



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

TEMA:

**“CAUSAS DE INDICACION DE TRASPLANTE HEPÁTICO Y
MORTALIDAD EN LISTA DE ESPERA DEL PROGRAMA DE
TRASPLANTE DEL HOSPITAL LUIS VERNAZA DE LA JUNTA
DE BENEFICIENCIA DE GUAYAQUIL. ENERO 2013 A MARZO
2014”**

AUTOR:

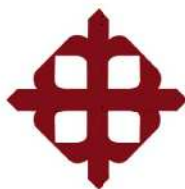
DR. GONZALO JAVIER MORA LAZO

DIRECTOR:

DR. STENIO CEVALLOS ESPINAR

GUAYAQUIL – ECUADOR

2015



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por el **DR. GONZALO JAVIER MORA LAZO**, como requerimiento parcial para la obtención del Título de Especialista en **MEDICINA INTERNA**.

Guayaquil, a los 26 días del mes de Junio año 2015

DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION:

DR STENIO CEVALLOS ESPINAR

DIRECTOR DEL PROGRAMA:

DR STENIO CEVALLOS ESPINAR



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

DECLARACION DE RESPONSABILIDAD

YO, GONZALO JAVIER MORA LAZO

DECLARO QUE:

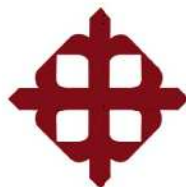
El Trabajo de investigación “CAUSAS DE INDICACION DE TRASPLANTE HEPÁTICO Y MORTALIDAD EN LISTA DE ESPERA DEL PROGRAMA DE TRASPLANTE DEL HOSPITAL LUIS VERNAZA DE LA JUNTA DE BENEFICIENCIA DE GUAYAQUIL. ENERO 2013 A MARZO 2014” previo a la obtención del Título de Especialista en Medicina Interna, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes de incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del trabajo de Tesis mencionado.

Guayaquil, a los veinte y seis días del mes de Junio año 2015

EL AUTOR:

GONZALO JAVIER MORA LAZO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

AUTORIZACIÓN:

YO, GONZALO JAVIER MORA LAZO

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la publicación en la biblioteca de la institución del trabajo de investigación de Especialización titulado: **“CAUSAS DE INDICACION DE TRASPLANTE HEPÁTICO Y MORTALIDAD EN LISTA DE ESPERA DEL PROGRAMA DE TRASPLANTE DEL HOSPITAL LUIS VERNAZA DE LA JUNTA DE BENEFICIENCIA DE GUAYAQUIL. ENERO 2013 A MARZO 2014”**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los veinte y seis días del mes de Junio año 2015

EL AUTOR:

GONZALO JAVIER MORA LAZO

AGRADECIMIENTO

A las autoridades del Hospital Luís Vernaza, la unidad de trasplante hepático por las facilidades prestadas para realizar y culminar este trabajo de investigación.

Agradecimiento especial al Doctor Stenio Cevallos, director de tesis por la constancia y apoyo a esta labor científica.

Al Dr. Daniel Tettamanti por su desinteresada entrega a la revisión de este trabajo.

DEDICATORIA

A mí querida y amada esposa que ha sido el impulso durante toda esta etapa, y pilar fundamental para la culminación de la misma, que con su amor incondicional y apoyo constante ha sido mi amiga y compañera inseparable, fuente de consejo y sabiduría en todo momento.

A mis hijos para quien ningún sacrificio es suficiente, que con su luz ha iluminado mi vida y hace mi camino más claro y placentero.

A mi Padres que con su amor y enseñanzas han sembrado en mí, virtudes que se necesitan para vivir con anhelo y felicidad.

RESUMEN

Introducción: El trasplante hepático es considerado actualmente la opción terapéutica de la enfermedad hepática crónica terminal o falla hepática aguda. Se presenta con una prevalencia en Estados Unidos alrededor del 15%; según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos en el 2001 las enfermedades hepáticas fueron la novena causa muerte en nuestro país. El presente estudio intenta determinar la indicación más frecuente de evaluación para trasplante hepático. **Objetivo:** Determinar la indicación de trasplante más frecuente y la mortalidad en lista de espera en pacientes evaluados del programa de trasplante hepático del Hospital Luís Vernaza. **Metología:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal, retrospectivo de los pacientes evaluados para trasplante hepático, los datos se recabaron de la base de datos de pacientes evaluados de la unidad de trasplante hepático y de sus expedientes clínicos. **Resultados:** Se obtuvo 47 pacientes, la mayoría correspondió al grupo entre 55 a 64 años, el 57% (n=27) fueron hombres y el 43% (n=20) mujeres. Las etiologías en orden decreciente fueron: Cirrosis por alcohol con el 32% (n=15), Criptogénica 26% (n=12), Esteatohepatitis no alcohólica 17% (n=8), Hepatitis Autoinmune 15% (n=7). El 57% (n=27) de evaluados fueron considerados aptos y por consiguiente ingresaron a una lista de espera, de estos fallecieron el 18% (n=5). **Conclusiones:** La indicación más frecuente de pacientes evaluados para trasplante hepático en el Hospital Luis Vernaza es la Cirrosis alcohólica, con una mortalidad en lista de espera del 18%.

Palabras Clave: *Trasplante hepático, cirrosis, indicación de trasplante, mortalidad en lista de espera*

ABSTRACT

Background: Liver Transplantation is nowadays considered the treatment of choice to the terminal hepatic illness or acute liver failure. It has a high prevalence in the United States (around 15%); according to data from the National Institute of Statistics, on 2001 liver diseases were the ninth cause of death in our country. The present study tries to determine the main indications for liver transplantation evaluation. **Objectives:** Establish the most frequent cause for liver transplantation and the waiting list mortality in the group of patients evaluated for liver transplantation in Luis Vernaza Hospital. **Methods:** We develop an observational, descriptive, transversal, retrospective study with the patient evaluated for liver transplantation. The information was obtained from the Liver Transplantation Unit data base of patients evaluated and their clinical charts. **Results:** From a total of 47 patients, most of the patients belong to the group between 55 and 64 years, 57% (n=27) were men and 43% (n=20) women. The cause of their decease in decrescendo was: Alcoholic cirrhosis 32% (n=15), Cryptogenic 26% (n=12), Non Alcoholic Steatohepatitis – related Cirrhosis 17% (n=8), Autoimmune Cirrhosis 15% (n=7). Around 57% (n=27) of evaluated patients were considered suitable and so they enter to the liver transplantation waiting list; of these 18% (n=5) died on waiting list. **Conclusions:** The most frequent cause for liver transplantation evaluation in Luis Vernaza Hospital is Alcoholic Cirrhosis, with a mortality on waiting list of 18%.

Keywords: *Liver Transplantation, Cirrhosis, Indication for transplant, mortality on waiting list*

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Certificación de Trabajo de investigación.....--.....	I
Declaración de responsabilidad.....	II
Autorización de Trabajo de investigación.....	III
Agradecimiento.....	IV
Dedicatoria.....	V
Resumen.....	VI
Abstract.....	VII
Índice de contenidos.....	VIII
Índice de tablas y figuras.....	IX

1. INTRODUCCIÓN	¡Error! Marcador no definido.
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	¡Error! Marcador no definido.
3. OBJETIVOS	¡Error! Marcador no definido.
3.1. Objetivo General	¡Error! Marcador no definido.
3.2. Objetivos Específicos	¡Error! Marcador no definido.
4. MARCO TEORICO.....	¡Error! Marcador no definido.
4.1. Historia	¡Error! Marcador no definido.
4.2. Indicaciones de trasplante hepático	¡Error! Marcador no definido.
4.3. Contraindicaciones del trasplante.....	¡Error! Marcador no definido.
4.4. Evaluación pretrasplante hepático	¡Error! Marcador no definido.
4.5. Ingreso y mortalidad en lista de espera	¡Error! Marcador no definido.
4.6. Sobrevida, seguimiento y complicaciones postrasplante.	¡Error! Marcador no definido.
5. HIPÓTESIS.....	¡Error! Marcador no definido.

6. METODOLOGÍA	¡Error! Marcador no definido.
6.1 Justificación de la elección del método..	¡Error! Marcador no definido.
6.2 Diseño de la Investigación	¡Error! Marcador no definido.
6.2.1 Muestra/Selección de los participantes;	¡Error! Marcador no definido.
6.2.2 Técnicas de recogida de datos.....	¡Error! Marcador no definido.
6.2.3 Técnicas y modelos de análisis de datos;	¡Error! Marcador no definido.
7. RESULTADOS.....	¡Error! Marcador no definido.
8. DISCUSIÓN	¡Error! Marcador no definido.
9. CONCLUSIONES	¡Error! Marcador no definido.
10. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN;	¡Error! Marcador no definido.
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	¡Error! Marcador no definido.

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Clasificación funcional de Child-Pugh de la cirrosis hepática...	8
Tabla 2. Fórmula MELD (Model for End-Stage Liver Disease) para la predicción de la supervivencia en pacientes con cirrosis y mortalidad media.....	9
Tabla 3. Cuadro de Operacionalización de variables.....	15
Tabla 4. Características iniciales de los pacientes del estudio.....	18
Figura 1. Pacientes según el sexo.....	19
Figura 2. Pacientes según el grupo etario.....	19

Figura 3. Pacientes según el grupo sanguíneo.....	20
Figura 4. Pacientes según etiología.....	20
Figura 5. Pacientes según valor MELD.....	21
Figura 6. Contraindicaciones para trasplante hepático.....	22
Tabla 5. Resultados en lista de espera y post trasplante.....	22
Figura 7. Pacientes durante el tiempo de espera.....	23
Figura 8. Causas de fallecimiento en tiempo de espera.....	23
Figura 9. Pacientes aptos trasplantados.....	24
Figura 10. Causa de muerte post trasplante.....	24

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad el trasplante de órganos entre ellos el hepático constituye uno de los más espectaculares e importantes avances de la medicina.¹ Siendo considerado el tratamiento de elección para pacientes que padecen de hepatopatía crónica en fase terminal y falla hepática fulminante, sobretodo cuando las otras alternativas terapéuticas no resultan, y la esperanza de vida al año es inferior a la que se espera con el trasplante.²

La cirrosis hepática constituye la más frecuente causa de indicación de trasplante con el 70-75%.³ Se desconoce la prevalencia de cirrosis a nivel mundial, en 1998 en USA estaba estimada entre 0-15% o 400000, con más de 25000 muertes y 373000 egresos hospitalarios.⁴

Según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), en el 2001 las enfermedades hepáticas se encontraban en el noveno lugar como causa de muerte a nivel nacional, demostrando tener un papel relevante en nuestro medio.

Un estudio realizado en el servicio de gastroenterología del Hospital Carlos Andrade Marín de Quito entre 1989-2003, evaluaron 770 pacientes con diagnóstico de enfermedades hepáticas terminales, registrándose alrededor de un 20% de mortalidad, constituyéndose en un serio padecimiento de la salud pública.⁵

En el Ecuador existen dos programas de trasplante hepático, los cuales iniciaron en el 2009 y 2013, en el hospital Metropolitano de Quito y Hospital Luis Vernaza de Guayaquil respectivamente, siendo los únicos centros acreditados para la realización de este tipo de procedimientos. Con este estudio determinaremos la causa más frecuente de indicación de trasplante hepático y mortalidad en lista de espera en el Hospital Luis Vernaza.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trasplante hepático actualmente es considerado la alternativa terapéutica para la enfermedad hepática crónica progresiva en etapa terminal y la falla hepática fulminante.¹¹

Las indicaciones de trasplante hepático varían de acuerdo a la región, la causa más frecuente en el mundo es la cirrosis, siendo en Estados Unidos y Europa la principal causa la infección crónica por el virus de la hepatitis C.¹², al igual que en México, Brasil y Argentina dentro de los países latinoamericanos.^{6,10} En Perú un reporte de 10 años de trasplantes la indicación más frecuente fue cirrosis debida a enfermedades autoinmunes (hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria), seguidos por infección crónica del virus de hepatitis C.¹³ En Chile la principal causa es la cirrosis por virus de hepatitis C, seguida por cirrosis alcohólica.¹¹

En nuestro país solo 2 instituciones realizan este procedimiento, El hospital metropolitano desde el 2009, y el Hospital Luis Vernaza de la Junta de Beneficencia de Guayaquil cuya actividad inició en Enero del 2013.

En el Ecuador desde el 2009 al 2013 se han realizado 73 trasplantes hepáticos, 70 de los cuales se efectuaron en el hospital Metropolitano de la ciudad de Quito, con una mortalidad del 20%.¹⁸

Por lo que el presente estudio intenta determinar la causa más frecuente de indicación de trasplante hepático en los pacientes evaluados en el Hospital Luis Vernaza, así como la mortalidad en lista de espera.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Determinar la indicación de trasplante más frecuente y la mortalidad en lista de espera en pacientes evaluados del programa de trasplante hepático en el Hospital Luis Vernaza.

3.2. Objetivos Específicos

- a. Determinar las causas de enfermedad hepática que fueron indicación de trasplante.
- b. Describir las principales características socio-biodemográficas (edad, sexo, grupo sanguíneo) de la población que abarca el programa de trasplante hepático.
- c. Cuantificar el porcentaje de pacientes que accedieron a la lista de espera de trasplante hepático.
- d. Señalar la mortalidad de los pacientes en la lista de espera.
- e. Especificar la cantidad y mortalidad de los pacientes sometidos a trasplante hepático

4. MARCO TEORICO

4.1. Historia

El primer intento en el mundo de trasplante hepático se realizó en Marzo de 1963, por Starzl y colaboradores en la Universidad de Colorado, tuvo resultados funestos al fallecer el paciente en el intraoperatorio, posteriormente se realizaron cuatro trasplantes los mismos que fallecieron a los pocos días del procedimiento.^{6,7,8}

Sin embargo en 1967 se realizó el primer trasplante con aumento de la sobrevida a 18 meses, alcanzando en 1970 una sobrevida del 30% anual.⁷

En América latina las primeras tentativas de trasplante se realizó en el hospital das Clínicas de la facultad de Medicina de Sao Paulo - Brasil en 1968, y en el Hospital Naval de Viña del Mar - Chile en 1969¹⁰.

La mejoría de la sobrevida de pacientes trasplantados de dio a partir de 1980, con el advenimiento de mejores inmunosupresores, perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, y el mejor manejo postoperatorio por el desarrollo de la unidades de terapia intensiva; Tanto así que el Instituto nacional de Salud de los Estados unidos aceptó al procedimiento como modalidad terapéutica en 1983, dejando de ser un procedimiento experimental.^{6,10} En América Latina a partir de 1985 se realizaron trasplantes hepáticos exitosos en Brasil, Argentina y México.¹⁰

4.2. Indicaciones de trasplante hepático

De manera general el trasplante hepático está indicado en casos de enfermedad hepática crónica avanzada descompensada y falla hepática fulminante; el reconocimiento o diagnóstico de cirrosis no necesariamente implica trasplante hepático.¹⁴

La lista de enfermedades susceptibles de trasplante es extensa, podríamos dividirlos en 6 grupos:

1. **Enfermedades hepáticas crónicas** que pueden ser parenquimatosas (cirrosis alcohólica, viral por infección del virus de la hepatitis B y C), autoinmunes (Hepatitis Autoinmune), colestásicas crónicas (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, atresia de vías biliares) y vasculares (Budd-Chiari y enfermedad veno-oclusiva)¹⁵
2. **Insuficiencia hepática aguda grave** caracterizado por la presencia progresiva de ictericia, coagulopatía y encefalopatía en un periodo inferior a 26 semanas, en un paciente previamente sano.
3. **Tumores hepáticos** entre estos el hepatocarcinoma es el más frecuente, indicado en pacientes cirróticos con hipertensión portal y que cumpla los criterios de Milán (Estadio temprano de la clasificación BCLC que corresponde a un nódulo de < 5 cm o hasta 3 nódulos menores a 3 cm)^{16,2} ; Otras causas de indicación de trasplante son: colangiocarcinoma, hepatoblastoma, hemangioendotelioma epitelioide, hepatocarcinoma fibrolamelar y casos muy seleccionados de metástasis hepáticas de tumores neuroendócrinos.
4. **Enfermedades metabólicas no asociadas a cirrosis**, como la hemocromatosis, enfermedad de Wilson, déficit de alfa 1 antitripsina, y amiloidosis.
5. **Retransplante** por falla primaria de injerto, trombosis vascular, recidiva en la enfermedad.
6. **Misceláneos** entre estas poliquistosis hepática, hiperplasia nodular regenerativa,^{2,15}

4.3. Contraindicaciones del trasplante

La falta de donantes de órganos y la elevada demanda de hígados, nos llevan a detectar condiciones en el receptor que puedan condicionar una mala evolución del mismo. Las contraindicaciones pueden ser absolutas y relativas.

1. **Contraindicaciones Absolutas:** Son situaciones en las que impiden firmemente y definitivamente la realización de un trasplante por la baja sobrevida que presentan luego de este.
 - a) *Enfermedad Cardio-pulmonar avanzada:* Como insuficiencia cardiaca en estadio IV de NYHA (New York Heart Association), cardiomiopatía congénita no corregida, valvulopatías con pobre función ventricular, hipertensión porto-pulmonar cuando la presión en arteria pulmonar supera los 45 mmHg, síndrome hepato-pulmonar con Presión arterial de oxígeno (PaO₂) menor a 50 mmHg.
 - b) *Enfermedades Neoplásicas:* El Colangiocarcinoma es en la actualidad una contraindicación absoluta, así como el carcinoma hepatocelular con afectación extrahepática, multicéntrico y con metástasis a distancia. Enfermedad tumoral extrahepática que no cumpla los 5 años de remisión sobre todo en tumores de alta probabilidad de desarrollar metástasis tardías como el cáncer colorrectal o de glándula mamaria.
 - c) *Infecciones:* La infección por virus de inmunodeficiencia humana en estadio avanzado, la presencia de sepsis extrahepática activa, tuberculosis activa, en caso de peritonitis bacteriana espontánea requiere al menos 48 horas de tratamiento antibiótico previo al trasplante.
 - d) *Enfermedades extrahepáticas:* Edema cerebral refractario a tratamiento, fallo multiorgánico en pacientes con insuficiencia hepática aguda grave.

- e) *Problemas técnicos*: Trombosis extensa del eje espleno-portal, anomalías anatómicas, grandes cirugías abdominales previas.
 - f) *Condiciones sociales y/o psicológicas*: Son considerados contraindicaciones: el consumo de alcohol y drogadicción activa, trastornos psiquiátricos graves, el hábito tabáquico por riesgo elevado de tumores de novopstrasplante, pacientes con mal apoyo social en donde se prevea mala adherencia.
- 2. Contraindicaciones Relativas:** Son circunstancias que inciden negativamente en resultado, pero no excluyen definitivamente el trasplante,
- a) *Edad*: La mayoría de programas de trasplantes establecen como límite de edad los 65 años, en ciertos casos considerándose más importante la edad biológica ante la cronológica habiéndose llegado a trasplantar pacientes de 70 años de edad.
 - b) *Replicación activa del virus de la hepatitis B*: Antes fue considerada una contraindicación absoluta, eso cambio actualmente por los nuevos antivirales eficaces que controlan la replicación viral.
 - c) *Infección por VIH*: se puede incluir en programas de trasplante cuando con tratamiento antiretroviral cumplen con criterios específicos, como carga viral menor a 200 copias y CD4 mayor a 200×10^6 por litro.
 - d) *Obesidad mórbida*: Índice de masa corporal (IMC) >35 , por el aumento de riesgo de mortalidad postrasplante tardío, debido a eventos cardiovasculares.

- e) *Insuficiencia renal crónica avanzada*: pensar en trasplante combinado hepato-renal.
- f) *Desnutrición severa*
- g) *Diabetes Mellitus* por la coexistencia de enfermedades cardiovasculares y renales.^{1.2.8.15.}

4.4. Evaluación pretrasplante hepático

La evaluación pretrasplante consiste en una valoración exhaustiva multidisciplinaria, para una adecuada selección del paciente que se deberá incluir en la lista de espera, y así optimizar los resultados de un procedimiento limitado por la escasez de órganos.²

El Paciente candidato a evaluación pretrasplante es aquel que presenta cirrosis hepática descompensada, CHILD >7 (Tabla 1) y/o un puntaje de MELD (model of endstage liver disease) mayor a 15 (Tabla 2). El MELD es un algoritmo basado en mediciones objetivas, que predice la mortalidad a 3 meses.¹⁷

Tabla 1. Clasificación funcional de Child-Pugh de la cirrosis hepática

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Ascitis	No	Escasa	Moderada-grave
Encefalopatía	No	Grado I-II	Grado III-III
Tiempo de protrombina	>50%	30-50%	<30%
Albúmina	>3,5 g/dl	2,8-3,5 g/dl	<2,8 g/dl
Bilirrubina	< 2 mg/dl	2-3 mg/dl	> 3 mg/dl

Clase A	5-6 puntos
Clase B	7-9 puntos
Clase C	10-15 puntos

Tomado: *Medicine* 2004;9(9):569-7

Tabla 2. Fórmula MELD (Model for End-Stage Liver Disease) para la predicción de la supervivencia en pacientes con cirrosis y mortalidad media

Puntuación MELD =	+ 3,8 x log _e bilirrubina (mg/dl)		
	+11,2 x log _e RIN		
	+9,6 x log _e creatinina (mg/dl)		
	+ 6,4		
	MELD		MORTALIDAD 3 MESES
	0-9		5%
	10-19		19%
	20-29		57%
	30-39		68%
	Mayor 40		100%

Tomado: *Medicine* 2004;9(9):569-577

La evaluación pretrasplante en un proceso multidisciplinario , de gran complejidad, donde participan hepatólogo, cirujano, imagenólogo, anestesista, infectólogo, cardiólogo, psicólogo, con el objetivo de valorar las indicaciones, así como contraindicaciones absolutas para el trasplante.

Una de las principales evaluaciones es el riesgo cardiovascular, por lo que cada paciente debe ser sometido a electrocardiograma, ecocardiograma doppler color, eco estrés con dobutamina para pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, así como pacientes mayores de 50 años , diabéticos, y en caso requerido cateterismo cardiaco para descartar enfermedad de arteria coronaria.¹⁷

Para la evaluación del riesgo respiratorio, se realiza espirometría, radiografía de tórax, ecocardiograma y ante la sospecha de hipertensión pulmonar es necesario someterlo a cateterismo cardiaco derecho ya que una presión sistólica pulmonar mayor a 30 mmHg contraindica el procedimiento quirúrgico.¹⁴

17

La evaluación de la función renal es esencial, esto es a través de la realización de química sanguínea, imágenes, examen elemental de orina, depuración de creatinina, se busca descartar daño estructural renal y en caso de enfermedad renal crónica no reversible, evaluar el trasplante combinado hepato-renal.¹⁴

La desnutrición y la osteoporosis son complicaciones frecuentes en pacientes con cirrosis, por lo que deben ser adecuadamente evaluados y tratados para que llegue el paciente en las mejores condiciones, ya que la corticoterapia post trasplante aumenta el riesgo de enfermedad ósea.¹⁴

4.5. Ingreso y mortalidad en lista de espera

El ingreso a lista de espera se realiza luego de cumplirse la evaluación pretrasplante y no presentar ninguna contraindicación. La priorización en lista de espera se determina por el puntaje de MELD. El MELD es un modelo matemático que incluye 3 variables: creatinina, bilirrubina, razón internacional normatizada (RIN), el cual da un puntaje que predice la mortalidad a 3 meses, interpretándose como a mayor puntaje mayor riesgo a fallecer a corto plazo y por tanto priorización para el trasplante.^{2,15} Se ha demostrado el aumento de la mortalidad en pacientes trasplantados con MELD <15, por lo tanto trasplantar a receptores con MELD >15 es lo aceptable y recomendable.³

Sin embargo existen ciertas excepciones para priorización por el sistema MELD, entidades donde el MELD no refleja adecuadamente la severidad de la enfermedad hepática, como la Polineuropatía amiloidótica familiar, síndrome

hepato-pulmonar, hepatocarcinoma que cumplen los criterios de Milán, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad poliquística hepática, hiperoxaluria primaria, fibrosis quística, tumores metastásicos neuroendocrinos, hemangioendotelioma, los cuales son evaluados por un comité de expertos y cumpliendo criterios establecidos podrán asignar un puntaje de MELD adicional, para disminuir el tiempo de espera en lista.^{14.19}

La mortalidad en lista de espera reportada en los mejores centros que realizan gran números de trasplante esta alrededor del 10 al 20%.

4.6. Sobrevida, seguimiento y complicaciones postrasplante.

Globalmente alrededor del 80% al 90% al año y 75% al 85% a los 5 años es la sobrevida de los receptores a trasplante hepático. Con respecto a la mortalidad las tres cuartas partes se producen durante el primer año postrasplante, debido a complicaciones inherentes a la cirugía, mayor riesgos a infecciones, rechazo. Después del primer año la recidiva de la enfermedad de base, complicaciones cardiovasculares relacionadas con el trasplante por alteraciones metabólicas, infecciones y desarrollo de neoplasias son las principales causas de mortalidad.¹⁵

El seguimiento del paciente trasplantado al inicio luego de alta es cada semana por el primer mes, cada 2 semanas hasta el 3 mes, posteriormente cada mes hasta cumplir al año, de ahí en adelante cada 4 meses. El objetivo del seguimiento es evaluar los efectos adversos de los inmunosupresores, como toxicidad neurológica, trastornos metabólicos como diabetes mellitus, obesidad, osteoporosis e hipertensión arterial, infecciones del inmunodeprimido; seguimiento de la historia natural de enfermedad de base por el riesgo de recidiva, diagnóstico y tratamiento precoz de rechazo agudo o crónico, y patologías oncológicas.¹

Con respecto a las complicaciones postrasplantes, estas pueden ser a corto y largo plazo. Las de corto plazo están relacionadas con la condición

preoperatoria del receptor, los problemas técnicos (hemorragias postoperatorias, trombosis de arteria hepática, vena porta o cava inferior, estenosis de la vía biliar), la funcionalidad inicial del injerto (disfunción primaria del injerto), consecuencias de inmunosupresión (rechazo agudo, infecciones oportunistas, toxicidad). Las complicaciones a largo plazo están relacionadas a la recurrencia de la enfermedad base (hepatitis C, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatocarcinoma), morbilidades relacionadas a la inmunosupresión (enfermedad metabólica, riesgo cardiovascular, hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, insuficiencia renal, tumores de novo como los cutáneos y hematológicos que son los más frecuentes).²⁻¹⁵

5. HIPÓTESIS

La causa más frecuente de indicación de trasplante hepático en los pacientes evaluados en el programa del Hospital Luis Vernaza es la cirrosis alcohólica, con una mortalidad en lista de espera del 20%.

6. METODOLOGÍA

6.1 Justificación de la elección del método

El trasplante hepático constituye uno de los más espectaculares e importantes avances de la medicina, como tratamiento de elección en pacientes con hepatopatía crónica en fase terminal y falla hepática fulminante. El presente estudio intentó determinar la causa más frecuente de indicación de trasplante hepático en los pacientes evaluados en el Hospital Luis Vernaza, así como la mortalidad en lista de espera.

6.2 Diseño de la Investigación

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, retrospectivo de los pacientes evaluados en el programa de trasplante hepático del hospital Luis Vernaza, en el periodo comprendido de Enero 2013 a Marzo del 2014.

6.2.1 Muestra/Selección de los participantes

La población de estudio, correspondió a pacientes derivados con cobertura médica (Ministerio salud, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, seguros privados o seguro médico de instituciones como fuerzas armadas y policía), que luego de una primera evaluación en consultorio de hepatología de la unidad de trasplantes del Hospital Luís Vernaza, se confirmó el diagnóstico de cirrosis y hepatopatías sugerentes de evaluación pretrasplante.

Los pacientes seleccionados fueron organizados y programados para una internación hospitalaria de 4 días, en un cubículo del área de clínica del día del Hospital Luís Vernaza, Posteriormente se procedió a realizar una evaluación multidisciplinaria de especialistas, estudios de laboratorio clínico e imágenes. Llegándose a determinar la causa de la indicación de trasplante hepático, datos de filiación , Grupo sanguíneo y más información, que fueron registrados en una

base de datos en programa Excel en el computador de la unidad de trasplante de hígado.

6.2.2 Técnicas de recogida de datos

Se realizó una descripción de los datos generales de los pacientes, causa de la enfermedad hepática, acceso y mortalidad en lista de espera, número de trasplantes de hígado, mortalidad de trasplantados en una hoja de recolección de datos. Esta información fue recopilada de la base de datos de registros de pacientes evaluados para trasplante hepático y se corroboró información con los expedientes clínicos.

Tabla 3. Cuadro de Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
CARACTERÍSTICAS SOCIO-BIODEMOGRÁFICAS: EDAD	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de la persona	Años	Cuantitativa continua
CARACTERÍSTICAS SOCIO-BIODEMOGRÁFICAS: SEXO	Variable biológica y genética que divide a las personas en hombre y mujer	a. Masculino b. Femenino	Cualitativa dicotómica
GRUPO SANGUÍNEO	Clasificación de la sangre determinada por la presencia de uno u otro tipo de antígenos en la membrana del eritrocito	a. Tipo O b. Tipo A c. Tipo B d. Tipo AB	Cualitativa policotómica
CAUSAS DE ENFERMEDAD HEPÁTICA	Trastorno que provoca que el hígado funcione inadecuadamente o deje de funcionar	a. Cirrosis criptogénica b. Cirrosis NASH (esteatohepatitis no alcohólica) c. Cirrosis alcohólica d. Cirrosis por hepatitis autoinmune e. Cirrosis biliar secundaria d. Carcinoma hepatocelular e. Cirrosis por hepatitis B f. Otros	Cualitativa policotómica

PACIENTES CON ACCESO A LA LISTA DE ESPERA	Personas que cumplen con los requisitos médicos para someterse a un trasplante	a. Apto	Cualitativa dicotómica
		b. No apto	
MORTALIDAD DE LA LISTA DE ESPERA	Proporción de personas que fallece respecto al total de los pacientes que se encuentra en lista de espera.	Número de muertes de la lista de espera	Cuantitativa discontinua
TRASPLANTADOS	Persona que recibe un órgano, tejido o células de otro individuo como tratamiento médico	Número de trasplantados	Cuantitativa discontinua
MORTALIDAD TRASPLANTADOS	Proporción de pacientes que fallecen desde el implante del órgano hasta los 3 meses post trasplante	Número de muertes de trasplantados	Cuantitativa discontinua

Criterios de inclusión:

- Dispuestos y capaces de dar su autorización para recibir un trasplante hepático por escrito.
- Edad entre 18 a 65 años
- Pacientes con enfermedad hepática crónica, avanzada, descompensada o terminal

Criterios de exclusión:

- Historias clínicas incompletas
- Enfermedad neoplásica maligna no tratadas o tratadas con insuficiente tiempo de seguimiento (menos de 5 años)
- Pacientes portadores de enfermedad cardíaca grave sin posibilidad de tratamiento quirúrgico e intervencionista
- Portador de HIV o enfermo de SIDA
- Enfermedad psiquiátrica o estado psíquico que inhabilite la cabal comprensión del procedimiento
- Adicciones inmanejables

- Enfermedades sistémicas que puedan ser empeoradas con el procedimiento y su régimen inmunosupresor
- Obesidad mórbida (IMC >35)

6.2.3 Técnicas y modelos de análisis de datos

Una vez recolectados los datos, fueron tabulados en Microsoft Excel, y la elaboración de pruebas estadísticas y gráficos por medio del programa SPSS v22, para cada una de las variables obtenidas en el estudio.

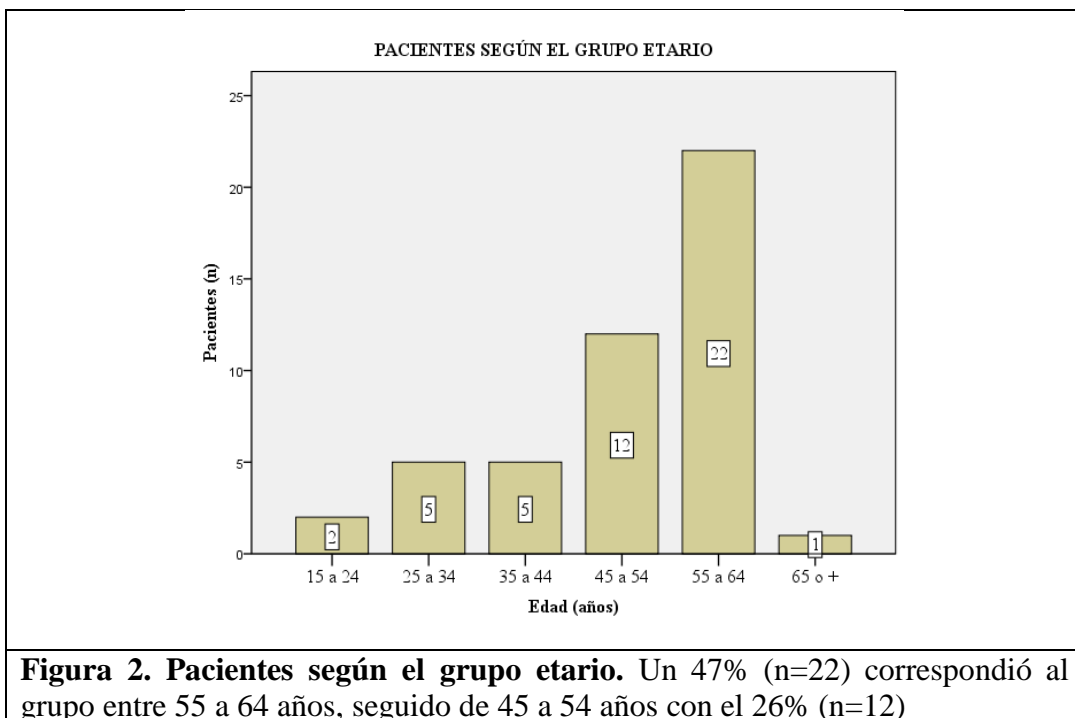
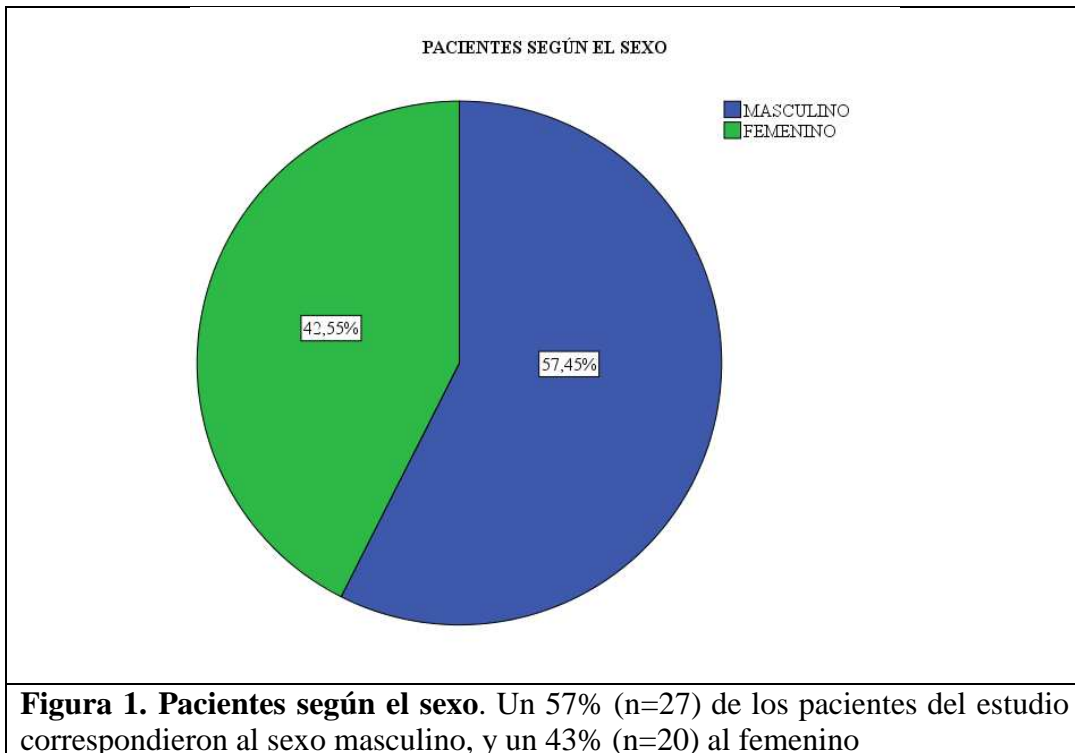
7. RESULTADOS

Tabla 4. Características iniciales de los pacientes del estudio

Sexo	Masculino	27 (57%)
	Femenino	20 (43%)
Edad (años)	15-24	2 (4%)
	25-34	5 (11%)
	35-44	5 (11%)
	45-54	12 (26%)
	55-64	22 (47%)
	65 en adelante	1 (2%)
Grupo sanguíneo	A+	9 (19%)
	AB+	1 (2%)
	B+	5 (11%)
	O-	1 (2%)
	O+	31 (66%)
Causa	Alcohol	15 (32%)
	Cirrosis biliar primaria	2 (4%)
	Criptogéneica	12 (26%)
	Hepatitis autoinmune	7 (15%)
	Hepatitis B	2 (4%)
	Esteatohepatitis no alcohólica	8 (17%)
	Poliquistosis hepática	1 (2%)
Contraindicaciones para trasplante	Abstinencia menor a 6 meses	1 (5%)
	Ausencia de apoyo familiar	2 (10%)
	Desnutrición severa	1 (5%)
	Edad	1 (5%)
	Enfermedad sintomática leve	1 (5%)
	Hepatitis B	2 (10%)
	Hepatocarcinoma	1 (5%)
	Hipertensión portopulmonar	1 (5%)
	MELD menor a 15	9 (45%)
	Trombosis portal	1 (5%)
MELD	0 a 9	3 (6%)
	10 a 19	36 (77%)
	20 a 29	8 (17%)

En el estudio se analizaron un total de 47 pacientes, de los cuales el 57% (n=27) correspondieron al sexo masculino, y un 43% (n=20) al sexo femenino. En cuanto a la edad, la mayoría correspondió al grupo entre 55 a 64 años con el 47%

(n=22), seguido de 45 a 54 años con el 26% (n=12) y de 25 a 34 y 35 a 44 años con 11% (n=5) cada uno.



En relación al grupo sanguíneo, el 66% (n=31) correspondió al grupo O+, seguido de A+ con el 19% (n=9). En cuanto a la causa de disfunción hepática, el

32% (n=15) fue dada por alcohol, seguido de 26% (n=12) criptogénica, y 17% (n=8)esteatohepatitis no alcohólica (NASH)

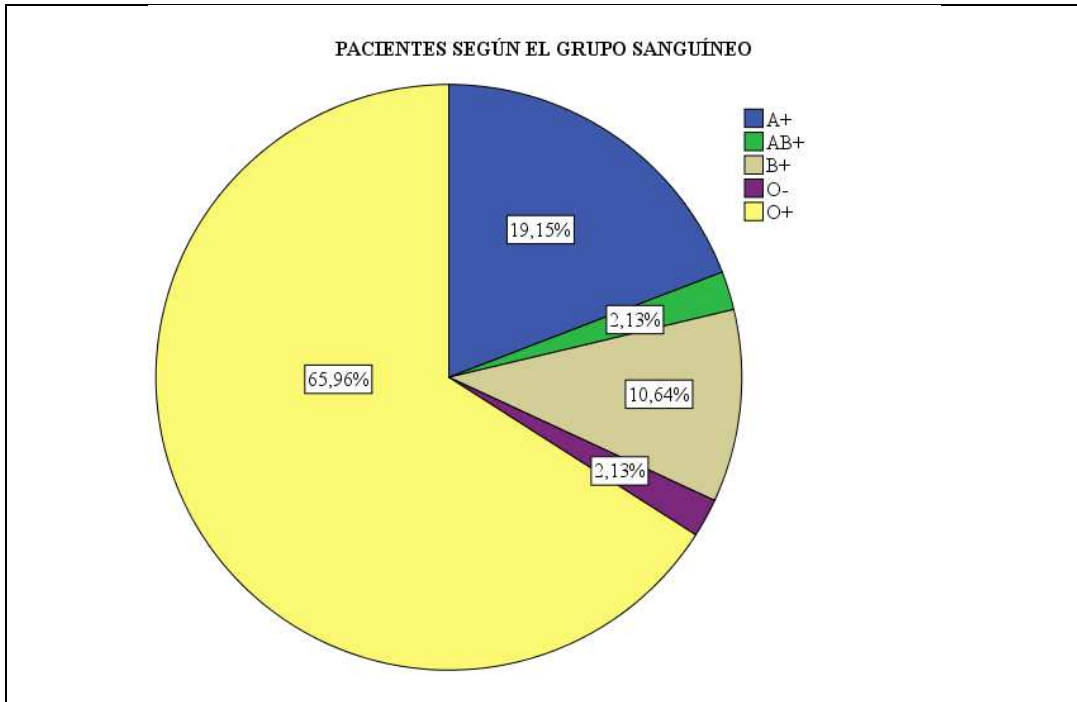


Figura 3. Pacientes según el grupo sanguíneo. Un 66% (n=31) correspondió al grupo O+, seguido del 19% (n=9) con A+

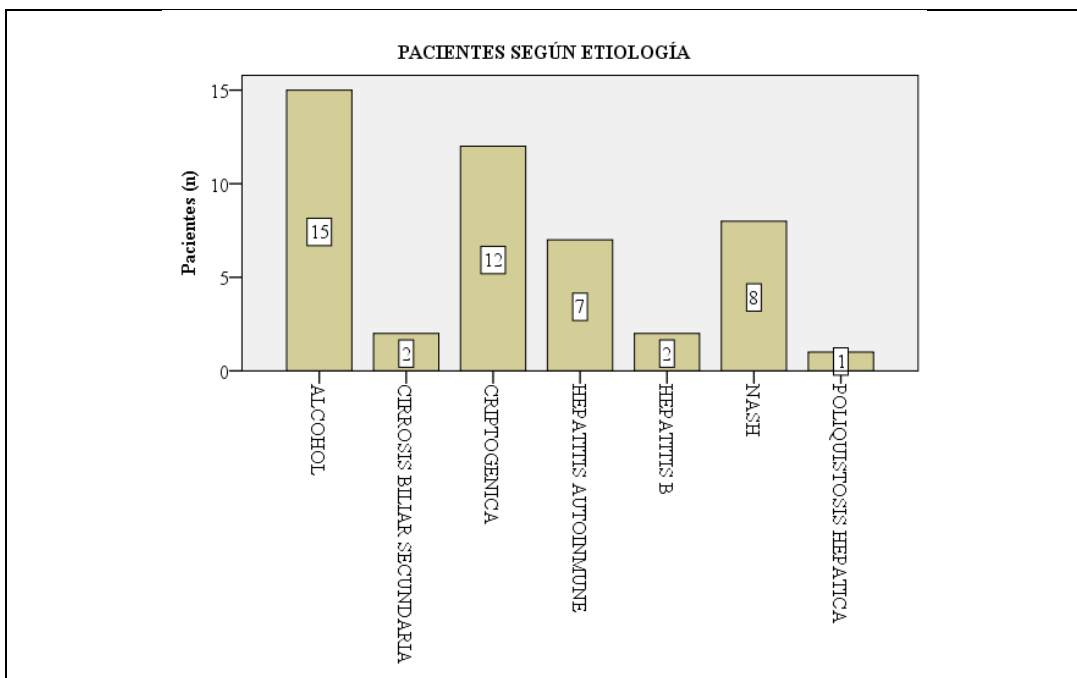
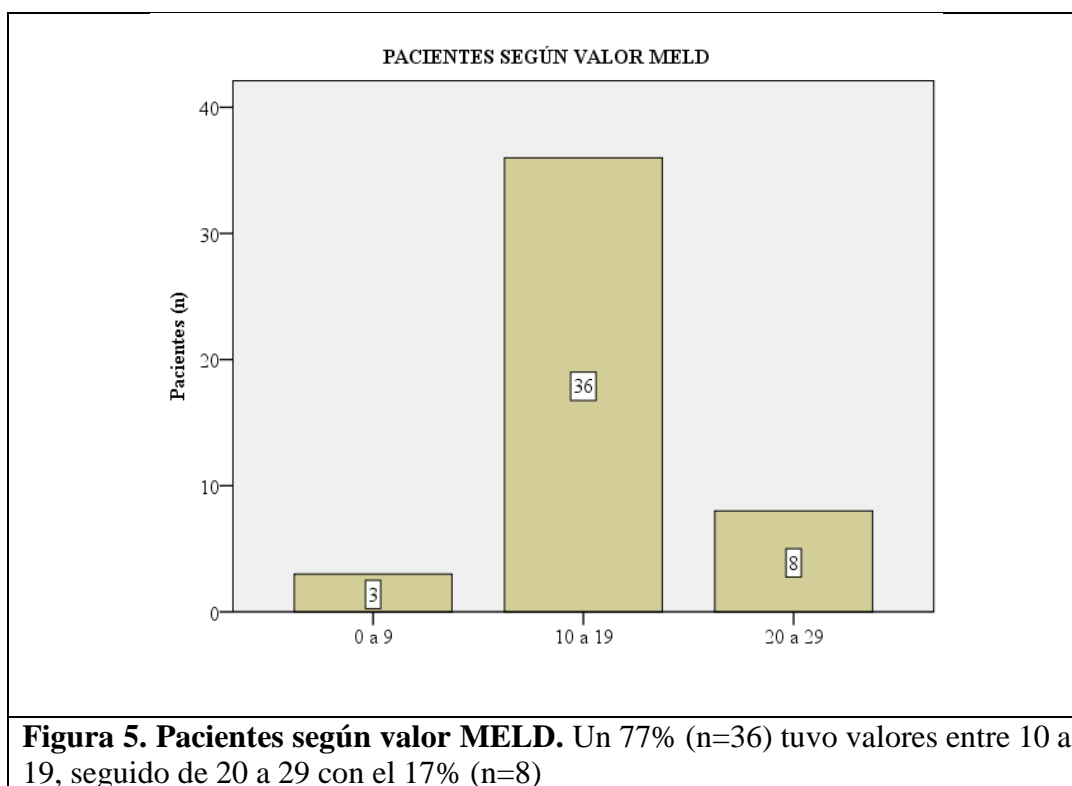


Figura 4. Pacientes según etiología. Un 32% (n=15) fue causado por alcohol, seguido del 26% (n=12) de tipo criptogénico.

En relación a los valores MELD de los pacientes, el 77% (n=36) correspondieron entre 10 a 19, seguido de 17% (n=8) con valores de 20 a 29, y 6% (n=3) entre 0 a 9.



El 43% (n=20) fue considerado no apto para trasplante, por presentar contraindicaciones, por lo que accedieron a lista de espera el 57% (n=27). De las cuales, la más común fue en el 45% (n=9) por valores de MELD menores de 15, seguido de ausencia de apoyo familiar e infección por virus de hepatitis B en el 10% (n=2) cada uno.

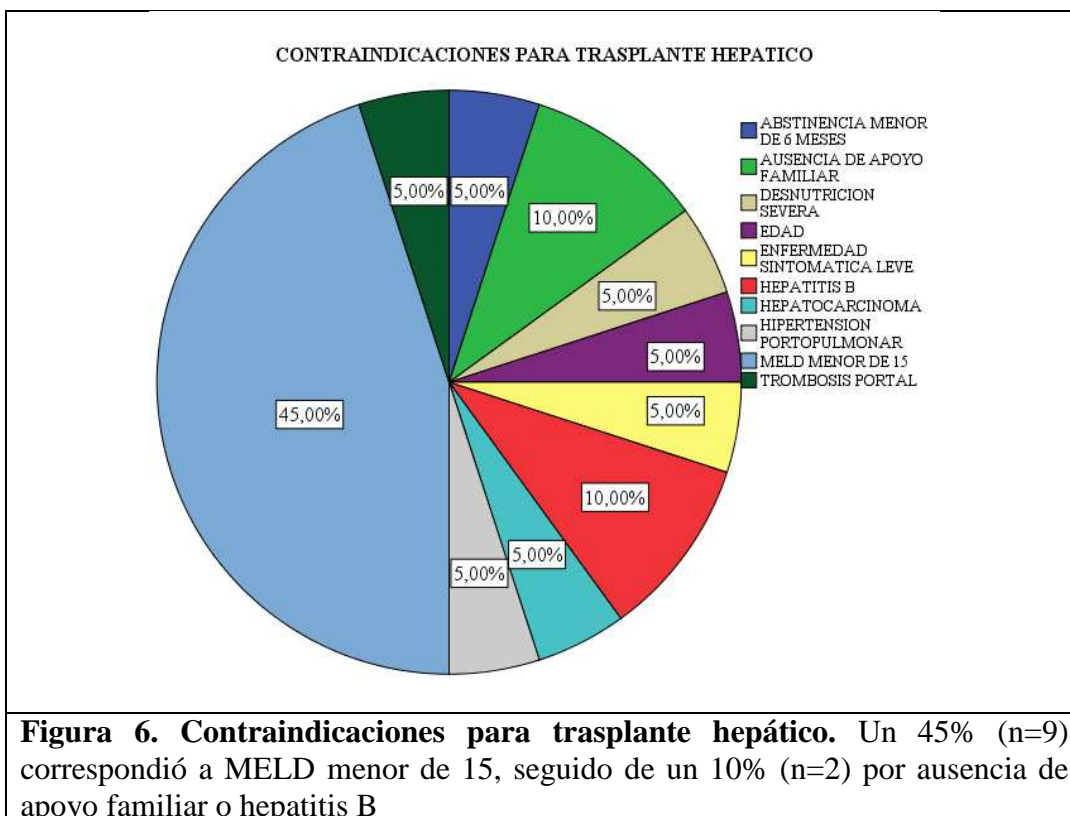


Tabla 5. Resultados en lista de espera y post trasplante

Fallecidos en lista de espera		5 (11%)
Causa de fallecimiento	Sepsis/falla multiorgánica	3 (60%)
	Hemorragia digestiva alta variceal	2 (40%)
Total trasplantados		10 (21%)
Fallecidos post trasplante		4 (40%)
Causa de muerte post trasplante	Arritmia (fibrilación ventricular)	1 (25%)
	Hemorragia	2 (50%)
	Sepsis/falla multiorgánica	1 (25%)

Del total en lista de espera (n=27), fallecieron el 18% (n=5), siendo las causas en el 60% (n=3) sepsis y falla multiorgánica, seguido de un 40% (n=2) con hemorragia digestiva alta variceal.

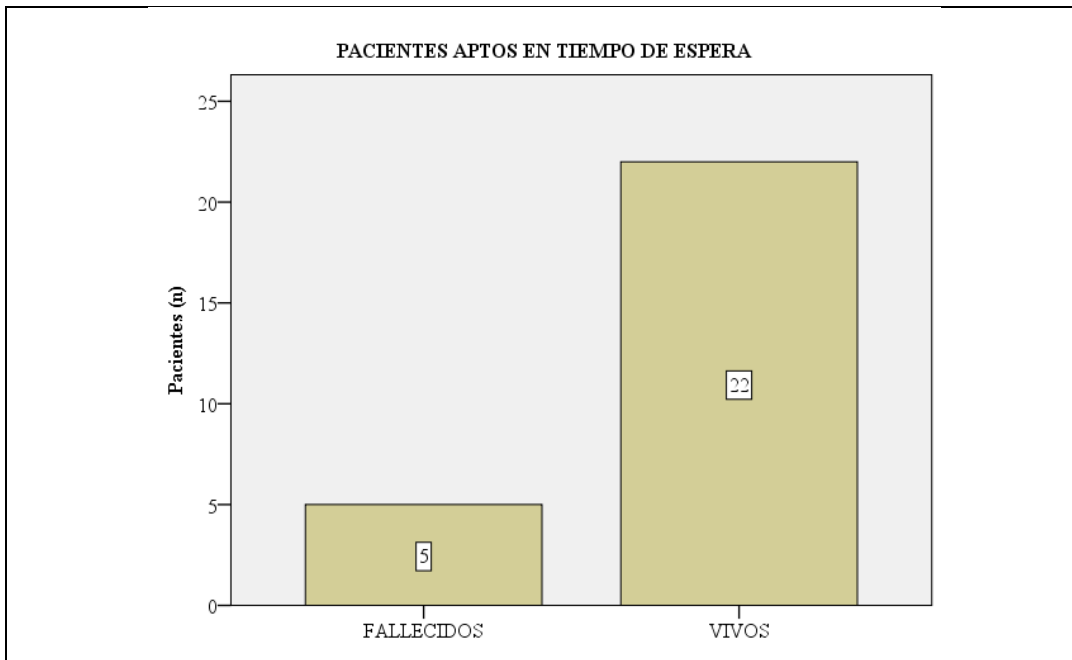


Figura 7. Pacientes durante el tiempo de espera. Un 18% (n=5) de los pacientes fallecieron durante el tiempo de espera.

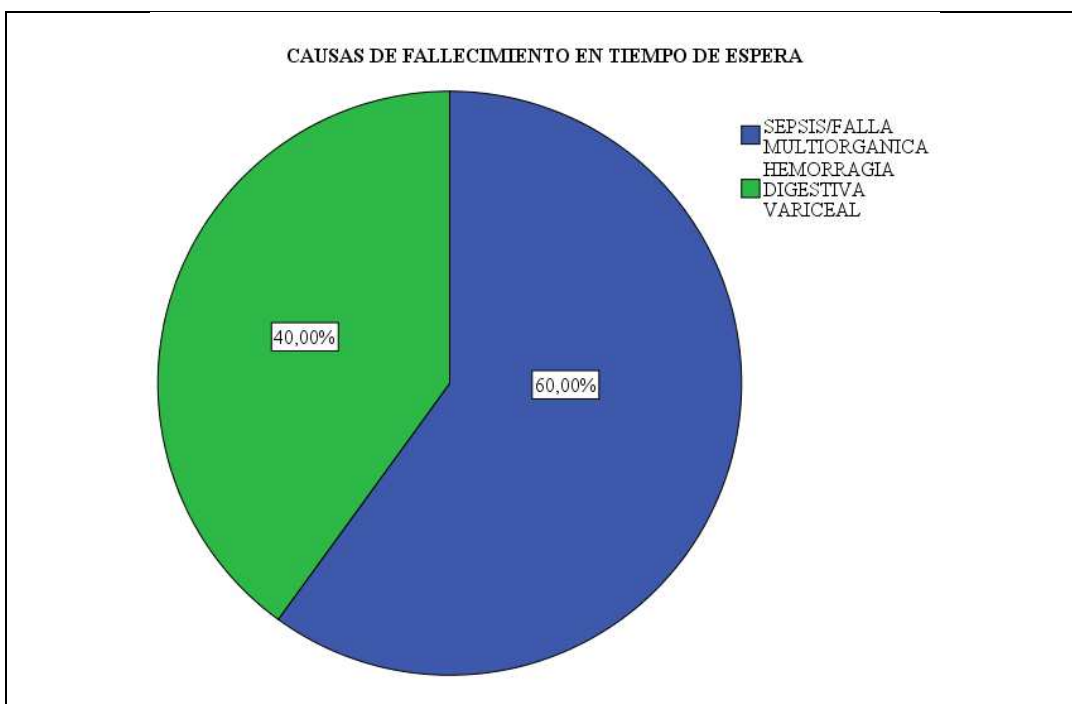


Figura 8. Causas de fallecimiento en tiempo de espera. De los pacientes fallecidos, el 60% (n=3) fue debido a sepsis y falla multiorgánica, y el 40% (n=2) con hemorragia digestiva

Del total de pacientes aptos para el trasplante (n=27), solamente el 37% (n=10) fueron trasplantados. De estos pacientes, el 40% (n=4) fallecieron luego del trasplante. Las principales causas de muerte post-trasplante fueron en el 50%

(n=2) hemorragia, seguido de arritmias (fibrilación ventricular) y sepsis/falla multiorgánica en el 25% (n=1) cada uno.

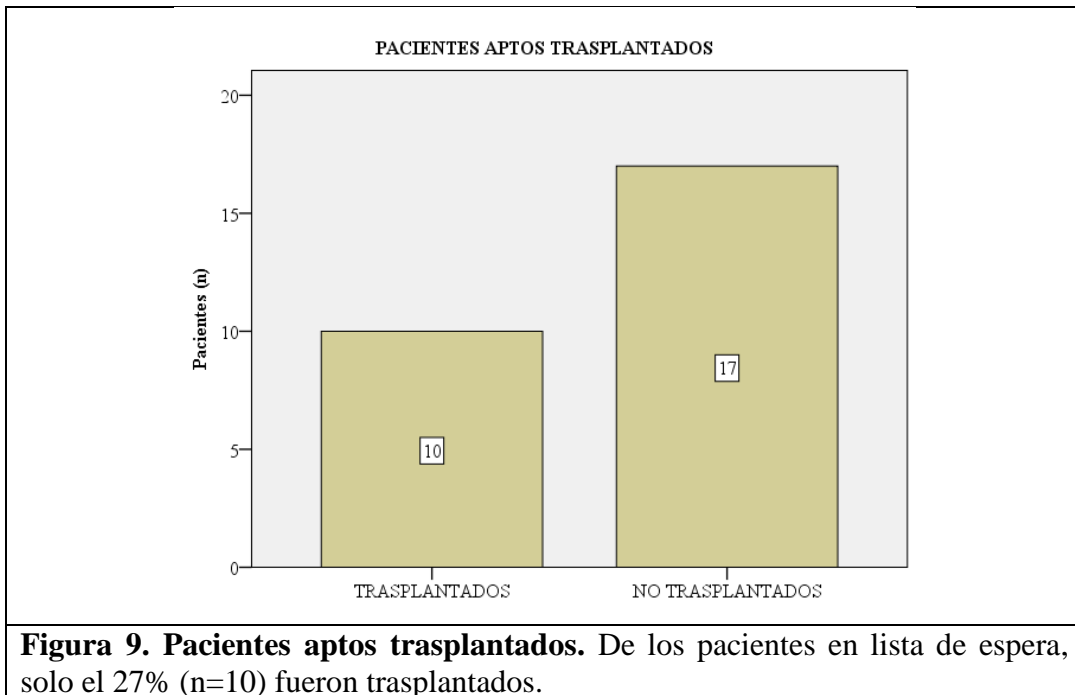


Figura 9. Pacientes aptos trasplantados. De los pacientes en lista de espera, solo el 27% (n=10) fueron trasplantados.

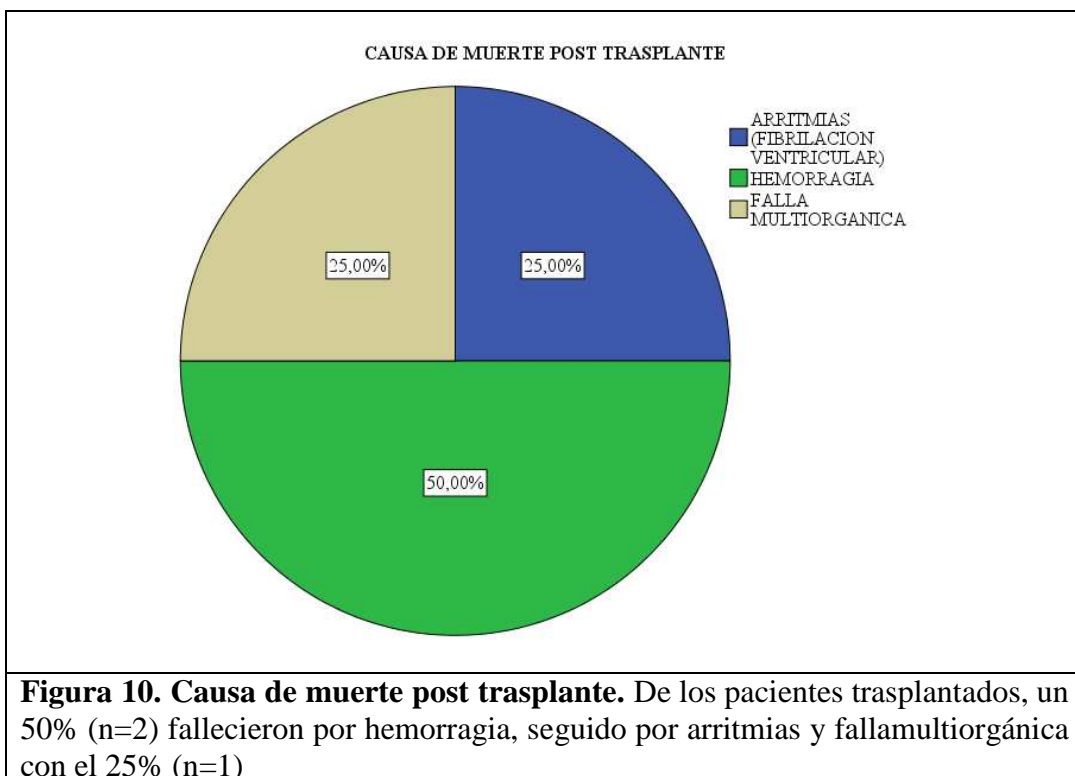


Figura 10. Causa de muerte post trasplante. De los pacientes trasplantados, un 50% (n=2) fallecieron por hemorragia, seguido por arritmias y falla multiorgánica con el 25% (n=1)

8. DISCUSIÓN

La hipótesis del estudio refería que la causa más frecuente de daño hepático es la cirrosis alcohólica, con una mortalidad en lista de espera del 20%. El 32% de los pacientes correspondieron a este grupo, por lo que se descarta la hipótesis nula. Sin embargo, la mortalidad en lista de espera fue del 11% (n=5).

En el estudio se analizaron un total de 47 pacientes, de los cuales el 57% correspondieron al sexo masculino, con la mayoría en el grupo de 55 a 64 años de edad con el 47%. Estudios realizados por Dutkowski y col, y Terrault y col, encontraron un promedio de edad de 49 años, y predominio del sexo masculino con el 75%, mientras que en Weinrieb y col, fue del 84.7%.^{20,21,22,23}

En el estudio, las principales causas de disfunción hepática fueron alcohol, criptogénica, y estatohepatitis no alcohólica (NASH). En otros estudios, realizados en España, como Adam y col, encontraron que la indicación más importante de trasplante es la cirrosis causada por alcohol y hepatitis C, mientras que estudios realizados por Dutkowski y col, encontraron que las causas más comunes fueron Hepatitis C, Hepatitis B, hepatitis alcohólica y cirrosis biliar primaria. En Estados Unidos, según Weinrieb y col, el alcohol es la segunda causa más común de cirrosis.^{12,20,21,24}

Según Mendizabal y col, existe una variación geográfica de la etiología del daño hepático. En su estudio, encontró que las causas más comunes fueron hepatitis B, hepatitis autoinmune e indeterminada.²⁵

En NASH, algunos estudios, como Newsome y col, han propuesto indicaciones para trasplante, incluyendo diagnóstico clínico e histopatológico o inclusive fenotipo compatible con NASH (síndrome metabólico).²⁶

En relación a los valores MELD de los pacientes, la mayoría de pacientes correspondieron a valores entre 10 a 19, seguido en frecuencia por valores de 20 a 29, mientras que estudios de Weinrieb y col, encontraron un promedio de MELD de 14.5, Terrault y col con valores de 20 y Singal y col, con 25.^{21,22,23}

Según estudios realizados por Dutkowski y col, el pronóstico en la lista de espera y luego de trasplante con la valoración MELD tiene una menor mortalidad comparado con otras escalas de clasificación, al dar oportunidad de trasplante a personas más afectadas con la enfermedad. Estudios de Kim y col, consideran a esta escala como predictores de mortalidad en daño hepático.^{20,27}

En cuanto a la causa de fallecimiento en lista de espera, el 18.5% (n=5) fallecieron en este periodo, siendo las causas más importantes sepsis y falla multiorgánica, hemorragia digestiva alta variceal, entre otros. Estudios realizados por Dutkowski y col, han encontrado una mortalidad en lista de espera de hasta el 19%, mientras que FInkenstedt y col del 54%.^{20,28}

En el estudio, del total de trasplantados el 40% fallecieron luego del trasplante, con un 60% de sobrevida, a diferencia de otros estudios, como Adam y col, con una sobrevida al año de 85% o Singal y col, con el 78%.^{12,23}

Las principales causas de muerte post-trasplante en el estudio fueron hemorragia, arritmias y sepsis/falla multiorgánica, mientras que en otros estudios, como Adam y col, fueron infección bacteriana, sepsis, rechazo y muerte intraoperatoria; Dutkowski y col al igual que Zimmerman y col, por fuga biliar, estrechez biliar y lesión isquémica; Singal y col, por trombosis vascular, complicaciones biliares, infección, entre otras.^{12,20,23,29}

Algunos estudios, como Terrault y col, clasifican la sobrevida según la infección con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), sin embargo, los resultados han sido muy similares, con valores de 79% para cada uno de los grupos. Otros estudios, Terrault y col, han encontrado una sobrevida menor en pacientes con VIH del 42% vs 64% en pacientes VIH negativo.^{22,30}

9. CONCLUSIONES

- La indicación de trasplante más frecuente fue cirrosis alcohólica
- La mortalidad en lista de espera fue del 11%
- Las causas de enfermedad hepática más comunes fueron alcohol, criptogénica y esteatohepatitis no alcohólica (NASH)
- La mayoría de pacientes correspondió al sexo masculino con el 57%, entre 55 a 64 años de edad con el 47% y grupo sanguíneo O+ con el 66%.
- El porcentaje de pacientes que accedieron a la lista de espera fue del 57%
- La mortalidad de los pacientes en la lista de espera fue del 18.5%
- El total de trasplantes realizados fue 10, con una mortalidad del 40% post-trasplante.

10. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN

El trasplante hepático es el único tratamiento eficaz, curativo y con buenos resultados de la hepatopatía crónica terminal o hepatopatía aguda fulminante.

Las limitaciones de este estudio incluyen el tamaño de muestra muy limitado por la cantidad reducida de donantes en nuestro país, la duración del mismo, y seguimiento, todo esto por el poco tiempo que lleva el programa de trasplante hepático en el país.

Nuevos estudios son recomendados, con mayor tamaño de muestra y seguimiento, para así tener resultados más fidedignos que ayuden en un futuro tener mejores opciones de tratamiento para pacientes con hepatopatía crónica, con menos efectos adversos y mejor sobrevida.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parrilla, P. & Ríos, A. Perspectiva histórica de los trasplantes. Parrilla, P. Manual sobre donación y trasplante de órganos. Madrid. ARAN ediciones.2008:35-42
2. Latorre, R.&Ochoa, A. Trasplante hepático. Medicine.2012;11(12):704-19.
3. Fraga Rivas, E. &Barrera, P.Trasplante hepático. Indicaciones, cronograma de complicaciones, tratamiento inmunosupresor. Medicine.2008;10(12):784-92
4. Schuppan, D. &Afdhal, N. Liver Cirrhosis. Lancet.2008;371:838-51
5. Abarca, J. &Peñaherrera, V.Etiología, sobrevida, complicaciones y mortalidad en cirrosis hepática en el Ecuador. Evaluación retrospectiva de 15 años, 1989-2003. Rev. Gastroenterología Latinoamericana.2008;7(1):29-34
6. Orozco, H. Trasplante Hepático. Rev. Gastroenterología México.2010;75(1):210-13
7. Córdova, J.&Rossano, A. El inicio de un programa de trasplante hepático en el Hospital General de México. Revista Mexicana de Trasplante.2013;2(2):58-63
8. Dienstag, J. &Chung, R.Trasplante hepático. Principios Medicina Interna Harrison. Mc Graw Hill interamericana. Edición 18.2012;2:2606-15
9. Oksenberg, R Trasplante hepático adulto. Revista Hospital Clínico Universidad Chile.2007;18:310-19
10. Raia, S.&Bittencourt, P. Trasplante de hígado en América del Sur. 77; 949-54
11. Hepp, J. Pérez, R.M. & Uribe, M. Guía clínica de trasplante hepático de la Sociedad Chilena de Trasplante. Revista Gastroenterología Latinoamericana.2010;21(3):373-75

12. Adam, R. &Karam, V.Evolutions of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from European liver transplant registry. *Journal of hepatology*.2012;57:675-88
13. Chaman, J. &Padilla, M. 10 años de trasplante hepático en Perú. *Revista Gastroenterología Perú*.2010;30(4):350-56
14. Martín, P. et al. Evaluation for Liver Transplantation in Adultos. PracticeGuidline by the American Association for the Study of Liver Diseases and American Society of Transplantation. *Journal of Hepatology*.2014;59(3): 1144-65
15. Herrero, J. &Quiroga, J. Trasplante hepático. *Medicine*.2004;9(9):569-77
16. EASL-EORTC. Clinical practice guidelines; Mangement of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2012;56:908-43
17. Audrey, C. &Didier, S.Selection and evaluation of the recipient. Clavien, P. *Medical care of the liver transplant patient*. IV edition; Wiley-Blackwell; Hoboken, NJ.2012:1-12.
18. Estadísticas INDOT. Recuperado de http://www.donaciontrasplante.gob.ec/indot/wp-content/uploads/downloads/2014/03/DATOS_ESTADISTICOS_MSP-INDOT_ECUADOR.pdf
19. Políticas de distribución y manejo de la lista de espera única nacional para trasplante hepático. Recuperado de http://www.donaciontrasplante.gob.ec/indot/wp-content/uploads/downloads/2013/11/pol%C3%ADticas_de_asignaci%C3%B3n_para_trasplante_hep%C3%A1tico_02_10_2013.pdf
20. Dutkowski P., Oberkofter C., Bechir M., Mullhaupt B., Geier A., Raptis D., et al. The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis
21. Weinrieb R., Van Horn D., Lynch K., Lucey M. A randomized, controlled study of treatment for alcohol dependence in patients awaiting liver transplantation. *Liver transplantation*.2011;17:539-547.

22. Terrault N., Roland M., Schiano T., Dove L., Wong M., Poordad F., et al. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis c and human immunodeficiency virus coinfection.
23. Singal A., Bashir H., Anand B., Jampana S., Singal V., Kuo Y. Outcomes after liver transplantation for alcoholic hepatitis are similar to alcoholic cirrhosis: exploratory analysis from the UNOS database. *Hepatology*. 2012;55:1398-1405
24. Wesmuller T., Fikatas P., Schmidt J., Barreiros An., Otto G., Beckebaum S. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany – limitations of the “sickest first” – concept. *European Society for organ transplantation*. 2011;24:91-99
25. Mendizabal M., Marciano S., Videla M., Anders M., Zerega A., Balderramo M., et al. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: perspectives from 6 transplant centers in Argentina. *Liver transplantation* 2014;20:483-489
26. Newsome P., Allison M., Andrews P., Auzinger G., Day C., Ferguson J., et al. Guidelines for liver transplantation for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2012;61:484-500
27. Kim W., Biggins S., Kremer W., Wiesner R., Kamath P., Benson J., et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359:1018-26
28. Finkenstedt A., Nachbaur K., Zoller H., Joannidis M., Pratschke J., Graziadel I., Vogel W. Acute-on-chronic liver failure: excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list. *Liver transplantation*. 2013;19:879-886
29. Zimmerman M., Baker T., Goodrich N., Freise C., Hong J., Kumer S. Development, management, and resolution of biliary complications after living and deceased donor liver transplantation: a report from the adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study consortium. *Liver transplantation*. 2013;19:259-267
30. Gastaca M., Agüero F., Rimola A., Montejo M., Miralles P., Lozano R. Liver retransplantation in HIV-infected patients: a prospective

cohort study. American Journal of Transplantation. 2012;12:2466-2476