la utilización de los instrumentos de recolección de datos.

Sesgo de falta de respuesta: Este sesgo tiene muy bajo riesgo de presentarse debido a que el desenlace de interés no será medido por medio de encuestas donde la memoria, satisfacción personal u opinión del sujeto de estudio puede generar error sistemático, los datos serán extraídos de forma objetiva de la historia clínica y bases de datos del grupo de trasplante hepático.

Sesgo de seguimiento: Este sesgo no es probable que altere la validez del estudio debido a que la metodología planteada es una cohorte retrospectiva, por lo que no habrá pérdida de sujetos en el seguimiento.

6.8 Alcances y límites de la investigación

El principal alcance es brindar al grupo de hepatología y trasplante hepático de LaCardio conocimiento sobre la supervivencia del retrasplante hepático adicionalmente aportar información epidemiológica sobre este tema en Latinoamérica.

Trabajo que participo en el "Young Investigators Workshop ALEH-AASLD", durante el Congreso ALEH 2024 realizado entre el 9 y 11 de septiembre de 2024, en Santiago, Chile

Trabajo presentado en la modalidad de E-poster Congreso ALEH 2024 realizado entre el 9 y 11 de septiembre de 2024, en Santiago, Chile

7. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizará teniendo en cuenta los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008. Adicionalmente se tomó en consideración las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia, a través de la Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”.

La presente investigación está clasificada en la categoría de mínimo riesgo por uso de datos sensibles dentro de la historia clínica. Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores, según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentada en la Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

El protocolo de investigación en sus consideraciones éticas se rige por principios éticos para las investigaciones médicas en humanos – Brasil, octubre 2013. Cada uno de los investigadores mediante la firma de compromiso de confidencialidad velará por la privacidad de la información y se protegerá en todo momento la identificación del participante, para la extracción y registro de datos se hará con el número de identificación y/o registro de historia clínica para evitar la identificación del nombre. Además, este dato, se encontrará solo en la base de datos que utilizarán los investigadores y no será compartido. De esta forma se evita la identificación del paciente. Así

mismo, dado que el registro de los datos será en una hoja de cálculo de Excel esta estará en el computador del investigador principal y en la oficina de hepatología (torres E quinto piso) de uno de los investigadores (Dr Andrés Dueñas) y su acceso será solo para los investigadores que registraran y analizaran los datos. Se planea tener guardada la base de datos de investigación por un periodo de 10 años a partir del momento de ser completada y posterior a este periodo de tiempo será eliminada (borrada) de los registros virtuales.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular. Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable. No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

7.1 Equipo de investigación

Andrés Felipe Dueñas Quintero: Medico de la universidad autónoma de Bucaramanga, especialista en medicina interna de la Fundación universitaria sanitas, Fellow de hepatología de la universidad del Rosario participación en numerosas publicaciones, ganador de primer puesto de E-poster del congreso de la asociación colombiana de medicina interna 2023 con el título “Neumonía Eosinofílica en el embarazo”

Adriana Varón Puerta: Médico con especialización en medicina interna y en gastroenterología de la Pontificia Universidad Javeriana, con entrenamiento en gastroenterología intervencionista de la universidad de Maastricht de Holanda y Fellow en Enfermedades Hepáticas de la Universidad de Miami, fellow del American Association for the Study of Liver Diseases. Actualmente jefe del departamento de Hepatología de LaCardio

Gilberto Mejía Hernández: Médico cirujano de trasplantes abdominales (hepático, riñón, páncreas y cirugía hepatobiliar) egresado de la universidad Javeriana y de la universidad de Sevilla – España, es profesor Asistente de trasplantes de la universidad del Rosario. Actualmente es jefe de la unidad de trasplantes y cirugía hepatobiliar de la Fundación Cardioinfantil.

Angelica maría Sanabria: Medico de la universidad de la sabana, Epidemiología y Master en epidemiologia de la universidad de la Sabana. Actualmente Epidemióloga del departamento de hepatología de la LaCardio

Estefanía Cristancho: Medico genera de la Fundación universitaria Sanitas, epidemióloga de la universidad de los Andes

7.2 Categoría de la investigación

La presente investigación está clasificada en la categoría de mínimo riesgo por uso de datos sensibles dentro de la historia clínica. Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores, según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

7.3 Población sujeta de investigación

Estudio realizado, tomando los datos de bases de datos de trasplante hepático de la fundación cardio infantil -Lacardio

Describir el tipo de población que se abordará; explicar si es considerada vulnerable o no y las razones; criterios de selección y garantías de no discriminación; lugar donde se llevará a cabo la investigación y número de participantes.

7.4 Proceso de obtención de consentimiento informado

Se solicito al comité de ética de la fundación cardio infantil - Lacardio que el protocolo titulado Análisis de Supervivencia y Factores Asociados con Retrasplante Hepático: Experiencia de 18 años en la Fundación Cardioinfantil. Fuera eximido del proceso de consentimiento informado por tratarse de un estudio que hará toma datos de historia clínica y bases de datos del servicio de hepatología, por lo tanto no involucra modificación en la valoración o tratamiento de los participantes, se declaró que la información recolectada no tiene carácter sensible y se hará un manejo estricto de los datos según los lineamientos institucionales y normativos de la LaCardio.

7.5 *Uso de datos personales*

Los datos de historia clínica y bases de dato del servicio de hepatología serán protegidos conforme la ley estatutaria 1581 de 2012 “*Habeas data*”, no aparecerá el nombre, ni el documento, ni otro dato que pueda conllevar a la identificación del paciente.

7.6 *Riesgos y Beneficios*

como se consigno y se explico en el numeral 7.2, es una investigación de bajo riesgo.

Los principales beneficios es retroalimentar a los participantes del estudio d ellos resultados obtenidos que además beneficiaran al grupo de hepatología y trasplante hepático para conocer la epidemiologia de las complicaciones y las etiologías que llevan al retrasplante hepático así como su mortalidad y así tomar acciones que disminuyan los desenlaces desfavorables en este tipo de población

Indicar cómo se podrían mitigar esos riesgos. Explicar los posibles beneficios que tendrían los participantes por participar en el estudio.

7.7 *Titularidad de la información*

7.8 *Criterios que se tendrá en cuenta para definir la autoría de los productos de investigación*

Basado en los criterios de International committee of medical journal editors se definirán los autores: Persona que con sus contribuciones sustanciales aporte a la concepción o diseño de la obra; o la adquisición, análisis o interpretación de datos para la obra; Redactar la obra o revisarla críticamente para determinar su contenido intelectual importante

Aprobar la versión final que se publicará

Aceptación de ser responsable de todos los aspectos de la obra para garantizar que las cuestiones relacionadas con la precisión o integridad de cualquier parte de la obra se investiguen y resuelvan adecuadamente.

8. RESULTADOS

Características Demográficas y Etiológicas del Trasplante Hepático

Entre 2005 y 2023, se realizaron un total de 689 trasplantes de hígado (TH) en pacientes adultos en nuestra institución. De este total, 39 (5,6%) correspondieron a retrasplantes de hígado (RTH). Los datos demográficos y etiológicos se detallan en la Tabla 1.

La principal etiología que motivó el TH fue la de causa autoinmune, representando 213 casos (31%), seguida por la etiología alcohólica con 114 casos (17%), y la infección por hepatitis C en tercer lugar, con 85 casos (12%). En cuanto a las indicaciones clínicas para el TH, las tres principales fueron la presencia de ascitis en 237 pacientes (34%), el sangrado por várices esofágicas en 157 pacientes (23,07%), y la hepatocarcinoma en 102 casos (15%). La indicación por falla hepática aguda se presentó en 32 casos (4,6%).

La edad promedio de los pacientes al momento del trasplante fue de 57 años. La distribución por sexo fue equitativa, con 352 mujeres (51%) y 339 hombres (49%).

Las comorbilidades predominantes entre los receptores de trasplante incluyeron diabetes mellitus en 187 pacientes (27%), hipertensión arterial en 166 casos (24%), hipotiroidismo en 128 pacientes (19%), y la enfermedad renal crónica en 62 casos (9%).

Respecto a las variables clínicas y puntajes de severidad, 298 pacientes (43%) se clasificaron como Child-Pugh B, y el puntaje promedio de MELD-Na fue de 22 puntos. Tabla 4.

Características y Mortalidad del Retrasplante Hepático

Se registraron 39 casos de RTH, de los cuales 21 (53,8%) fueron clasificados como retrasplante temprano y 18 (46,1%) como retrasplante tardío. La etiología principal del RTH temprano fue la trombosis arterial con 13 casos (33%), mientras que el rechazo crónico celular fue la causa más frecuente de RTH tardío, presentándose en 7 casos (17,9%). El resto de las etiologías se resumen en la Tabla 2.

La mortalidad asociada al RTH temprano fue de 57,1% (12/21), mientras que en el RTH tardío fue de 38,9% (7/18). Aunque la mortalidad fue numéricamente superior en el grupo con RTH temprano, esta diferencia no alcanzó significancia estadística (OR = 0.48; IC95%: 0.13–1.72; $p > 0.05$).

En relación con las complicaciones postoperatorias, 37 de los 39 pacientes retrasplantados las presentaron. Las principales fueron:

- Infección postoperatoria: 23 casos (58%); desglosadas en bacterianas (13, 33%), fúngicas (5, 13 %) y virales (5, 13%).
- Complicaciones biliares (estenosis y fístula biliar): 14 casos (35,8%)

Supervivencia y Factores Asociados

La supervivencia al primer y tercer año del trasplante hepático inicial fue de 87,5% (IC 95%: 85% – 90,1%) y 83,03% (IC 95%: 80,1% – 86%), respectivamente. En comparación, la supervivencia del retrasplante al primer y tercer año fue significativamente inferior, alcanzando 68,43% (IC 95%: 55,19% - 84,95%) y 51,11% (IC 95%: 37,13% - 70,35%), respectivamente (ver Gráfica 1).

Los pacientes que requirieron RTH mostraron un riesgo de mortalidad 2,38 veces mayor en comparación con los pacientes con trasplante inicial, según el análisis de riesgo proporcional (HR 2.38; IC 95%: 1.48–3.83; P = 0.0004).

En el análisis multivariado para explorar los factores asociados a la probabilidad de RTH (Tabla 3), se encontró lo siguiente:

- La hepatocarcinoma se asoció de forma independiente con una menor probabilidad de retrasplante (OR: 0.07; IC 95%: 0.00 – 0.38; p = 0.013).
- La infección fúngica fue identificada como un factor de riesgo importante para el retrasplante (OR 7.06; IC 95%: 1.95 – 23.23; p = 0.002).

Tabla 1. Características basales

Trasplante hepático	N= 689	Retrasplante hepático	N= 39
Variables	Total	Variables	Total
Edad	57 (45-63)	Edad	53 (40, 60)
Genero		Genero	
Hombre	337 (49%)	Hombre	14 (36%)
Mujer	352 (51%)	Mujer	25 (64%)
Etiología		Etiología	
Autoinmune*	225 (33%)	Autoinmune*	17 (44%)
Alcohol	117 (17%)	Alcohol	3 (7.7%)
Hepatitis C	89 (13%)	Hepatitis C	7 (18%)
MASLD	88 (12.7%)	MASLD	5 (13%)
Criptogénica	57 (8.3%)	Genéticas	1 (2.6%)
Genéticas	25 (3.6%)	-	-
Hepatitis B	21 (3%)	Hemocromatosis	1 (2.6%)
Hemocromatosis	13 (1.9%)	-	-
carcinoma hepatocelular	10 (1.5%)	-	-

Budd Chiari	7 (1%)	Otros tumores**	1 (2.6%)
Otros tumores**	7 (1%)	Otras***	4 (10.2%)
Otras	29 (5.2%)		
Indicación del trasplante			
Ascitis	237 (34%)		
Sangrado variceal	159 (23.07%)		
Carcinoma hepatocelular	102 (15%)		
Encefalopatía hepática	65 (9.4%)		
Falla hepática aguda	32 (4.6%)		
Prurito intratable	24 (3.5%)		
Colangitis	16(2.3%)		
Hepatopulmonar	14 (2%)		
PBE	11 (1.6%)		
Hepatorenal	3 (0.4%)		
Hepatitis litiasis	1 (0.1%)		
Otras	25 (3.6%)		
Infecciones			
Bacterianas	253 (39%)	Bacterianas	13(33%)
Viral	63 (9,7%)	Viral	5 (13%)
Fúngica	20 (3.1%)	Fúngica	5 (13%)
Otras	1 (0.2%)	Otras	0 (0%)

*Hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria; ** hemangioendotelioma epiteliode, colangiocarcinoma perihiliar; *** trombosis arteria hepática aguda, rechazo celular crónico

Tabla 2. Causas de retrasplante temprano y tardío

Retrasplante temprano N=21 (53.8%)	Retrasplante tardío N=18 (46.1%)
Trombosis arterial hepática N=13 (33.3%)	Rechazo celular crónico N=7 (17.9%)
Disfunción primaria del injerto N= 6 (15.3%)	Recurrencia enfermedad primaria N=3 (7.6%)
Trombosis portal N=1 (2.5%)	Trombosis arterial N=2 (5.1%)
Rechazo celular agudo N=1 (2.5%)	

Tabla 3. Análisis multivariado de factores de riesgo asociados a retrasplante hepático

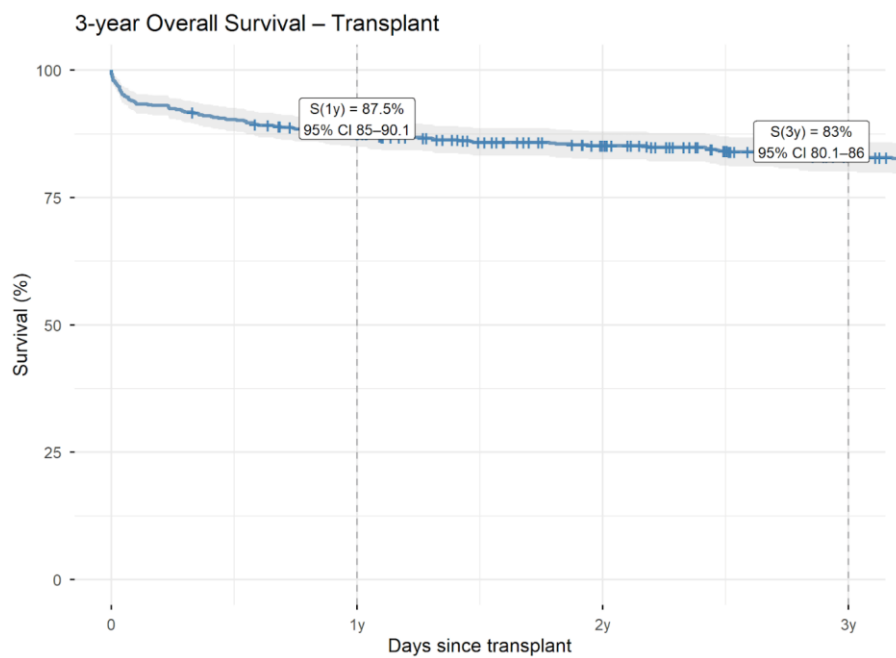
Variable	OR (95% CI)	Valor P
Edad	1.00 (0.97 – 1.03)	0.808
Sexo - Mujer	1.50 (0.68 – 3.46)	0.327
Diabetes	0.88 (0.35 – 2.09)	0.780
Hipertensión arterial	1.34 (0.58 – 2.98)	0.477
Carcinoma hepatocelular	0.07 (0.00 – 0.38)	0.013
CHILD B	0.77 (0.29 – 2.27)	0.619
CHILD C	0.59 (0.19 – 1.98)	0.376
Etiología Alcohol	0.67 (0.13 – 2.66)	0.595
Etiología viral	1.64 (0.57 – 4.40)	0.340
Etiología metabólica	1.72 (0.50 – 5.49)	0.370
Infección fúngica	7.06 (1.95 – 23.23)	0.002

Tabla 4. Puntajes de severidad al momento de admisión al trasplante hepático

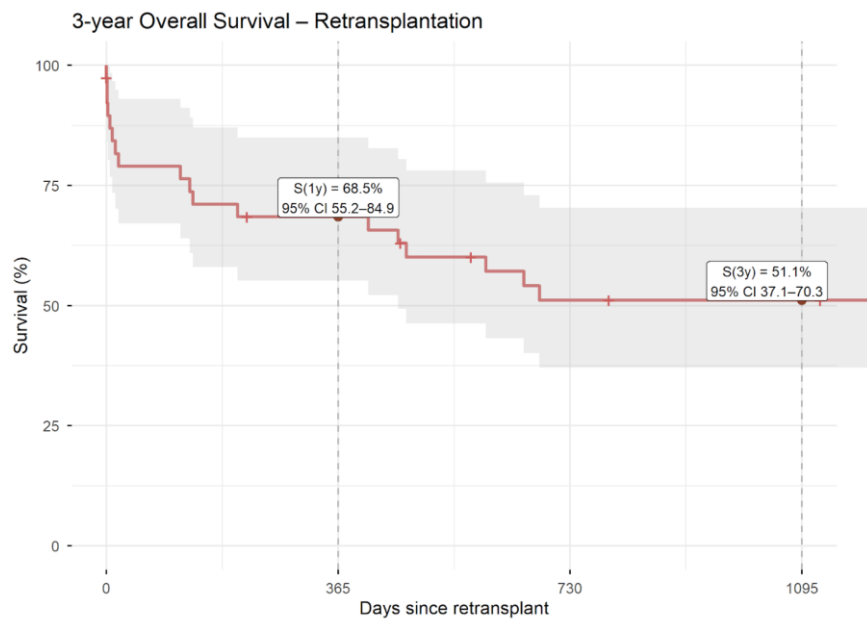
Variable	N=689
CHILD PUGH	
A	127 (19%)
B	298 (43%)
C	261 (38%)
	Puntaje MELD
MELD	15 (15, 21)
MELD Na	22 (17, 29)

Grafica 1. A: Mortalidad primer y tercer año trasplante hepático, B: Mortalidad primer y tercer año retrasplante hepático, C: comparativo trasplante hepático vs retrasplante hepático

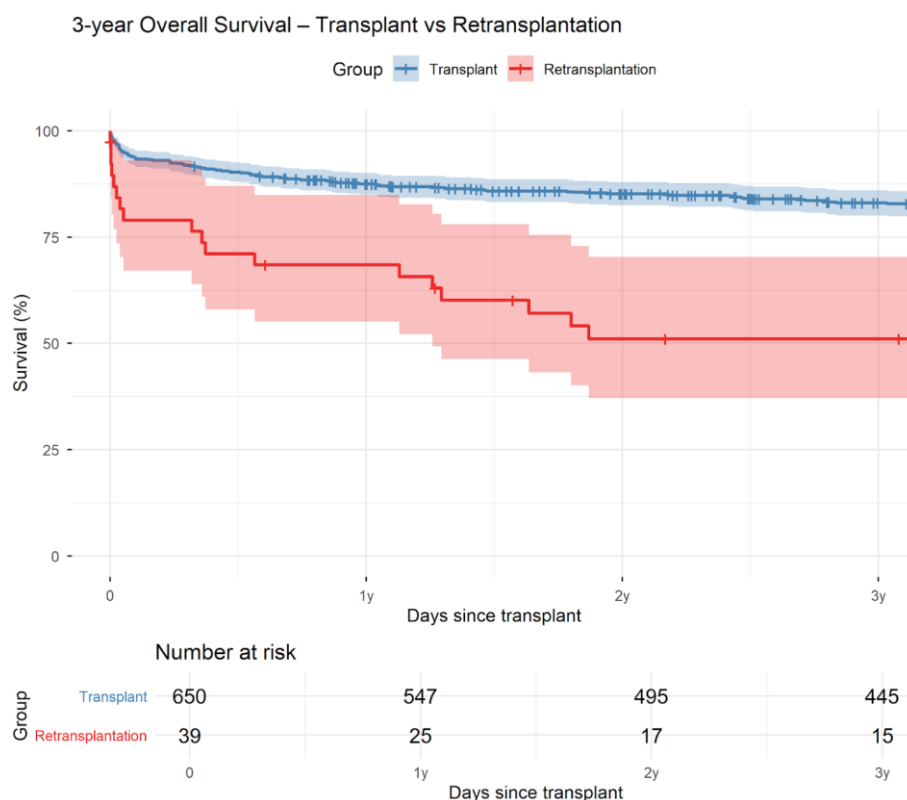
A



B:



C:



9. Discusión

En el presente estudio se muestran los resultados de una serie de trasplante hepático en un centro de referencia en Colombia, 39 trasplantes hepáticos de 689 paciente trasplantado en un tiempo de 18 años. La incidencia de trasplante fue de 5.6%. En series similares a nivel mundial se han estimado tasas de trasplante hepático en valores que oscilan entre 7 y 20% (7). A nivel continental se cuenta con resultado de una cohorte retrospectiva de 23 años en la Argentina con 877 trasplante hepáticos realizados y 49 trasplante hepáticos con una incidencia de 5.6%, (17) otro estudio similar realizado en un centro de experiencia en Brasil se realizaron 866 trasplantes de hígado en 10 años con una incidencia de 4.8% (24), Un estudio de cohorte retrospectiva de 7 años en nuestro país encontró una incidencia de 7.7%. (18) Nuestros resultados están acordes a la tendencia continental sin embargo que la incidencia de trasplante sea baja no es un indicador positivo y puede estar en relación al número bajo

de donantes con los que se cuenta en Latinoamérica comparado con países desarrollados, para el 2019 la tasa nacional de trasplante en Colombia fue de 7 por millón de habitantes, siendo muy inferior a países como Uruguay con 22.8 por millón de habitantes o Argentina y Brasil con 19 y 18 por millón de habitantes respectivamente y mucho más inferior cuando se comparan con países como España 48,6 por millón de habitantes y Estados Unidos 36.8 por millón de habitantes. (28) Este déficit de donantes genera que pacientes que requiera un trasplante hepático no tengan acceso con desenlaces fatales e incidencias bajas de trasplante.

La supervivencia general del trasplante al primer año fue de 68.5% y al tercer año 51.1% estos resultados son similares a los presentados por C. Crivellin et al. En 2011 con supervivencia a 3 años del 67% y 5 año del 50%. (23) Costababer publicó en 2013 la experiencia de su centro con supervivencia al 3 año de 44.7%. (24) y Abdelfattah et al. En 2015 con supervivencia general al 1,3 y 5 año del 68.8%, 51.6% y 38.7% respectivamente. (27) El grupo de Hong y colaboradores con supervivencia general al 1,3 y 5 año del 61%, 54% y 48%. (29). Sin embargo, estos hallazgos de supervivencia difieren de los encontrados por el grupo Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín la supervivencia de pacientes fue del 81% a 1 año y del 76% a 5 años (18) y a los de Bruballa y colaboradores publicados en 2022 con supervivencia al primer año de 85% y al 5 años 70%. (17), Nuestros resultados en supervivencia son inferiores a otras series sin embargo estos hallazgos se debe interpretar de forma cuidadosa, si bien los estudios anteriormente descritos son similares en la etiología e indicaciones de trasplante, el deterioro de la función hepática es mucho mayor de forma consistente con los estudios con mortalidades al 3 años entre 60-40%, nuestro estudio promedio de MELD 22 puntos, Costababer 27 puntos (24) y Hong 30 puntos (29) a diferencia de estudios mencionados con criterios más rigurosos de trasplante y promedio de MELD 16 puntos. (18)

Con respecto a la etiología del trasplante hepático en el mundo son heterogéneas (7) sin embargo nuestros hallazgos son similares a las cohortes latinoamericanas, algunas europeas y asiáticas (17,18,22, 24, 25), nuestros resultados no encontraron una diferencia estadísticamente significativa frente a la mortalidad según la clasificación de trasplante temprano o tardío OR = 0.48; IC95%: 0.13–1.72; $p > 0.05$. los factores asociados a trasplante hepático en nuestro análisis multivariado con hallazgo llamativo la hepatocarcinoma se comportó como factor protector OR: 0.07; IC 95%: 0.00 – 0.38; $p = 0.013$ esto posiblemente relacionado con un

seguimiento mas cercano y un análisis mas detallado de la indicación del trasplante lo que permite mayor seguridad y condiciones mas optimas para el trasplante hepático, no se encontró en la literatura trabajos con hallazgos similares a los nuestros. En el trabajo de Costababer se identificó que pacientes infectados con virus C, requerimiento de e ventilación mecánica invasiva albumina <2.5g/dL se asociados a menor supervivencia. (24) La infección fúngica en nuestro estudio se asoció a mayor tasa de retrasplante hepático OR 7.06; IC 95%: 1.95 – 23.23; $p = 0.002$ y la infección fúngica se presentó en 5 (13%) de los retrasplantados en la literatura analizada no se describe este hallazgo como un factor asociado al retrasplante, pero si a mortalidad por sepsis y disfunción multiorgánica principalmente en las primeras 4 semanas del trasplante y retrasplante hepáticos(7), en una serie de la Universidad de California de los retrasplantados que murieron por sepsis el 50% murieron por una infección fúngica.(30) Estos hallazgos pueden reflejar que la acumulación de inmunosupresión y la etiología del retrasplante son cruciales para la mortalidad en este grupo de pacientes y es imperativo establecer objetivos dinámicos frente a la inmunosupresión ajustándola según evolucione la enfermedad.

En nuestra población el retrasplante impacta de manera significativa la supervivencia al compararlo con el trasplante hepático primario con riesgo de mortalidad 2,38 veces mayor (HR 2.38; IC 95%: 1.48–3.83; $P = 0.0004$). Por lo que tomar la decisión de retrasplante no es fácil y se deben contemplar características del trasplante inicial, riesgo beneficio para el paciente y demás pacientes de la lista de espera cumpliendo con criterios de equidad, así como evaluar la futilidad al tercer año en nuestro medio donde los escasos de órganos aun es un problema se suma importancia.

Este estudio tiene varias limitaciones las inherentes al carácter retrospectivos del estudio, la no diferenciación en la temporalidad del grupo de trasplante teniendo en cuenta que la experiencia y curva de aprendizaje mejora con el tiempo, así como los desenlaces clínicos. (31) El numero de muestra es pequeño para los años evaluados sin embargo son de un centro de alta experiencia y referencia nacional para trasplante hepático. No se realizó identificación de las causas de mortalidad de los Re trasplantados por loque para futuras investigaciones identificar este factor es crucial para mitigar los riesgos de mortalidad en esta población

10.CONCLUSIONES

La supervivencia del retrasplante hepático en la fundación Cardioinfantil del primer y tercer año es de 68,43% y 51,11% las cuales fueron inferior al trasplante hepático primario. La principal causa de retrasplante temprano fue la trombosis de arteria hepática y de retrasplante tardío el rechazo crónico celular, el carcinoma hepatocelular se asociación a una menor tasa de trasplantes y las infecciones fúngicas a una mayor probabilidad de retrasplante hepático.

11. ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO

11.1 Presupuesto

Rubros	Descripción	Total
Recursos técnicos	Análisis estadísticos de datos.	\$ 2'000.000
Traductor	Traducción de texto final a segunda lengua para publicación en revista indexada.	\$ 2'000.000
Otros	Transporte y refrigerio de salidas para recolección de datos	\$ 1'000.000
	Costos asociados publicación	\$ 2'000.000
	Presentación en congreso internacional.	\$ 7'000.000
Total		\$ 14'000.00

11.2 Cronograma

1	Revisión y ajustes del protocolo de investigación a cargo de tutor	18/06/2024	20/06/2024
2	Recolección de la información	20/06/2024	05/07/2024
3	Análisis estadístico de la base de datos	06/07/2024	14/07/2024
4	Revisión y ajuste a cargo del tutor	14/07/2024	21/07/2024
5	Envío del resumen al comité del congreso ALEH vía web	22/07/2024	22/07/2024
6	Realización del póster electrónico para presentación en congreso internacional	01/08/2024	31/08/2024
7	Presentación póster electrónico en congreso internacional ALEH Santiago, Chile 2024	9/09/2024	11/09/2024
8	Publicación manuscrita en revista indexada	Noviembre 2025	marzo 2026

12. REFERENCIAS

1. Lucey MR, Furuya KN, Foley DP. Liver Transplantation. Ingelfinger JR, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2023 Nov 16 [cited 2024 Jun 9];389(20):1888–900. Available from: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra2200923>
2. Li L, Zhang Y, Xiao F, Qu W, Zhang H, Zhu Z. Liver retransplantation: Timing is equally important. Medicine (United States) [Internet]. 2023 Sep 15 [cited 2024 Jun 9];102(37):E35165. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/09150/liver_retransplantation_timing_is_equally.29.aspx
3. Kwong A, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Liver. American Journal of Transplantation. 2020;20:193–299.
4. Moon HH, Kim TS, Song S, Shin M, Chung YJ, Lee S, et al. Early Vs Late Liver Retransplantation: Different Characteristics and Prognostic Factors. Transplant Proc. 2018 Nov 1;50(9):2668–74.
5. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. Transplant International [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Jun 9];31(12):1293–317. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tri.13358>
6. Triguero Cabrera J, Zambudio Carroll N, González Martínez S, Villar Quintana R, Muffak Granero K, Becerra Massare A, et al. Analysis of Indications and Results in Liver Retransplantation: Is Late Retransplantation Worthwhile? Transplant Proc. 2018 Mar 1;50(2):598–600.
7. Zarrinpar A, Hong JC. What is the Prognosis After Retransplantation of the Liver? Adv Surg [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2024 Jun 9];46(1):87–100. Available from: <http://www.advancesurgery.com/article/S0065341112000061/fulltext>
8. Eldeen FZ, Mourad MM, Liossis C, Bramhall SR. Liver retransplant for primary disease recurrence. Vol. 12, Experimental and Clinical Transplantation. Baskent University; 2014. p. 175–83.
9. Instituto Nacional de Salud [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 9]. Crece cifra de donación y trasplantes en Colombia. Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Crece-cifra-de-donaci%C3%B3n-y-trasplantes-en-Colombia.aspx>

10. Grupo Red Donación y Trasplantes, Ministerior de salud y protección social. Informe ejecutivo red nacional de trasplantes [Internet]. Instituto nacional de salud de Colombia. Bogota; 2022 [cited 2024 Jun 9]. Available from: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/Informe-ejecutivo-colombia-2022.pdf>
11. Grupo Red Donación y Trasplantes, Ministerior de salud y protección soscial. Instituto nacional de salud de Colombia . 2023 [cited 2024 Jun 9]. p. 5 Informe ejecutivo red nacional de trasplantes 2023. Available from: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/informe-ejecutivo-colombia-2023-l-semester.pdf>
12. Berumen J, Hemming A. Liver Retransplantation: How Much Is Too Much? Vol. 21, Clinics in Liver Disease. W.B. Saunders; 2017. p. 435–47.
13. Kitchens WH, Yeh H, Markmann JF. Hepatic Retransplant. What Have We Learned? Vol. 18, Clinics in Liver Disease. W.B. Saunders; 2014. p. 731–51.
13. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ, et al. Special Feature Liver Transplantation in the United States, 1999-2008. American Journal of Transplantation [Internet]. 2010 [cited 2024 Jun 10];10(2):1003–19. Available from: <http://ustransplant.org>.
14. Hong JC, Kaldas FM, Kositamongkol P, Petrowsky H, Farmer DG, Markovic D, et al. Predictive index for long-term survival after retransplantation of the liver in adult recipients: Analysis of a 26-year experience in a single center. Ann Surg [Internet]. 2011 Sep [cited 2024 Jun 10];254(3):444–9. Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2011/09000/predictive_index_for_long_term_survival_after.6.aspx
15. Doyle HR, Morelli F, Mcmichael J, Doria C, Aldrighetti L, Starzl TE, et al. HEPATIC RETRANSPLANTATION-AN ANALYSIS OF RISK FACTORS ASSOCIATED WITH OUTCOME 1. 1996
16. Henson JB, Muir AJ. Evaluation of an Abnormal Liver Panel After Liver Transplantation. Vol. 27, Clinics in Liver Disease. W.B. Saunders; 2023. p. 103–15.
17. Bruballa R, Sanchez Thomas D, De Santibañes E, Ciardullo M, Mattera J, Pekolj J, et al. Liver Re-transplantation in Adults: Indications and Outcomes Analysis of a 23-year Experience in a Single Center in Argentina. Int J Organ Transplant Med [Internet]. [cited 2024 Jun 10]; Available from: www.ijotm.com

18. Santos Hepatology O, Santos O, Londoño M, Marín J, Muñoz O, Mena A, et al. An Experience of Liver Transplantation in Latin America: a Medical Center in Colombia. *Colomb Med.* 2015;46(1):8–13.
19. Yi M, Guo-dong W, Xiao-shun H, Jun-liang L. Liver retransplantation: a single-centre experience [Internet]. Vol. 121, *Chinese Medical Journal*. 2008. Available from: <http://journals.lww.com/cmj>
20. Pfitzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, Schumacher G, Neuhaus R, Neuhaus P. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transplantation*. 2007 Feb;13(2):248–57.
21. Liver retransplantation: report of 80 cases and review of literature [Internet]. [cited 2024 Jun 10]. Available from: <http://www.hbpdint.com/EN/Y2006/V5/I2/180>
22. Chen GH, Fu BS, Cai CJ, Lu MQ, Yang Y, Yi SH, et al. A Single-Center Experience of Retransplantation for Liver Transplant Recipients With a Failing Graft. *Transplant Proc.* 2008 Jun 1;40(5):1485–7.
23. Crivellin C, De Martin E, Germani G, Gambato M, Senzolo M, Russo FP, et al. Risk factors in liver retransplantation: A single-center experience. In: *Transplantation Proceedings*. 2011. p. 1110–3.
24. Costabeber AM, Granzotto M, de Medeiros Fleck A, Augusto Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G, et al. Liver retransplantation in adults: A 20-year experience of one center in southern Brazil. *Ann Hepatol.* 2013;12(6):942–51.
25. Torres-Quevedo R, Moya-Herraiz Á, San Juan F, López-Andujar R, Montalva E, Pareja E, et al. Indications for and Results of Liver Retransplantation. *Transplant Proc.* 2009 Apr;41(3):1016–7.
26. Shamsaeefar A, Saleh T, Kazemi K, Nikeghbalian S, Dehghani M, Mansurian M, et al. Retransplant of the liver: 12-year experience of the shiraz organs transplantation center. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2021;19(1):44–9.
27. Abdelfattah MR, Al-Sebayel M, Broering D. An analysis of outcomes of liver retransplant in adults: 12-year's single-center experience. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2015 Jul 23;13:95–9.
28. González MT, Santolaya R, Antunez M, Cabello H, Ortega JI; Zink M, Muñoz D, Perez P et al. Donación Inter- nacional de Órganos. *Rev Panam Salud Publica.* 2022;46:e97. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.97>

29. Hong JC, Kaldas FM, Kositamongkol P, Petrowsky H, Farmer DG, Markovic D, Hiatt JR, Busuttil RW. Predictive index for long-term survival after retransplantation of the liver in adult recipients: analysis of a 26-year experience in a single center. *Ann Surg*. 2011 Sep;254(3):444-8
30. MarkmannJF,Markowitz JS,Yersiz H, et al. Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg* 1997;226(4):408–18.
31. Guerra, J. F., Quezada, J. L., Cancino, A., Arrese, M., Wolff, R., Benítez, C., Pattillo, J. C., Gana, J. C., Concha, M., Cortínez, L., Vera, M., Miranda, P., Rubilar, F., Troncoso, A., Briceño, E., Dib, M., Jarufe, N., & Martínez, J. (2019). Trasplante hepático: evolución, curva de aprendizaje y resultados después de los primeros 300 casos. *Revista Médica de Chile*, 147(8), 955-964.

13. ANEXOS

Anexo 1. Tabla comparativa, desenlaces en retrasplante hepático.

Estudio	Tipo	País	Objetivo	Resultados
Liver Re-transplantation in Adults: Indications and Outcomes Analysis of a 23-year Experience in a Single Center (17)	Cohorte retrospectiva	Argentina	Describir los desenlaces en paciente y en el injerto en pacientes con retrasplante hepático	supervivencia general en el primer año fue de 85% y 70% a los 5 años
Retrasplante hepático: experiencia de 6 años del Hospital Pablo Tobón Uribe (18)	Cohorte retrospectiva	Colombia	Evaluar la incidencia, describir las complicaciones y la sobrevida de los pacientes de retrasplante hepático de un centro en Colombia	Se realizaron 305 trasplantes ortotópicos de hígado en adultos y niños. El retrasplante hepático se realizó en 21 pacientes adultos (7,7%). La principal indicación fue trombosis de la arteria hepática. La supervivencia de pacientes a 1 año fue de 81%, y a 5 años fue 76%.
Liver retransplantation: a single-centre experience (19)	Cohorte retrospectiva	China	analizar las indicaciones de retrasplante hepático	La tasa de supervivencia general de los pacientes a 1 mes, 6 meses y 1 año fue

				del 80,0%, 76,7% y 66,7%, respectivamente.
Trends and Experiences in Liver Retransplantation Over 15 Years (20)	Cohorte retrospectiva	Alemanía	analizar los cambios y los resultados del re-TH durante un período de 15 años	Las indicaciones de trasplante fueron, falla primaria del injerto 27%, recurrencia de la enfermedad 20%, rechazo 16,8%, trombosis arteria hepática, 16%, lesiones biliares isquémicas 12,6%
Liver retransplantation: report of 80 cases and review of literature (21)	Corte transversal	China	Analizar la experiencia clínica del trasplante hepático ortotópico	La causa más común que condujo a la pérdida del injerto hepático y al posterior trasplante fueron las complicaciones biliares en 36 pacientes (45%).
A Single-Center Experience of Retransplantation for Liver Transplant Recipients with a Failing Graft (22)	Cohorte retrospectiva	china	Analizar la experiencia en un único centro de trasplante las indicación y desenlaces del trasplante	La indicación más frecuente de trasplante fue la trombosis de la arteria hepática (31,6%). Casi dos

				tercios de los retransplantes se realizaron dentro de los 6 meses posteriores al trasplante primario.
Risk factors in liver retransplantation: a single-center experience (23)	Cohorte retrospectiva	Italia	Analizar los factores de riesgo que afectan negativamente la supervivencia después de un retransplante hepático en un solo centro	Las indicaciones más frecuentes de Re-TOH fueron: falla primaria del injerto(69,5%; 16/23), recurrencia del VHC (8,6%; 2/23) o trombosis arteria hepática (8,6%; 2/23). El MELD promedio en Re-OLT fue 27,7
Liver retransplantation in adults: a 20-year experience of one center in southern Brazil (24)	Cohorte retrospectiva	Brasil	Evaluar las tasas, indicaciones y supervivencia de los pacientes sometidos a retransplante hepático e identificar los factores asociados a mortalidad	La principal indicación de LReTx fue la trombosis de la arteria hepática (TAH) (31,6%), seguida de la disfunción primaria (18,4%). La principal indicación del LReTx precoz fue la disfunción primaria del injerto (58,3%) y

				la del LReTx tardío la HAT (38,5%).
Indications for and Results of Liver Retransplantation (25)	Cohorte retrospectiva	España	Evaluar la tasa y las indicaciones de retrasplante, morbilidad postoperatoria y supervivencia de pacientes a 1 y 5 años después del retrasplante	Los motivos más frecuentes fueron la trombosis de la arteria hepática (31,6%), la recurrencia de la cirrosis VHC (30,4%) y el fracaso primario del injerto (21,5%). Las supervivencias a 1 y 5 años fueron 83% y 69% entre aquellos sin LReTx versus 71% y 61% entre LReTx temprano, y 64% y 34% entre LReTx tardío
Retransplant of the Liver: 12-Year Experience of the Shiraz Organs Transplantation Center (26)	Cohort retrospectiva	Irán	reportar la experiencia de 12 años de un centro de trasplante en Irán	La principal causa de retrasplante fue la disfunción primaria en 24 pacientes (41,4% de los casos de retrasplante y 0,77% de todos los casos de trasplante de hígado). La segunda causa de

				retrasplante fueron las complicaciones vasculares en 25 pacientes (23 con trombosis de la arteria hepática y 2 con trombosis de la vena porta), lo que representó el 43,1% de los casos de retrasplante y el 0,80% de todos los casos de trasplante de hígado. Además, 5 pacientes (8,6%) tuvieron un retrasplante por rechazo
An analysis of outcomes of liver retransplant in adults: 12-year's single-center experience ⁽²⁷⁾	Cohorte retrospectiva	Arabia Saudita	Evaluar el resultado del retrasplante de hígado en comparación con el trasplante de hígado primario, comparar el resultado del retrasplante de hígado temprano y tardío	La supervivencia media de los pacientes tras el retrasplante de hígado fue de $29,5 \pm 31,9$ meses. La supervivencia de los pacientes a 1, 3 y 5 años fue del 68,8%, 51,6% y 38,7%. La supervivencia media del injerto después del retrasplante de

				hígado fue de $27,9 \pm 32,1$ meses, y la supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años fue del 51,5%, 34,3% y 22,9%.
--	--	--	--	---

Anexo 2. Plan de análisis de variables

	Variables cualitativas	Variables cuantitativas
Análisis descriptivo	Frecuencias absolutas Frecuencias relativas	Medidas de tendencia central Medidas de dispersión
Cálculo de los parámetros	Proporción o porcentajes	Asumimos normalidad: • Promedio • Desviación estándar <u>No</u> asumimos normalidad: • Mediana • Rango intercuartílico
Gráficos descriptivos	Diagrama de barras Diagrama de rectángulos Diagrama de torta	Histograma Polígono de frecuencias