

Supervivencia en Pacientes con Trasplante Hepático realizado en la
Fundación Cardioinfantil entre 2005 y 2013

Survival in Patients with Liver Transplantation performed in the
Fundación Cardioinfantil between 2005 and 2013

Camila Olarte Parra
Médica Cirujana

Lina María Otero Arrázola
Microbióloga

Trabajo de Grado
Presentado como requisito para optar por el Título de
Especialista en Epidemiología

Hector Posso Valencia
Asesor

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
Universidad CES Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Especialización en Epidemiología
Bogotá, Colombia

2015

Autores

1. Camila Olarte Parra
Médica Hospitalaria de Trasplantes
Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología
Estudiante de Epidemiología
Universidad del Rosario – Universidad CES

2. Lina María Otero Arrázola
Microbióloga
Estudiante de Epidemiología
Universidad del Rosario – Universidad CES

3. Gilberto Andrés Mejía Hernández
Cirujano de Trasplantes
Jefe de la Unidad de Trasplantes
Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología

4. Jairo Eduardo Rivera Baquero
Cirujano de Trasplantes
Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología

5. Carlos Andrés Benavides Viveros Cirujano de Trasplantes
Cirujano de Trasplantes
Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología

6. Hector Posso Valencia
Profesor de Epidemiología
Universidad del Rosario

Agradecimientos

En primer lugar, a Carlos Trillos, por su constante retroalimentación que nos permitió concretar esta investigación.

A Hector Posso, quien nos permitió transformar la idea de investigación en un proyecto.

A Marisol Carreño, por su colaboración en la construcción del proyecto.

A Diana Romero, por su ayuda en la ardua tarea de recolección de datos.

A José Moreno, por su asesoría en el análisis estadístico.

Y finalmente a la Fundación Cardioinfantil por permitirnos desarrollar este proyecto.

Tabla de Contenidos

1. Resumen
2. Abstract
3. Introducción
4. Problema
5. Justificación
6. Pregunta de investigación
7. Marco teórico
 - 7.1. Antecedentes históricos
 - 7.2. Historia natural de la enfermedad
 - 7.3. Indicaciones
 - 7.4. Contraindicaciones
 - 7.5. Beneficios
 - 7.6. Estudios de Supervivencia
 - 7.7. Complicaciones del Trasplante
 - 7.7.1. Rechazo del trasplante
 - 7.7.2. Complicaciones biliares
 - 7.7.3. Recaída de la enfermedad
 - 7.7.4. Falla renal crónica
8. Propósito
9. Objetivos
 - 9.1. Objetivo Principal
 - 9.2. Objetivos secundarios
10. Metodología
 - 10.1. Diseño
 - 10.2. Hipótesis
 - 10.3. Cálculo del tamaño de la muestra
 - 10.4. Definiciones
 - 10.5. Población
 - 10.6. Criterios de inclusión y exclusión

- 10.7. Variables
- 10.8. Recolección de información
- 10.9. Plan de análisis
- 11. Consideraciones Éticas
- 12. Análisis de resultados
 - 12.1. Caracterización de donantes y receptores
 - 12.2. Análisis de Kaplan-Meier
 - 12.3. Modelo de Cox
 - 12.3.1. Análisis univariado
 - 12.3.2. Análisis multivariado
- 13. Discusión
- 14. Conclusiones
- 15. Bibliografía
- 16. Anexos

1. Resumen

Introducción: El trasplante hepático es la terapia de elección para los pacientes con enfermedad hepática terminal, logrando mejorar su expectativa y calidad de vida, de acuerdo a estudios realizados en otros países. En la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI-IC) se han realizado 332 trasplantes hepáticos hasta el 2014, pero no se conoce la supervivencia y los factores pronósticos propios de los pacientes intervenidos.

Objetivo Principal: Estimar la supervivencia a 1, 3 y 5 años e identificar los principales factores pronósticos de los pacientes a quienes se les realizó trasplante hepático en el periodo 2005-2013 en la FCI-IC.

Método: Estudio observacional y retrospectivo, basado en revisión de historias clínicas de los pacientes adultos a quienes se les realizó trasplante hepático en el periodo 2005-2013 en la FCI-IC.

Resultados: La supervivencia al año fue de 90.91% (IC95% 86.40-93.98), a los 3 años 83.64% (IC95% 77.89-88.01) y a los 5 años de 79.18% (IC95% 72.54-84.39). Los principales factores pronósticos fueron el antecedente de ascitis (HR 2.449, IC95% 1.252 – 4.792), la edad del donante (HR95% 1.040, IC 1.009 – 1.071) y el receptor (HR 1.037, IC 1.014 – 1.060). Se encontró una mayor supervivencia en los pacientes con cirrosis alcohólica (HR 0.099, IC95% 0.021 – 0.467).

Conclusiones: El estudio mostró una supervivencia mayor a la reportada en estudios realizados en Estados Unidos (67.4-73.0% a los 5 años) y España (73,3% a los 3 años) y similar a la de Chile (80.0% a los 5 años). Cabe resaltar que estos estudios incluyeron series más grandes de pacientes.

Palabras Clave: Trasplante Hepático, Supervivencia, Factores Pronósticos.

2. Abstract

Introduction: Liver transplantation is the therapy of choice for patients with end-stage liver disease because it improves their life expectancy and quality of life, according to studies conducted in other countries. In the Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI-IC), 332 liver transplants have been performed since 2005, but the survival and prognostic factors of the patients undergoing surgery is not known.

Objective: To estimate the survival after 1, 3 and 5 years of the transplantation and to identify the main prognostic factor of patients who underwent liver transplantation between 2005 and 2013 in the FCI-IC.

Method: Observational, retrospective study, based on the review of medical records of adult patients who underwent liver transplantation in the period 2005-2013 in the FCI-IC.

Results: One-year survival was 90.91% (95% CI 86.40-93.98), at 3 years 83.64% (95% CI 77.89-88.01) and 5 years of 79.18% (95% CI 72.54-84.39). The main prognostic factors were a history of ascites (HR 2.449, 95% CI 1252-4792), donor age (HR 1.040, 95% CI 1009-1071) and recipient age (HR 1.037, 95% CI 1014-1060). Increased survival was found in patients with alcoholic cirrhosis (HR 0.099, 95% CI 0021-0467).

Conclusions: The study showed a greater survival than that reported in studies conducted in the United States (67.4-73.0% at 5 years), Spain (73.3% at 3 years) and Chile (80.0% survival 5 years). It should be noted that these studies included larger patient series.

Keywords: Liver Transplantation, Survival, Prognostic Factors.

3. Introducción

El trasplante surge como una oportunidad para las personas con patologías avanzadas que se benefician de un cambio de órgano que supla las funciones de los órganos enfermos mejorando la expectativa y calidad de vida de los pacientes afectados. En la actualidad se realizan trasplantes de diferentes órganos y tejidos incluyendo hígado, riñón, páncreas, intestino, corazón, pulmón y combinados.

Colombia cuenta con 7 centros de trasplante hepático, a saber Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI-IC), Centros Especializados de San Vicente Fundación, Fundación Cardiovascular de Colombia, Fundación Santa Fe de Bogotá, Fundación Valle de Lili, Hospital Pablo Tobón Uribe y Hospital Universitario San Vicente de Paul.

En la FCI-IC, se han realizado 332 trasplantes hepáticos desde el inicio del programa en el 2005 hasta el 2014. Sin embargo no se conoce la supervivencia y los factores pronósticos propios de los pacientes intervenidos.

4. Problema

En Colombia se cuenta con pocas estadísticas y estudios propios en las diferentes áreas de la medicina, por lo que la orientación para abordar las diversas patologías que presentan los pacientes en nuestro medio, se hace basada en estudios y experiencias de otros lugares. El problema recae en que la población y el ambiente en el que se desarrollan estos estudios no son siempre equiparables con nuestras condiciones.

Las publicaciones en el país sobre el trasplante hepático y análisis de supervivencia son escasas. Dentro de los pocos estudios en Colombia, encontramos el de Castaño, quien en su estudio de 2012 en el Hospital de Pablo Tobón de Medellín

reporta una probabilidad de supervivencia de 74.5% a los 40 meses después del trasplante (1). García en 2013, realiza un estudio en el mismo hospital y estima una tasa de supervivencia a 5 años de 81,6% (2), lo cual es superior a pesar de contar con un mayor periodo de seguimiento, lo cual parece contradictorio. En la misma institución, Osorio en 2013, encuentra supervivencia al año y a los 5 años de 80 y 70%, respectivamente (3). Cabe resaltar que el enfoque principal de estos estudios es describir las complicaciones postrasplante y no hacer un análisis de supervivencia.

En los anteriores estudios mencionan la ausencia de reportes nacionales, que los lleva a comparar sus resultados con estudios de otros países.

5. Justificación

En el mundo se realizan alrededor de 21.000 trasplantes hepáticos anuales, según datos del registro mundial de trasplantes, realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) de España (4).

La Red de Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos, comprende las entidades relacionadas con los procesos de donación y trasplante en el país, dependencia del Instituto Nacional de Salud. De acuerdo a su reporte para el año 2013 (5), se trasplantaron en Colombia 961 órganos de los cuales el segundo órgano más trasplantado fue el hígado con el 18.1%, con una tasa de trasplante hepático de 4.1 por millón de habitantes, cifra por debajo de los países que se referencian más adelante. La mediana de edad de los pacientes trasplantados fue de 54 años. De los 191 receptores de hígado, el 49.2% fueron mujeres y el 50.7% hombres. De los trasplantes hepáticos realizados en 2013, el 29.8% estuvo a cargo de la Fundación Clínica Valle de Lili, en Cali, seguido de un 18.3% en la FCI-IC, en Bogotá. El 53% de los pacientes fueron O positivo.

En la sesión anual de la Comisión de Hígado, realizada en agosto de 2012, los grupos de trasplante hepático del país determinaron que los indicadores de supervivencia del receptor postrasplante se realizarían de acuerdo al análisis de Kaplan-Meier con una periodicidad de 6 meses, 1, 3, 5 y 10 años, dado que no se contaba con datos previos (6).

6. Pregunta de investigación

¿Cuál es la supervivencia de los pacientes a quienes se les realizó trasplante hepático en la FCI-IC en el periodo 2005-2013 y cuáles son sus principales factores pronósticos?

7. Marco teórico

7.1. Antecedentes históricos

Desde principios del siglo XX, se hicieron los primeros intentos de trasplante de órganos en humanos, con riñones procedentes de animales. Posteriormente, se intentó con riñones de donantes humanos vivos y cadavéricos para luego ensayar con otros órganos como hígado y corazón. En 1967, se logró el primer trasplante hepático exitoso en Denver, Colorado, Estados Unidos.

En Colombia se inició con trasplante de córnea en la década de los cuarentas y en 1979 se realizó el primer trasplante hepático en la Clínica San Vicente de Paul en Medellín.

7.2. Historia natural de la enfermedad

Para entender la importancia del trasplante hepático, se debe revisar el curso de la enfermedad hepática y las complicaciones que derivan de ella, volviéndola una entidad potencialmente mortal y haciendo necesario el trasplante para su manejo.

La cirrosis es la etapa final de cualquier enfermedad crónica del hígado; su historia natural se caracteriza por una fase asintomática, llamada cirrosis compensada, seguida de una fase rápidamente progresiva, marcada por el desarrollo de complicaciones como hipertensión portal y/o disfunción hepática, llamada cirrosis descompensada. En la fase compensada, la presión portal puede ser normal o por debajo del umbral para el desarrollo de varices o ascitis. A medida que la enfermedad progresa, la presión incrementa y la función hepática disminuye, resultando en el desarrollo de ascitis, sangrado gastrointestinal, encefalopatía e ictericia. El desarrollo de cualquiera de estas complicaciones marca la transición de la fase compensada a la descompensada. El progreso puede ser acelerado por el desarrollo de complicaciones como sangrado, disfunción renal, ascitis refractaria, síndrome hepatopulmonar y peritonitis bacteriana espontánea. El desarrollo de carcinoma hepatocelular (HCC) puede acelerar el curso de la enfermedad en cualquier etapa.

Teniendo en cuenta que la ascitis es el signo que con más frecuencia aparece, es usualmente considerado el signo que marca la cirrosis descompensada. La transición de la fase compensada a la descompensada ocurre en una tasa de aproximadamente 5-7% por año (7). La supervivencia de pacientes con cirrosis compensada es mayor de 12 años, mientras que en pacientes en fase descompensada es de aproximadamente 2 años (7).

D'Amico y colaboradores (7) en su revisión sistemática, combinaron los datos de dos estudios de historia natural con 1649 pacientes, identificando 4 etapas o estados clínicos de la cirrosis, cada uno con características clínicas distintivas y

pronóstico diferente bien marcado. Cada etapa se identifica por la presencia o ausencia de complicaciones de la cirrosis:

- ❖ Etapa 1: se caracteriza por la ausencia de varices o ascitis. Mientras los pacientes permanecen en esta etapa, la tasa de mortalidad es del 1% por año.
- ❖ Etapa 2: se caracteriza por la presencia de varices esofágicas sin ascitis o sangrados. Mientras los pacientes permanecen en esta etapa la tasa de mortalidad es de 3.4% por año. Los pacientes evolucionan a la siguiente etapa con el desarrollo de ascitis (6.6% por año) o con la aparición de sangrado después o al tiempo que desarrollan ascitis (tasa 4% por año).
- ❖ Etapa 3: se caracteriza por ascitis con o sin varices esofágicas en pacientes que nunca han sangrado. La mortalidad en esta etapa es de 20% por año, Los pacientes pasan a la siguiente etapa cuando presentan sangrado (7.6% por año).
- ❖ Etapa 4: se caracteriza por sangrado variceal con o sin ascitis, en esta etapa la tasa de mortalidad de un año es de 57%.

Para los casos de pacientes con falla hepática aguda, el curso de la enfermedad es distinto. Originalmente denominada como falla hepática fulminante, fue definida en 1970 por Trey y Davidson como: "aparición de encefalopatía como consecuencia de un daño hepático severo en las primeras 8 semanas que siguen a la presentación de los síntomas clínicos, en un enfermo con un hígado previamente sano y con un carácter potencialmente reversible". Las causas más frecuentes son: virus, drogas y toxinas (toxicidad directa o reacción de hipersensibilidad), trastornos vasculares (sistémicos o locales), enfermedades metabólicas (como enfermedad de Wilson, Síndrome de Reye o hígado graso agudo del embarazo) y hepatitis autoinmunes.

La falla hepática aguda es mucho menos común en países desarrollados que en países en desarrollo, donde las infecciones virales son las principales causantes,

mientras que en países desarrollados la causa más común es la lesión hepática inducida por fármacos (8).

7.3. Indicaciones

Los candidatos a trasplante son aquellos pacientes que sufren de enfermedades crónicas avanzadas del hígado con sus respectivas complicaciones, enfermedades agudas severas del hígado (falla hepática fulminante) y otras como tumores (casos especiales), enfermedades metabólicas, congénitas y trauma hepático (9).

7.4. Contraindicaciones

Las contraindicaciones varían dependiendo del centro de trasplante pero generalmente se clasifican en absolutas y relativas (10). Las contraindicaciones absolutas incluyen: enfermedad maligna extrahepática, malignidad hepática avanzada, abuso de sustancias psicoactivas, consumo activo de licor, daño cerebral irreversible, sepsis extrahepática no controlada y comorbilidad severa (pulmonar-cardíaca). Las complicaciones relativas comprenden: trombosis venosa portal, sepsis biliar o intrahepática, enfermedad psiquiátrica, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y obesidad (índice de masa corporal > 40) (9).

7.5. Beneficios

El solo tratamiento médico a pacientes con enfermedad hepática terminal no ha dado buenos resultados. El trasplante hepático produce una mejoría significativa en la supervivencia de estos pacientes por lo cual es la terapia de elección para quienes cumplen con los criterios. Gracias a los avances en inmunobiología y en las técnicas quirúrgicas, se convierte en la única posibilidad terapéutica que garantiza la vida de este tipo de pacientes (11).

El trasplante representa no solo la recuperación del estado de salud, sino también el mejoramiento de la calidad de vida. Un estudio de la Universidad Javeriana en pacientes con trasplante de hígado señala la mejoría de la calidad de vida postrasplante, en términos de lograr independencia física y reintegro al trabajo, resultados compatibles con estudios de otros países (12).

7.6. Estudios de Supervivencia

La Red Unida de Donación de Órganos “UNOS”, por su siglas en inglés, es la encargada de documentar todos los trasplantes que se realizan en Estados Unidos. Basados en el registro de la UNOS, diferentes autores han realizado estudios para estimar la supervivencia de los pacientes con trasplante hepático y para identificar los principales factores pronósticos empleando el método de Kaplan-Meier y el de Cox.

Roberts y colaboradores (13) realizaron un estudio en mayores de 16 años quienes tuvieron su primer trasplante hepático entre 1990 y 1996, encontrando que la supervivencia al año fue del 83.0%, a los 5 años del 70.2% y a los 8 años del 61.9%, siendo mayor en mujeres y en menores de 60 años. Las principales variables pronósticas identificadas fueron el estado del paciente al momento del trasplante, la causa del trasplante y el puntaje MELD al momento del trasplante. De acuerdo al estado del paciente, la supervivencia a 1 año de los pacientes que se encontraban en la casa fue de 87%, de los hospitalizados de 81% y de los que estaban en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) fue de 79%. Teniendo en cuenta la causa del trasplante, la supervivencia a los 5 años fue menor del 40% para los pacientes con cáncer y mayor del 80% para los pacientes con cirrosis biliar primaria. Además encontraron que el antecedente de encefalopatía y la necesidad de soporte ventilatorio al momento del trasplante, afectaban la supervivencia de manera negativa. Los autores resaltan que dependiendo de la causa del trasplante, algunas variables tienen mayor impacto en la supervivencia que otras.

Por su parte Futagawa y colaboradores (14), en su estudio compararon la supervivencia entre el periodo 1992-1996 y el periodo 1997-2002. El estudio también se basó en el registro de la UNOS e incluyó a pacientes mayores de 16 años con el primer trasplante hepático. Para el periodo 1992-1996, la supervivencia fue de 81% al año y 67.4% a los 5 años comparado con el periodo 1997-2002, en el cual la supervivencia fue de 83.5% al año y 67.5% a los 5 años. La diferencia fue significativa solo para el primer año ($p < 0.001$). Los autores explican que no hay cambios significativos de la supervivencia a 5 años entre los periodos, en parte por el aumento de pacientes trasplantados por virus C que paso de 18.0% en 1992 a 31.9% en 2002. En este estudio la mayor supervivencia también fue en pacientes con cirrosis biliar primaria que fue de 77.4% a los 5 años; en cambio la menor fue para los pacientes con cirrosis por Virus C que fue de 63.5%. En el estudio, el porcentaje de recaída de cirrosis a los 5 años en pacientes con virus C fue del 30%.

Watt y colaboradores (15) centraron su estudio en los pacientes con virus C trasplantados entre enero de 1996 y Junio de 2002 con base en los datos de la UNOS, encontrando una supervivencia global de 86%, 79% y 73% al año, 3 años y 5 años, respectivamente.

En otros países se han encontrado resultados similares. Garrido y colaboradores (4) en su artículo presenta estadísticas de los trasplantes en España, país donde se realizan el 11% de los trasplantes hepáticos del mundo, es decir 24.1 trasplantes por millón de habitantes. Para el 2005, la supervivencia al año fue de 81.3%, a los 3 años de 73.3%, a los 10 años de 56.7% y a los 15 años de 50.3%. Para este mismo año, la sobrevida del injerto fue de 75.6% al año, 67.1% a los 3 años, 50.2% a los 10 años, 44.1% a los 15 años y 30% a los 20 años. Las principales indicaciones de trasplante en este país son: cirrosis no biliar (59%), tumores (21%), retrasplante (5%) y colestasis crónica (5%).

De la misma forma Hepp y colaboradores (16) presentan datos de supervivencia en Chile, donde mueren 4.000 personas al año por enfermedades hepáticas lo que

corresponde al 5% del total de muertes. En ese país, se realizan 5 trasplantes hepáticos por millón de habitantes y las principales causas son cirrosis por Virus C, cirrosis alcohólica y falla hepática fulminante. La supervivencia alcanza el 90% al año y el 80% a los 5 años. Los principales factores pronósticos identificados fueron la evolución perioperatoria, la causa del trasplante y el estado al momento del trasplante. Además reportan que el costo promedio de un trasplante hepático es de 32000 dólares.

7.7. Complicaciones del Trasplante

7.7.1. Rechazo del trasplante

Cuando se da incompatibilidad entre el donante y el receptor, ocurre una respuesta inmunológica que provoca el rechazo celular del injerto. Esta es una complicación importante para los pacientes con trasplante hepático ya que entre el 30 y 70% de estos presentan rechazo dentro de los primeros 7 a 10 días después del trasplante (17). Se pueden presentar diferentes tipos de rechazo: agudo leve, agudo moderado, agudo severo y crónico (18). Entre el 28 y 35% de los pacientes con rechazo crónico requieren retrasplante, mientras que los rechazos agudos en raras ocasiones lo requieren. El rechazo celular agudo es el más frecuente. Las alteraciones bioquímicas, los hallazgos clínicos y la confirmación histológica permiten determinar este tipo de complicaciones (18).

En un estudio realizado en el Hospital Pablo Tobón (3) reportan una incidencia de 13,7% de rechazo celular durante el primer año posterior al procedimiento, con un promedio de 30 días para la resolución bioquímica del rechazo. Además, indican que solo uno de los pacientes del estudio requirió retrasplante. Estas cifras fueron menores a las reportadas por otros países; los investigadores explican que la mayoría de rechazos fueron agudos, y en estos no es común la necesidad de retrasplante.

7.7.2. Complicaciones biliares

Las complicaciones más frecuentes del trasplante son las complicaciones biliares (19) y es importante vigilarlas, ya que estas pueden causar disfunción del injerto o incluso la muerte. Las complicaciones biliares se clasifican como: estenosis anastomóticas, para las lesiones únicas, cortas localizadas en el sitio de la anastomosis; estenosis no anastomóticas, para aquellas lesiones múltiples de predominio biliar o difusas intrahepáticas; fugas biliares, al tratarse de salida de bilis fuera de la vía biliar (sea o no en el sitio de la anastomosis); y otras complicaciones, tales como litiasis, barro biliar, biliomas y disfunción del esfínter de Oddi. Se dividen en complicaciones tempranas aquellas que ocurren en los primeros 30 días y tardías al sobrepasar este periodo (2). Hay reportes que informan una incidencia del 17,3% (provenientes de donantes cadavéricos) y 28,7% (donantes vivos) (20). En el artículo previamente mencionado de Muñoz y colaboradores (2) del 2013 en el Hospital Pablo Tobón Uribe, se estimó una incidencia de 9,8% a los 24 meses postrasplante (todos donantes cadavéricos).

7.7.3. Recaída de la enfermedad

En la mayoría de las indicaciones de trasplante, la enfermedad primaria puede reaparecer, sobre todo en los casos de hepatitis virales, particularmente la Hepatitis C (VHC) debido a la falta de fármacos adecuados para prevenir de forma eficiente la recurrencia (21). La recurrencia de la enfermedad de base es una de las principales causas de retrasplante, particularmente en los casos de VHC.

Landaverde y colaboradores (21) en su estudio de retrasplante hepático en 2004, reportaron no encontrar diferencias significativas entre la supervivencia de los pacientes retrasplantados por recurrencia de la enfermedad primaria frente a los retrasplantados por otras causas.

7.7.4. Falla renal crónica

Esta es una complicación muy común en pacientes que han recibido trasplante hepático. Dentro de los factores que contribuyen al desarrollo de esta complicación están: la función renal previa al trasplante, la exposición a drogas inmunosupresoras (como inhibidores de calcineurina), comorbilidades y lesión renal aguda durante el perioperatorio (22).

Pinto y colaboradores (22) en su estudio retrospectivo hecho en la Fundación Santafé 2004-2008 encontraron una incidencia de falla renal crónica del 34.2% en pacientes con seis meses postrasplante hepático. Estos resultados se relacionan con los encontrados por O’Riordan y colaboradores (23) quienes en su estudio realizado en Irlanda, encontraron que la supervivencia disminuye en los pacientes que presentan deterioro de la función renal en los primeros seis meses postrasplante.

8. Propósito

Llevar a cabo estudios con datos propios, no solo permite hacer comparaciones con la supervivencia de pacientes en condiciones similares que han sido manejados en otros centros locales, nacionales e internacionales, sino que además permite identificar los principales factores pronósticos que influyen en la mortalidad de nuestros pacientes. De esta manera se pueden direccionar los planes de mejora en la calidad de la atención de los pacientes y hacer seguimiento más estricto a aquellos pacientes que presenten mayores factores de riesgo.

9. Objetivos

9.1. Objetivo Principal

Estimar la supervivencia a 1, 3 y 5 años e identificar los principales factores pronósticos de los pacientes a quienes se les realizó trasplante hepático en el periodo 2005-2013 en la FCI-IC.

9.2. Objetivos Secundarios

9.2.1. Caracterizar demográficamente a los donantes y receptores de trasplante hepático en el periodo de estudio.

9.2.2. Identificar las principales causas de morbilidad y mortalidad.

9.2.3. Evaluar la relación entre las variables de estudio y la supervivencia, y en caso de encontrar relación, establecer la fuerza de asociación.

9.2.4. Estimar la supervivencia del injerto hepático.

9.2.5. Estimar el periodo libre de rechazo.

9.2.6. Estimar el periodo libre de complicaciones biliares.

9.2.7. Estimar la frecuencia de recaída de la enfermedad.

9.2.8. Estimar el periodo libre de enfermedad renal.

10. Metodología

10.1. Diseño

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, en un único centro, que se desarrollará a partir de la información consignada en las historias clínicas de los pacientes y en la base de datos de la Unidad de Trasplantes. El diseño permite hacer las estimaciones de la supervivencia en los periodos previamente definidos y con el seguimiento periódico realizado a los pacientes se pueden detectar las principales causas de morbimortalidad de estos pacientes.

10.2. Hipótesis

Con el estudio, se planteó identificar los principales factores pronósticos de esta población. La hipótesis nula parte de no encontrar ninguna asociación entre la supervivencia y los variables de estudio y la hipótesis alterna indica que se encuentra asociación, sin importar la magnitud de esta.

10.2.1. Hipótesis nula: Los cocientes de riesgo o “hazard ratios” (HR) para las diferentes variables de estudio serán de 1.

10.2.2. Hipótesis alterna: Los cocientes de riesgo o “hazard ratios” (HR) para las diferentes variables de estudio serán diferentes a 1.

10.3. Cálculo del tamaño de la muestra

Para calcular el tamaño de la muestra, se utilizó Stata Versión 13.0. Con un alfa de 0.05, una probabilidad de observar el evento del 29.8% en 5 años, de acuerdo al estudio previamente mencionado de Roberts y colaboradores (13), con un poder de estudio de 80% y ajustando por pérdidas del 5%, el tamaño de la muestra es de 231 pacientes. Cabe resaltar que las pérdidas de seguimiento son bajas, ya por un lado

los convenios con las aseguradoras de los pacientes contemplan la continuidad del seguimiento de los pacientes. Por otro lado, como solo hay 7 centros de trasplante hepático en el país, se reducen las posibilidades de traslado de los pacientes para seguimiento en instituciones diferentes.

10.4. Definiciones

10.4.1. Evento: fallecimiento por cualquier causa, ya que se recomienda utilizar un “end-point” que no esté sujeto a problemas de clasificación por lo que es preferible calcular la supervivencia para mortalidad por cualquier causa que por una causa específica (24).

10.4.2. Censura: Todas aquellas observaciones incompletas, por pérdida del seguimiento del paciente o pacientes que al finalizar el seguimiento no presentaron el evento.

10.4.3. Trasplante hepático: cirugía en la que se reemplaza un hígado enfermo por uno sano, cuando esta es la única posibilidad terapéutica que garantiza la vida de pacientes con enfermedades hepáticas graves y progresivamente mortales.

10.4.4. Donante: es la persona que proporciona el hígado que va a ser trasplantado. El donante puede ser cadavérico o vivo. Un donante cadavérico es uno que haya muerto recientemente y que no tenga compromiso hepático. Un donante vivo es una persona sana, generalmente relacionada al receptor, a quien se le reseca parte del hígado, ya que este puede regenerarse por sí solo.

10.4.5. Modelo para la Enfermedad Hepática terminal, “MELD”, por sus siglas en inglés (Model for End Stage Liver Disease): Es un modelo matemático basado en valores de pruebas rutinarias de laboratorio, a saber bilirrubina, relación normalizada internacional (INR) y creatinina, utilizado para estimar la

sobrevida de pacientes con enfermedad hepática. Los puntajes van de 6 a 40, donde a mayor puntaje, peor pronóstico.

10.4.6. Child-Pugh: Esta escala es utilizada para estimar el grado de disfunción hepática en pacientes con hepatopatía crónica. Evalúa el pronóstico de aquellos sometidos a cirugía con base en las pruebas de albumina, bilirrubina e INR y el grado de ascitis y encefalopatía. Las primeras 3 variables son resultados de laboratorio y las últimas 2 variables se gradúan de acuerdo al criterio médico para dar una clasificación A, B o C. El Child-Pugh A indica menor grado de disfunción hepática comparado con Child-Pugh C que indica mayor disfunción hepática.

10.4.7. Isquemia fría: Tiempo transcurrido entre la perfusión del órgano del donante y el desclampaje arterial en el receptor. En este periodo se perfunde el órgano con la solución de preservación a temperatura de 4°C. En los trasplantes de hígado, es recomendable que el tiempo de isquemia fría no supere las 8 horas.

10.4.8. Injerto funcional: cuando el órgano trasplantado es capaz de suplir el rol del órgano que reemplaza. En casos de recaída de la enfermedad, rechazo crónico, alteraciones vasculares, entre otros, el injerto puede deteriorarse y el paciente requerir un retrasplante. En términos prácticos, el injerto permanece funcional mientras el paciente esté vivo y no haya sido retrasplantedo, como se ha descrito en los estudios mencionados previamente.

10.4.9. Rechazo: respuesta inmune generada por el receptor frente al injerto que puede ser asintomática, evidenciada por alteración del perfil hepático y que se puede confirmar por el patrón histológico. A partir de la patología, los rechazos se pueden clasificar como leves, moderados o severos. Generalmente los pacientes con rechazo moderado o severo requieren manejo, en muchos

casos con el paciente hospitalizado, por lo cual se incluyen solo a los pacientes con rechazo moderado o severo.

10.4.10. Complicación biliar: alteración de la vía biliar, incluyendo estenosis anastomótica, no anastomótica y fugas biliares, que se refleja en cambios bioquímicos y que requieren manejo endoscópico o quirúrgico.

10.4.11. Recaída de la enfermedad: cuando se producen cambios histológicos en el injerto, por actividad de la enfermedad de base, así no sean compatibles con fase cirrótica. Ocurre cuando la cirrosis fue causada por hepatitis virales, autoinmunes, cirrosis biliar primaria, entre otros.

10.4.12. Falla renal crónica: alteración de la función renal, entendida como tasa de filtración glomerular (TFG) menor a 60 ml/kg/1.73m² persistente por más de 3 meses (25).

10.5. Población

Los pacientes que por su condición de base requirieron trasplante hepático y que por su ubicación geográfica y convenio de seguridad social accedieron a los servicios de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología en el periodo comprendido entre 2005 y 2013.

10.6. Criterios de inclusión

Se incluyeron a todos los pacientes adultos (mayores de 18 años) que recibieron trasplante hepático en el periodo comprendido entre 2005 y 2013, y cuyo procedimiento se realizó en las instalaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Cabe resaltar que la edad de corte fue 18 años y no 16 años, como en los estudios mencionados, porque en la FCI-IC los menores de 18

años tienen un equipo médico tratante distinto a los mayores de 18 años, por considerarse pacientes pediátricos.

10.7. Criterios de exclusión

En el estudio no se incluyeron pacientes que recibieron trasplante combinado hígado-riñón ni los pacientes que hubieran tenido un trasplante previo realizado en otra institución.

10.8. Variables

Variable	Nombre	Escala	Unidad de medición
Relacionadas con el receptor			
Sexo del receptor	sexoreceptor	Nominal	0: Masculino 1: Femenino
Edad del receptor al momento del trasplante	edadreceptor	Discreta	Años cumplidos
Grupo de sangre del receptor	sangrereceptor	Nominal	1: O 2: A 0: B o AB
Indicación trasplante	indicacion	Nominal	1: Cirrosis alcohólica 2: Cirrosis autoinmune 3: Cirrosis biliar primaria 4: Cirrosis criptogénica 5: Cirrosis por Hepatitis Virales 0: Otra
Procedencia del paciente	procedencia	Nominal	0: Ambulatorio 1: Hospitalizado

Tiempo en lista de espera	lista	Continua	Tiempo en meses desde el ingreso a lista hasta el trasplante
Puntaje en escala Child-Pugh al momento del trasplante	child	Ordinal	1: Clasificación A 2: Clasificación B 3: Clasificación C
Puntaje en escala Meld al momento del trasplante	meld	Discreta	Puntaje de 6 a 40
Año del trasplante	añostrasplante	Nominal	0: 2005-2007 1: 2008-2010 2: 2011-2013
Antecedente de Encefalopatía	encefalopatía	Nominal	0: No 1: Sí
Antecedente de Hemorragia de vías digestivas	hvda	Nominal	0: No 1: Sí
Antecedente de Ascitis	ascitis	Nominal	0: No 1: Sí
Antecedente de Síndrome hepatorenal	hepatorrenal	Nominal	0: No 1: Sí
Antecedente de Síndrome hepatopulmonar	hepatopulmonar	Nominal	0: No 1: Sí
Antecedente de peritonitis	peritonitis	Nominal	0: No 1: Sí
Antecedente de tumor	tumor	Nominal	0: No 1: Sí

Antecedente de Diabetes mellitus	diabetes	Nominal	0: No 1: Sí
Antecedente de Hipertensión arterial	hta	Nominal	0: No 1: Sí
Antecedente de tabaquismo	tabaquismo	Nominal	0: No 1: Sí
Relacionadas con el donante			
Sexo	sexodonante	Nominal	1: Femenino 0: Masculino
Edad del donante al momento del trasplante	edaddonante	Discreta	Años cumplidos
Tipo de sangre del donante	sangredonante	Nominal	1: O 2: A 0: B o AB
Causa de muerte (de acuerdo a clasificación de la Red de Trasplantes)	causamuerte	Nominal	1: Accidente cerebrovascular/Choque 2: Trauma craneoencefálico 0: Otras
Tiempo de isquemia fría	isquemia	Continua	Tiempo en minutos
Relacionadas al procedimiento			
Uso de inducción	induccin	Nominal	0: No 1: Sí
Solución de preservación	preservacion	Nominal	1: Custodiol 2: Wisconsin

utilizada en el rescate			
Tiempo de hospitalización posterior al trasplante	hospitalizacion	Continua	Tiempo en días
Terapia inmunosupresora al momento del egreso	inmunosupresion	Nominal	0: Esquema sin Tacrolimus 1: Esquema con tacrolimus
Cambios en la terapia inmunosupresora durante el primer año del trasplante	inmunosupresion	Discreta	Número de cambios realizados
Requeridas para el análisis de supervivencia			
Tiempo de supervivencia del paciente	tiempopaciente	Continua	Meses transcurridos desde la fecha del trasplante hasta la fecha de muerte. Si el paciente continúa vivo, se calcula hasta la fecha de la última consulta o del egreso hospitalario, la fecha más reciente.
Estado del paciente	estadopaciente	Nominal	0: Vivo (censura) 1: Muerto
Tiempo de supervivencia del injerto	tiempoinjerto	Razón	Meses transcurridos desde la fecha del trasplante hasta el retrasplante. Si no tuvo retrasplante, es el mismo tiempo de supervivencia del paciente.
Estado del injerto	estadoinjerto	Nominal	0: Funcional (paciente vivo sin recibir retrasplante)

			1: No funcional (paciente muere o es llevado a retrasplante)
Tiempo del injerto sin rechazo	tiemporechazo	Razón	Meses transcurridos desde la fecha del trasplante hasta la fecha de toma de la primera biopsia compatible con rechazo moderado o severo. Si no tuvo rechazo, es el mismo tiempo de supervivencia del paciente.
Presencia de rechazo	rechazo	Nominal	0: Ausencia de rechazo moderado o severo 1: Rechazo moderado o severo confirmado por biopsia
Tiempo libre de complicación biliar	tiempobiliar	Razón	Meses transcurridos desde la fecha del trasplante hasta la fecha del manejo endoscópico o quirúrgico de la alteración biliar. Si no tuvo complicación biliar, es el mismo tiempo de supervivencia del paciente.
Complicación biliar	biliar	Nominal	0: Ausencia de complicación biliar 1: Complicación biliar que requirió manejo endoscópico o quirúrgico
Tiempo de recaída de la enfermedad	tiemporecaida	Razón	Meses transcurridos desde la fecha del trasplante hasta la fecha de toma de la primera biopsia compatible con recaída de enfermedad primaria. Si no tuvo recaída, es el mismo tiempo de supervivencia del paciente.
Recaída de la enfermedad	recaida	Nominal	0: Ausencia de recaída de la enfermedad primaria confirmada por biopsia

			1: Biopsia compatible con recaída de la enfermedad primaria
Tiempo libre de enfermedad renal	tiemporenal	Razón	Meses transcurridos desde la fecha del trasplante hasta la fecha en la que el paciente complete 3 meses con TFG < 60 ml/min/1.73m ² calculado por MDRD4. Si no tuvo enfermedad renal, es el mismo tiempo de supervivencia del paciente.
Presencia de enfermedad renal	renal	Nominal	0: Ausencia de enfermedad renal 1: TFG < 60 ml/min/1.73m ² calculado por MDRD4 por más de 3 meses

10.9. Recolección de información

Para el estudio se revisaron las historias clínicas de cada uno de los pacientes en busca de la información correspondiente a las variables especificadas. Para ello se analizó la información consignada en la historia clínica en físico, la historia clínica electrónica en el sistema de la FCI-IC “Saga”, los laboratorios y resultados de patología registrados en el sistema “Athenea” y las descripciones quirúrgicas, resúmenes de historia y resultados de patología consignados en el sistema “Procurement”, que actualmente se encuentra en desuso, pero que contiene información relevante de los pacientes trasplantados hasta el 2012.

Se tomó como guía la base de datos de trasplantes que cuenta con una hoja de cálculo en Excel por cada paciente trasplantado desde el inicio del programa y una base general que reúne en una sola matriz las variables que dentro del servicio de consideran relevantes.

La base de datos de trasplantes fue creada en el 2008, con el fin de facilitar el estudio y seguimiento de los pacientes candidatos a trasplantes, que se

presentaban en Junta de Trasplantes, con el fin de definir la necesidad de incluirlos en lista de espera. El diseño fue realizado por los integrantes del grupo de trasplantes y ha tenido revisiones y actualizaciones de acuerdo a las necesidades del servicio. La última modificación se realizó en el 2013. Cabe resaltar que para el diseño de la base se utilizaron los Criterios de Opelz et al. para la realización de la Base Mundial de Receptor de Trasplante de Órganos Sólidos¹.

Dentro del servicio se estableció que el seguimiento a los pacientes trasplantados se realiza mensualmente, durante el primer año postrasplante, cada 2 meses, durante el segundo año postrasplante, y cada 3 meses, a partir del tercer año postrasplante, a menos que la condición del paciente requiera un seguimiento más frecuente, a discreción del médico tratante, que puede ser el cirujano de trasplantes o el hepatólogo.

Las enfermeras coordinadoras de trasplantes se encargan de actualizar la información consignada en la base de datos con los estudios realizados durante la evaluación pretrasplante y ellas son quienes la alimentan, con los controles periódicos que se hacen posterior al procedimiento, para incluir datos relacionados con el seguimiento, incluyendo laboratorios, reportes de imágenes y complicaciones que presenten los pacientes.

10.10. Plan de análisis

En primer lugar, se realizó la caracterización de los donantes y receptores en cuanto a sexo, edad, grupo sanguíneo y antecedentes. Para las variables categóricas, se presentaron frecuencias relativas y absolutas. Dentro de las variables categóricas, se agruparon el grupo sanguíneo B y AB en una sola categoría por presentar pocas observaciones, al igual que las indicaciones menos frecuentes de trasplante para facilitar el análisis estadístico.

¹ Se puede consultar la base mundial en URL: <http://www.ctstransplant.org/>

Para las variables cuantitativas, se hizo prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnoff. Como ninguna variable sigue una distribución normal ($p < 0.05$), se presentaron medianas y rangos intercuartílicos. Se reportaron la cantidad de observaciones faltantes por cada variable así como también se indicó cuantos pacientes tenían datos incompletos (26).

En segundo lugar, se realizó un análisis de Kaplan-Meier, utilizando el tiempo de seguimiento de los pacientes con el fin de calcular la supervivencia a 1, 3 y 5 años de este grupo de pacientes y sus respectivos intervalos de confianza. Se presentó la mediana de tiempo de seguimiento de todos los pacientes (24).

Con el mismo método, se procedió a estimar la supervivencia del injerto, el periodo libre de rechazo, el periodo libre de recaída de la enfermedad primaria, el periodo libre de complicaciones biliares y el periodo libre de enfermedad renal para los mismos intervalos de tiempo.

En tercer lugar, se realizó un análisis bivariado para evaluar la relación de cada una de las variables de interés con respecto a la supervivencia. Se calcularon los cocientes de riesgo o "*hazard ratios*" (HR) con sus respectivos intervalos de confianza para las diferentes variables de estudio por medio de la Regresión de Cox. Para seleccionar las variables que fueron incluidas en el modelo multivariado el punto de corte fue un valor de $p < 0.1$. El número de variables seleccionadas no superó la raíz cuadrada del total de los eventos observados, es decir 6 (27).

Una vez seleccionadas las variables significativas, se ajustó el modelo multivariado explicativo utilizando el método "backwards" o "hacia atrás", el cual parte de un modelo que incluye todas las variables seleccionadas para ir eliminando paso a paso las menos relevantes, dadas por un valor de p mayor y buscando el modelo más eficiente (27). Al finalizar el modelo se comprobó el supuesto de proporcionalidad con los residuos de Schoenfeld.

Para el estudio se utilizó la regresión de Cox que por tratarse de un modelo que no es paramétrico tiene la ventaja que no asume que los tiempos de supervivencia tengan una distribución específica lo que facilita su aplicación (28). Además, los estudios previos realizados en otros países utilizaron métodos similares para facilitar la comparación de resultados (28). Se empleó el método “backwards” o de “eliminación hacia atrás” ya que representa la mejor alternativa porque permite evaluar el modelo completo con todas las covariables para dar errores estándar y valores de p más precisos (26).

11. Consideraciones Éticas

En Colombia la Resolución 008430 de 1993, establece las normas para la investigación en salud. De acuerdo a lo estipulado en el artículo 11, el presente estudio corresponde a una investigación sin riesgo, ya que no se realizó ninguna intervención sobre los sujetos de estudio y por el contrario se hizo un estudio retrospectivo basado en las historias clínicas y en la información obtenida de la base de datos de la Unidad de Trasplantes.

Como se manejó información médica confidencial, los investigadores se comprometieron a mantener el secreto profesional de los pacientes involucrados. Para el desarrollo de la investigación, el protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Fundación Cardioinfantil (Ver Anexos). Al completar el estudio, los resultados se darán a conocer en la institución y una vez se cuente con el aval, serán publicados.

12. Análisis de resultados

12.1. Caracterización de donantes y receptores

En la tabla 1 y 3, se resumen las principales características de los receptores. La edad mediana de los pacientes fue 53 años, con un tiempo mediano de seguimiento de 43 meses. En este grupo predominan los pacientes de sexo femenino, grupo sanguíneo O, quienes fueron llevados a trasplante por cirrosis por Hepatitis Virales o alcohólica, que no se encontraban hospitalizados al momento del trasplante y que no requirieron inducción. Entre las complicaciones más frecuentes de la enfermedad de base, se encuentran la ascitis y la encefalopatía. Menos del 30% de los pacientes tenían antecedente de diabetes, hipertensión arterial y/o tabaquismo.

Tabla 1. Características de los receptores

Variable	Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)	Datos faltantes, n (%)
Sexo			0
Femenino	129	54.66	
Masculino	107	45.4	
Grupo de sangre			0
O	139	58.90	
A	72	30.51	
B o AB	25	10.59	
Indicación del trasplante			0
Cirrosis alcohólica	46	19.49	
Cirrosis autoinmune	36	15.25	
Cirrosis biliar primaria	32	13.56	
Cirrosis criptogénica	28	11.86	
Cirrosis por Hepatitis Virales	48	20.34	
Otra	46	19.49	

Procedencia			0
No hospitalizado	207	87.71	
Hospitalizado	29	12.29	
Antecedentes			
Diabetes	44	18.64	0
Hipertensión	25	10.59	0
Tabaquismo	69	29.24	0
Complicaciones pretrasplante			
Ascitis	128	54.24	0
Encefalopatía	109	46.19	0
HVDA	77	32.63	0
Tumor	44	18.64	0
Peritonitis	13	5.51	0
Síndrome hepatorenal	6	2.54	0
Síndrome hepatopulmonar	4	1.69	0
Uso de Inducción	19	8.05	0
Inmunosupresión al egreso			0
Tacrolimus	118	50.00	
Otro	118	50.00	

Como se puede apreciar en las Tablas 2 y 3, los donantes eran principalmente hombres, con edad mediana de 30 años, del grupo O que habían fallecido por trauma craneoencefálico. El hígado rescatado fue preservado con custodiol en la mayor parte de los casos.

Tabla 2. Características de los donantes

Variable	Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)	Datos faltantes, n (%)
Sexo			1, 0.42
Femenino	59	25.00	

Masculino	176	74.58	
Grupo de sangre			1, 0.42
O	147	62.29	
A	66	28.00	
B o AB	22	9.32	
Causa de muerte			2, 0.85
TCE	149	63.14	
ACV	69	29.24	
Otras	16	6.78	
Solución de preservación			1, 0.42
Custodiol	232	98.31	
Wisconsin	3	1.28	

Tabla 3. Descripción de variables cuantitativas

Variables	Mediana	Rango intercuartílico
Edad del receptor, años	53	16.3
Tiempo en lista de espera, meses	2.7	5.2
Meld al momento del trasplante	15	9.0
Edad del donante, años	30	23.5
Tiempo de isquemia fría, min	450	180.0
Tiempo de hospitalización, días	14	10.0
Tiempo de seguimiento, meses	43.2	45.1
Cambios en la inmunosupresión durante el primer año	0	1

En la Tabla 4 se presenta la distribución de pacientes por año de trasplante. Hasta el 2009, cada año se trasplantaron más pacientes y posteriormente disminuyeron los casos para mantenerse entre 27 y 34 trasplantes por año.

Tabla 4. Distribución de pacientes por año de trasplante

Año de trasplante	Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)	Frecuencia acumulada (%)
2005	1	0.42	0.42
2006	9	3.81	4.24
2007	22	9.32	13.56
2008	38	16.10	29.66
2009	43	18.22	47.88
2010	30	12.71	60.59
2011	32	13.56	74.15
2012	34	14.41	88.56
2013	27	11.44	100.00

12.2. Análisis de Kaplan-Meier

La supervivencia en los pacientes estudiados al año, 3 años y 5 años del trasplante fue de 90.9%, 83.6% y 79.2%, respectivamente. La causa de muerte más frecuente fue la sepsis (19, 46.3%), seguida de cáncer (7, 17.1%), falla hepática crónica (6, 14.6%), disfunción primaria del injerto (4, 9.8%), enfermedades cardiovasculares (3, 7.3%) y accidente cerebrovascular (2, 4.9%). Cabe resaltar que de los pacientes con falla hepática crónica, 2 pacientes presentaron recaída de Virus C y 2 falta de adherencia al tratamiento.

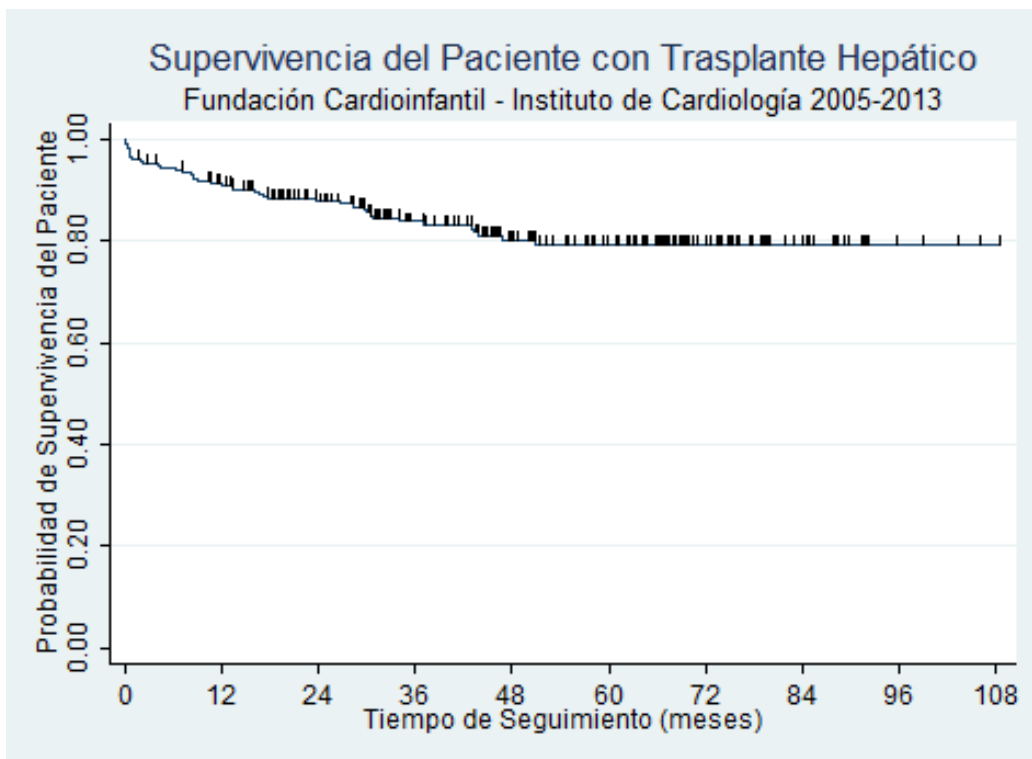


Tabla 5. Supervivencia del paciente

Tiempo, meses	Probabilidad de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza 95%
12	0.9091	0.0189	0.8640 – 0.9398
24	0.8759	0.0220	0.8253 – 0.9127
36	0.8364	0.0256	0.7789 – 0.8801
48	0.8008	0.0290	0.7365 – 0.8510
60	0.7918	0.0301	0.7254 – 0.8439

La supervivencia del injerto, en los pacientes estudiados, al año, 3 años y 5 años del trasplante fue de 87.5%, 80.2% y 74.8%, respectivamente.

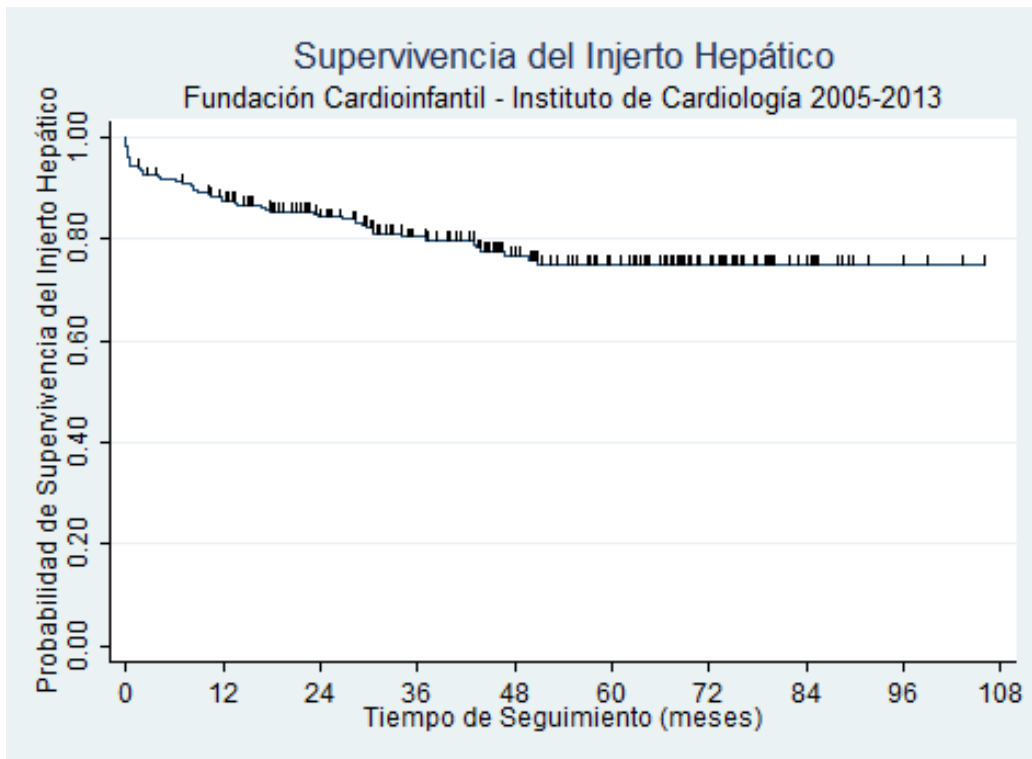


Tabla 6. Supervivencia del injerto

Tiempo, meses	Probabilidad de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza 95%
12	0.8745	0.0218	0.8244 – 0.9110
24	0.8413	0.0243	0.7867 – 0.8829
36	0.8016	0.0274	0.7413 – 0.8493
48	0.7660	0.0305	0.6997 – 0.8196
60	0.7479	0.0323	0.6778 – 0.8049

El periodo libre de rechazo, en los pacientes estudiados, al año, 3 años y 5 años del trasplante fue de 81.9%, 71.7% y 64.5%, respectivamente. De los pacientes estudiados, 29 presentaron rechazo moderado, 31 rechazo severo y 4 con biopsia con resultados indeterminados.

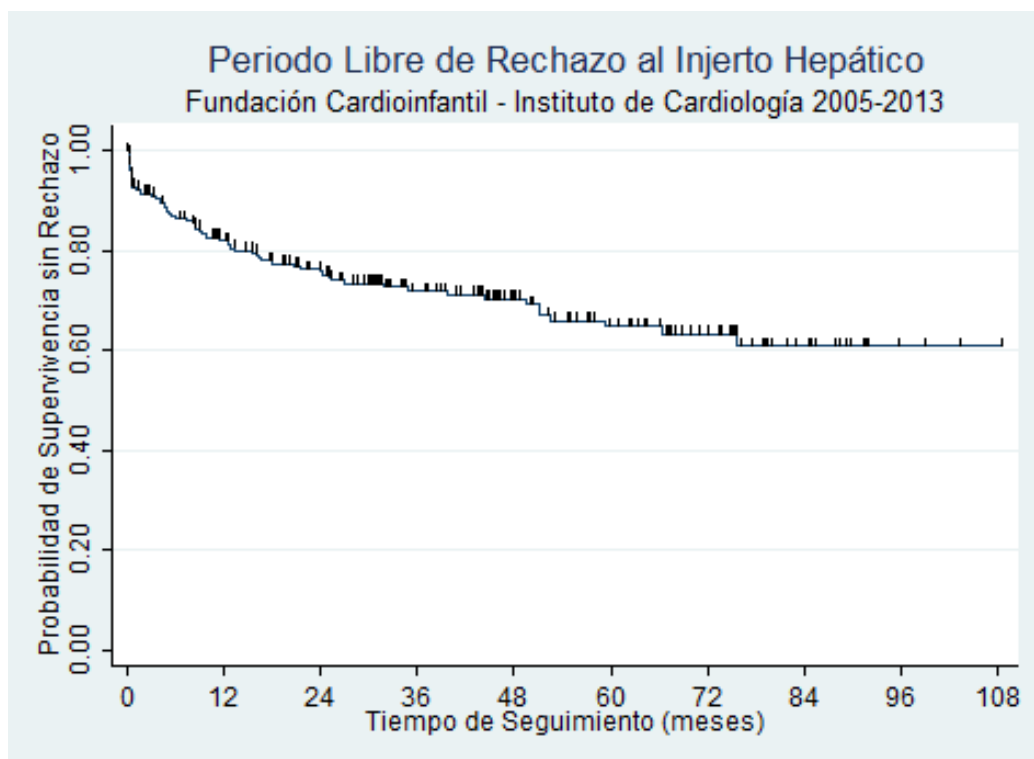


Tabla 7. Periodo libre de rechazo

Tiempo, meses	Probabilidad de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza 95%
12	0.8194	0.0258	0.7621 – 0.8641
24	0.7562	0.0296	0.6923 – 0.8087
36	0.7174	0.0320	0.6490 – 0.7748
48	0.7003	0.0335	0.6291 – 0.7605
60	0.6452	0.0389	0.5634 – 0.7155

El periodo libre de complicaciones biliares, en los pacientes estudiados, al año, 3 años y 5 años fue de 87.9%, 82.8% y 82.0, respectivamente. La principal complicación presentada fue estenosis biliar (10.6%), seguida de fístula (2.5%) y coledocolitiasis (2%) que fueron manejadas por vía endoscópica. Menos del 2% de los pacientes fueron llevados a reconstrucción biliar al detectar la complicación.

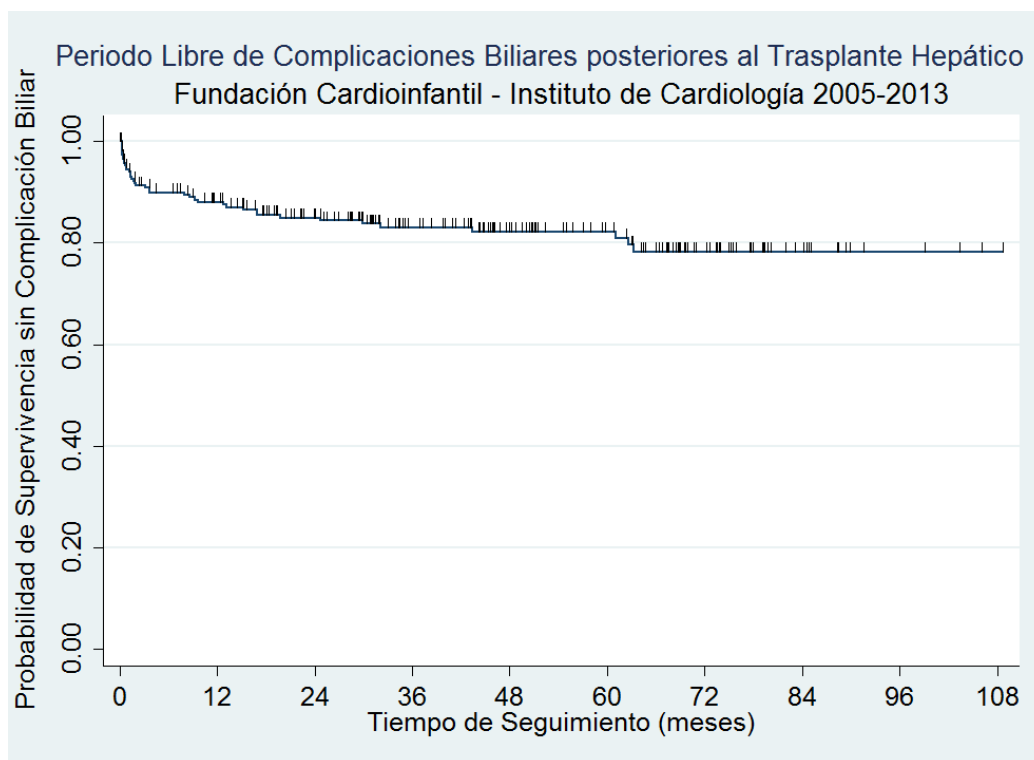


Tabla 8. Periodo libre de complicaciones biliares

Tiempo, meses	Probabilidad de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza 95%
12	0.8787	0.0219	0.8280 – 0.9151
24	0.8475	0.0245	0.7920 – 0.8892
36	0.8283	0.0264	0.7692 – 0.8735
48	0.8199	0.0274	0.7586 – 0.8669
60	0.8199	0.0274	0.7586 – 0.8669

El periodo libre de Recaída de la Enfermedad Primaria, en los pacientes estudiados, al año, 3 años y 5 años fue de 88.8%, 80.3% y 71.5% respectivamente. La mitad de los pacientes que tuvieron recaída, tenían antecedente de cirrosis por Virus C, seguidos por aquellos pacientes con cirrosis biliar primaria (22,9%) y cirrosis autoinmune (12,5%).

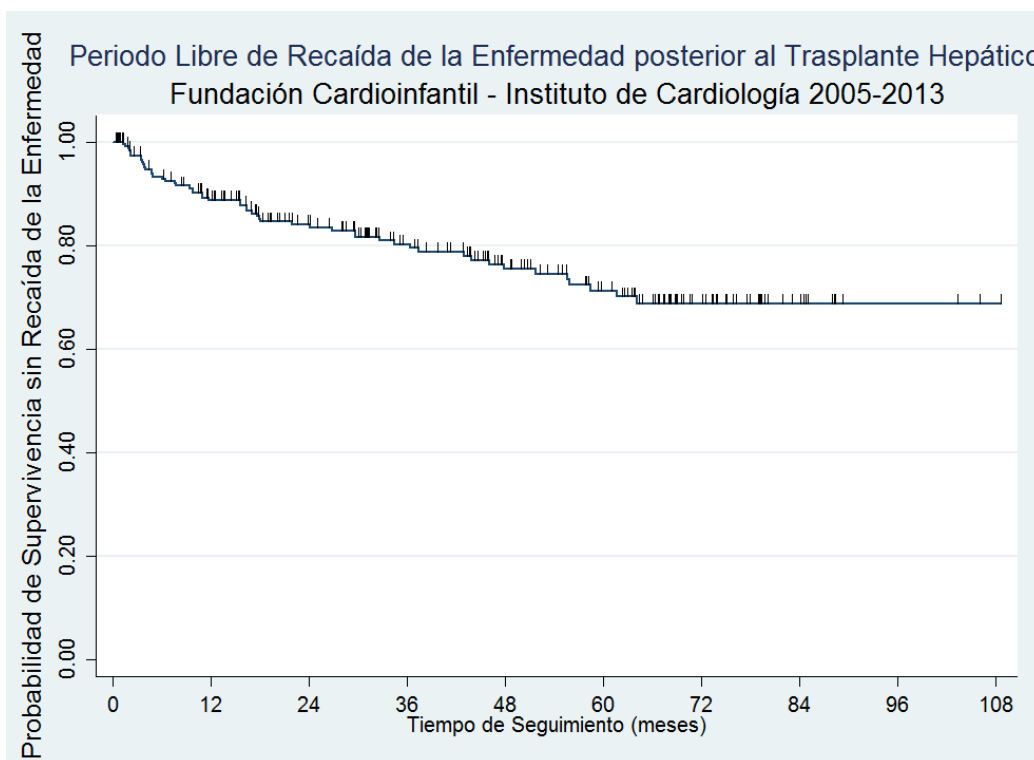


Tabla 9. Periodo libre de Recaída de la Enfermedad Primaria

Tiempo, meses	Probabilidad de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza 95%
12	0.8881	0.0211	0.8390 – 0.9230
24	0.8413	0.0251	0.7847 – 0.8841
36	0.8030	0.0284	0.7401 – 0.8522
48	0.7553	0.0327	0.6840 – 0.8127
60	0.7153	0.0366	0.6364 – 0.7801

De los pacientes evaluados, el 10% desarrolló falla renal en el postrasplante. El periodo libre de enfermedad renal al año fue de 95.4%, a los 3 años de 90.8% y a los 5 años 87.1%. Teniendo como referencia la creatinina más reciente de cada paciente, la tasa de filtración glomerular promedio fue de 74 ml/min.

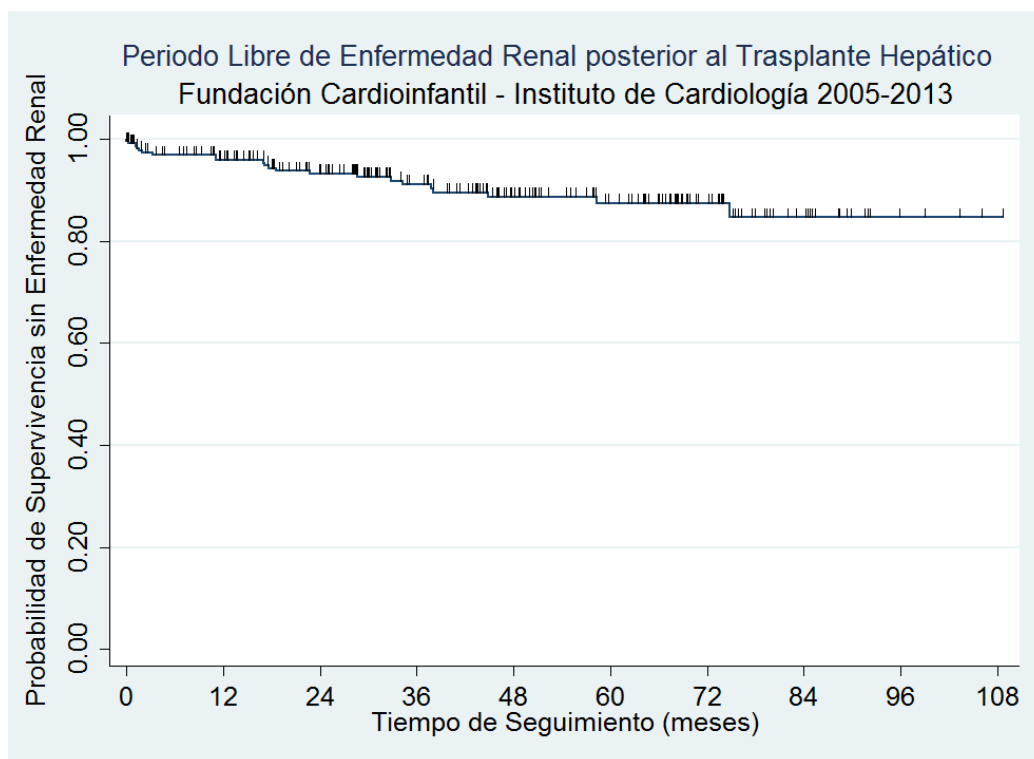


Tabla 10. Periodo libre de Enfermedad Renal

Tiempo, meses	Probabilidad de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza 95%
12	0.9544	0.0141	0.9170 – 0.9752
24	0.9279	0.0180	0.8830 – 0.9560
36	0.9082	0.0209	0.8574 – 0.9415
48	0.8825	0.0250	0.8228 – 0.9230
60	0.8714	0.0271	0.8071 – 0.9153

12.3. Modelo de Cox

12.3.1. Análisis univariado

La Tabla 11 muestra el resultado del análisis univariado por Cox con cada uno de las covariables de estudio. Se incluyen los hazard ratio con sus respectivos intervalos de confianza. Como se había establecido previamente, las variables significativas ($p < 0.1$) fueron seleccionadas para el análisis multivariado.

Tabla 11. Análisis univariado

Variable	HR	Error estándar	IC 95%	P	Modelo
Características del Receptor					
Edad	1.032	0.015	1.003 – 1.062	0.031	Sí
Sexo (referencia: masculino)	1.512	0.498	0.793 – 2.883	0.210	No
Grupo de sangre (referencia: B o AB)					No
O	2.743	2.008	0.653 – 11.516	0.168	
A	2.205	1.670	0.489 – 9.953	0.304	
Indicación (Referencia: Otra)					Sí
Cirrosis alcohólica	0.199	0.154	0.436 – 0.907	0.037	
Cirrosis autoinmune	0.862	0.425	0.328 – 2.265	0.763	
Cirrosis biliar primaria	0.376	0.248	0.103 – 1.367	0.137	
Cirrosis criptogénica	0.959	0.495	0.349 – 2.640	0.936	
Cirrosis por Hepatitis Virales	1.195	0.517	0.539 – 2.802	0.625	
Hospitalizado al momento del trasplante	1.850	0.729	0.854 – 4.005	0.119	No

Tiempo en lista de espera	0.941	0.034	0.876 – 1.010	0.094	Sí
Meld al momento del trasplante	0.980	0.024	0.934 – 1.027	0.397	No
Periodo de trasplante (referencia: 2005-2007)					No
2008-2010	0.761	0.312	0.340 – 1.702	0.506	
2011-2013	0.553	0.268	0.215 – 1.423	0.220	
Antecedentes del Receptor					
Encefalopatía	1.294	0.404	0.701 – 2.387	0.410	No
HVDA	1.267	0.406	0.676 – 2.374	0.461	No
Ascitis	1.853	0.611	0.970 – 3.538	0.062	Sí
Síndrome hepatorenal	4.49 x 10 ⁻¹⁵	7.42 x 10 ⁻⁸	---	1.000	No
Síndrome hepatopulmonar	3.374	3.458	0.453 – 25.154	0.235	No
Peritonitis	1.763	1.062	0.541 – 5.743	0.347	No
Tumor	2.214	0.745	1.144 – 4.282	0.018	Sí
Diabetes	0.878	0.364	0.389 – 1.980	0.753	No
HTA	0.651	0.390	0.201 – 2.109	0.474	No
Tabaquismo	1.301	0.429	0.681 – 2.483	0.426	No
Características del Donante					
Edad	1.037	0.012	1.014 – 1.060	0.001	Sí
Sexo (referencia: masculino)	1.347	0.465	0.685 – 2.649	0.388	No
Grupo de sangre (referencia: B o AB)					No
O	2.743	2.008	0.653 – 11.516	0.168	
A	2.205	1.696	0.489 – 9.953	0.304	
Causa de muerte (referencia: Otra)					No
ACV	1.727	1.300	0.395 – 7.552	0.468	
TCE	1.144	0.843	0.269 – 4.852	0.856	
Tiempo de isquemia	1.000	0.001	0.998 – 1.003	0.880	No

Solución de preservación (referencia: Custodiol)	4.160	4.248	0.562 – 30.782	0.163	No
Uso de inducción	1.510	0.796	0.537 – 4.245	0.435	No
Días de hospitalización	1.014	0.011	0.993 – 1.036	0.188	No
Inmunosupresión al egreso (referencia: Otro)	0.968	0.304	0.523 – 1.793	0.918	No
Cambios en esquema inmunosupresor en el primer año	1.211	0.335	0.705 – 2.082	0.489	No

12.3.2. Análisis multivariado

Al desarrollar el modelo de Cox, con las covariables seleccionadas, se encontró que la edad del receptor y el donante, la indicación del trasplante, en particular la cirrosis alcohólica como buen pronóstico, y el antecedente de ascitis, seguían siendo factores pronósticos. Luego de montar el modelo, se comprobó el supuesto de proporcionalidad con los Residuos de Schoenfeld ($p=0.3564$).

Tabla 12. Modelo de Cox

Variable	HR crudo	HR ajustado	Error estándar	IC 95%	P
Edad del receptor	1.032	1.040	0.016	1.009 – 1.071	0.010
Indicación (Referencia: Otra)					
Cirrosis alcohólica	0.199	0.099	0.078	0.021 – 0.467	0.003
Cirrosis autoinmune	0.862	0.715	0.357	0.268 – 1.904	0.502
Cirrosis biliar primaria	0.376	0.283	0.189	0.076 – 1.050	0.059
Cirrosis criptogénica	0.959	0.409	0.232	0.135 – 1.246	0.116
Cirrosis por Hepatitis Virales	1.195	0.788	0.340	0.338 – 1.834	0.580

Ascitis	1.853	2.449	0.839	1.252 – 4.792	0.009
Edad del donante	1.037	1.037	0.118	1.014 – 1.060	0.001

13. Discusión

Al realizar la Regresión de Cox, se identificaron que las principales variables pronósticas fueron la edad del receptor y el donante, el tiempo en lista de espera y los antecedentes de cirrosis alcohólica, ascitis o tumor. Al ajustar por las demás covariables, la edad del receptor y el donante y los antecedentes de cirrosis alcohólica y ascitis, continuaron siendo significativas.

Llama la atención que factores pronósticos previamente documentados, como el estado al momento del trasplante, el Meld al momento del trasplante y el antecedente de encefalopatía, no hayan sido significativas. Sin embargo, por el bajo número de casos observados (pacientes fallecidos), que disminuye el poder del estudio, lo anterior puede obedecer a un error tipo II.

Dentro de las causas de morbilidad postrasplante estudiadas, la que se presenta con mayor frecuencia es el rechazo, particularmente en el primer año postrasplante, seguido de la Recaida de la Enfermedad Primaria y finalmente las Complicaciones Biliares. La principal complicación biliar presentada fue la estenosis biliar, como se había descrito en series similares.

Las estimaciones de supervivencia de los pacientes estudiados se encuentran por encima de los calculados por otros autores en otros países, como lo documenta la Tabla 13. Cabe resaltar que las series de pacientes estudiados en otros países son más grandes que esta serie de pacientes y con tiempos de seguimiento más prolongados.

Tabla 13. Comparación de Estudios de Supervivencia realizados en otros países con el actual estudio

Estudio	Supervivencia del Paciente (%)		
	1 año	3 años	5 años
Roberts et al. (13)	83.0	--	70.2
Futagawaa et al. (14)	81.0	--	67.4
Kimberly et al. (15)	86.0	79.0	73
Garrido et al. (4)	81.3	73.3	--
Hepp et al. (16)	90.0	--	80.0
Actual	90.9	83.6	79.2

En el estudio no fue incluido el Child al momento del trasplante, como se había propuesto inicialmente, dado que se identificó que al momento del ingreso del paciente para trasplante, no se solicita albúmina de rutina, la cual es requerida para el cálculo de esta escala. La raza tampoco fue una variable estudiada ya que tampoco se reporta en los formatos diseñados por la Red de Trasplantes para el registro de los donantes.

14. Conclusiones

El trasplante hepático es una oportunidad terapéutica para pacientes con patologías hepáticas terminales, que ven afectada su calidad de vida por las complicaciones derivadas de su enfermedad, incluyendo encefalopatía, ascitis y tumores. La supervivencia de los pacientes que son llevados a trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil es alta, comparado con las obtenidas en estudios similares en otros países, lo cual da un parte de tranquilidad a los pacientes que deciden someterse a dicha intervención. Hay que tener en cuenta que del seguimiento periódico para la continua educación del paciente y la temprana identificación de complicaciones, depende en buena medida el éxito del trasplante.

Con el fin de direccionar planes de mejora se debe prestar especial atención a los pacientes con ascitis, por tratarse de una variable pronóstica significativa. Adicionalmente se deben tener en cuenta los antecedentes de cirrosis por virus C, cirrosis biliar primaria y cirrosis autoinmune, ya que se asocia a una importante tasa de recaída. Igualmente, se debe detectar el desarrollo de las principales complicaciones biliares, que se presentan principalmente en los 3 primeros años postraplante. Teniendo estas observaciones en cuenta, se puede ajustar el manejo a las necesidades de los pacientes con el fin de incrementar la supervivencia y mejorar las condiciones de los mismos.

Para estudios futuros, se puede establecer la incidencia de otros desenlaces relevantes para el contexto de los pacientes de trasplante, como lo son el desarrollo de infecciones oportunistas, por tratarse de pacientes inmunosuprimidos, y otras complicaciones como vasculares, disfunción primaria del injerto y rechazo crónico, ya que pueden ser las indicaciones de un retrasplante. Además se puede proponer un análisis multivariado para estos y otros desenlaces de estudio, como los aquí estudiados, incluyendo el rechazo y el periodo libre de enfermedad. Asimismo, se pueden proponer estudios multicéntricos.

Los datos de supervivencia hallados en el presente estudio pueden ser de gran utilidad para otras instituciones regionales que quieran realizar el análisis similares ya que les permite comparar con un valor de referencia obtenido en condiciones equiparables y más aterrizadas que cuando se tienen que utilizar referencias de otros países, en ausencia de datos propios

15. Bibliografía

1. Castaño Llano R, Vélez Ruiz MH, Restrepo Gutiérrez JC, Hoyos Duque SI, Guzmán Luna CE, Mena Hurtado Á, et al. Manejo endoscópico de las complicaciones biliares después del trasplante ortotópico de hígado
Endoscopic management of biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2012;27(3):173–84.
2. García V, Acosta F, Cano J, Montoya C, Correa Arango G, Restrepo JC, et al. Complicaciones biliares en pacientes trasplantados : comparación de dos métodos diagnósticos con la CPRE. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2013;28(1):2–9.
3. Osorio G, Quevedo E, Castañeda J, Isaza SM, Pérez J, Marín J, et al. Descripción del rechazo celular en pacientes con trasplante hepático en el hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) en el periodo 2005-2010. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2013;28(2):109–13.
4. Garrido-Cantarero G, Matesanz-Acedos R. Epidemiología de la donación y el trasplante en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(1):54–62.
5. Instituto Nacional de Salud. Informe anual red donación y trasplantes. 2013;3:127.
6. Instituto Nacional de Salud. Informe Anual Red de Donación y Trasplantes. 2012.
7. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217–31.
8. Lee W. Acute liver failure. *N Engl J Med [Internet].* 1993;376(9736):190–201. Recuperado a partir de:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24369077>\n<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/nejm199312163292508>

9. Guevara Casallas LG. Cuándo considerar un paciente para trasplante hepático. *Rev colomb gastroenterol* [Internet]. 2005;20 (3):19–25.
Recuperado a partir de:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&npid=S0120-99572005000300005&nlng=es&nnrm=iso&ntlng=es
10. Idrovo V, Guevara Casallas LG. Enfermedad hepática grasa no alcohólica: NAFLD. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2004;19(1):44–9.
11. Ortiz MM, Restrepo JC, Zuleta Tobón JJ, Durango I, Hoyos S, Guzmán C, et al. Niveles de fósforo en suero como marcador pronóstico en el postrasplante de hígado inmediato. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2009;24(1):26–32.
12. Burgos Camacho VA, Amador Andrade A, Ballesteros de Valderrama BP. Calidad de Vida en Pacientes con Trasplante de Hígado. *Univ Psychol*. 2007;6(2):383–97.
13. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: A disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transplant*. 2004;10(7):886–97.
14. Futagawa Y, Terasaki PI, Waki K, Cai J, Gjertson DW. No improvement in long-term liver transplant graft survival in the last decade: An analysis of the UNOS data. *Am J Transplant*. 2006;6(6):1398–406.
15. Watt KDS, Lyden ER, McCashland TM. Poor survival after liver retransplantation: Is hepatitis C to blame? *Liver Transplant*. 2003;9(10):1019–24.

16. Hepp J, Zapata R, Buckel E, Martínez J, Uribe M, Díaz JC, et al. Trasplante hepático en Chile: Aspectos generales, indicaciones y contraindicaciones (Documento de consenso). *Rev Med Chil.* 2008;136:793–804.
17. Fisher LR, Henley KS, Lucey MR. Acute cellular rejection after liver transplantation: variability, morbidity, and mortality. *Liver Transpl Surg.* 1995;1(1):10–5.
18. Demetris AJ, Batts KP, Dhillon AP, Ferrell L, Fung J, Geller S a., et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: An international consensus document. *Hepatology.* 1997;25(3):658–63.
19. Mejía G, Ponce de León E, Varón A, Ceballos J, Beltrán O, Santos L, et al. Complicaciones biliares postrasplante hepático. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2011;26(1):1–3.
20. Duailibi DF, Ribeiro M a F. Biliary Complications Following Deceased and Living Donor Liver Transplantation: A Review. *Transplant Proc [Internet]. Elsevier Inc.;* 2010;42(2):517–20. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.01.017>
21. Landaverde C, Berenguer M, Aguilera V, San Juan F, Prieto M, Berenguer J. Retrasplante hepático: análisis de los resultados en 50 pacientes. *Med Clin (Barc) [Internet].* mayo de 2005 [citado 15 de abril de 2015];124(19):721–5. Recuperado a partir de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775305718704>
22. Pinto R, Idrovo V, Tapias M, Vera A, Jiménez SJ, Carrizosa E. Incidencia de enfermedad renal crónica y factores de riesgo para su desarrollo en pacientes postrasplante hepático en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá 2004-2008. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2011;26(3):178–85.

23. O’Riordan A, Wong V, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Chronic kidney disease post-liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(9):2630–6.
24. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *Br J Cancer*. 2003;89(2):232–8.
25. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification [Internet]. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002. S1-S266 p. Recuperado a partir de: www.kdoqi.org
26. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival analysis part IV: further concepts and methods in survival analysis. *Br J Cancer*. 2003;89(5):781–6.
27. Roodnat JI, Mulder PGH, Tielens ET, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Weimar W. The Cox proportional hazards analysis in words: examples in the renal transplantation field. *Transplantation*. 2004;77(4):483–8.
28. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival analysis part II: multivariate data analysis--an introduction to concepts and methods. *Br J Cancer*. 2003;89(3):431–6.

16. Anexos

A continuación se encuentra copia de las cartas de aprobación del estudio por parte de los Comités de Investigación y Ética de la FCI-IC, respectivamente.

DDI-392-2014

Bogotá, 12 de diciembre de 2014

Doctora
CAMILA OLARTE
Investigadora principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – IC
Bogotá, D.C.

Estimada doctora Olarte:

Una vez evaluadas las respuestas a las observaciones hechas por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología para el protocolo “Análisis de supervivencia en pacientes con trasplante hepático realizado en la Fundación Cardioinfantil entre 2005 y 2013” - Código EV-751-2014, y teniendo en cuenta que cumple con los principios corporativos institucionales de investigación, me permito informarle que ha sido **APROBADO** para su realización.


Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Ética de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

De igual forma le comunicamos, que de acuerdo con normas establecidas por el Departamento de Investigaciones se le solicitará un informe de avance de estricto cumplimiento. La no adherencia a esta solicitud le ocasionará inclusive la cancelación del protocolo, dicho informe deberá ser entregado cada seis meses a partir de la fecha y según el siguiente cronograma:

- Junio 12 del 2015
- Diciembre 12 del 2015

Le deseamos éxitos en la investigación.

Saludo cordial,


RODOLFO J. DENNIS VERANO, MD, MSc, FACP
Secretario Comité de Investigaciones


FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES

Jacqueline R.


FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA

Calle 163A # 13B-60
Teléfono (571) 667 2727

Bogotá, Colombia
www.cardioinfantil.org

CEIC – 2207 - 2014

Bogotá, 17 de diciembre de 2014

Doctora

CAMILA OLARTE PARRA

Investigadora Principal

FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA

Bogotá, D.C.

Ref.: Análisis de supervivencia en pacientes con trasplantes hepático realizado en la Fundación Cardioinfantil entre 2005 y 2013.

Estimada doctora Olarte:

Se revisó por vía expedita el trabajo de investigación en mención, el cual por el diseño metodológico empleado se considera que no afecta la seguridad de los pacientes y por tanto queda aprobado. Según concepto consignado en el **Acta No. 465** del 10 de diciembre de 2014.

Esperamos de usted las comunicaciones con respecto a cambios en el proyecto, así como una copia del proyecto finalizado.

Dejamos constancia en su carácter de investigador principal de su centro, que usted no ha participado en la decisión de la aprobación. Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Por tanto desde este momento puede usted iniciar formalmente la ejecución del proyecto, o recolección de datos.

Deseándole éxito científico, le recordamos que la función de este comité es la protección de los derechos de los sujetos enrolados y la voluntad de apoyar los investigadores.

Cordialmente,




J. SINAY AREVALO LEAL, MD

Presidente Comité de Ética en Investigación Clínica

Correo electrónico: eticainvestigacion@cardioinfantil.org

IRB00007736

Olga C.

 **FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL**
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA

Calle 163A # 13B-60
Teléfono (571) 667 2727

Bogotá, Colombia
www.cardioinfantil.org