

Trasplante hepático en un centro de Colombia: comparación de dos períodos

Comparison of two periods in liver transplantation at Colombian medical center

Óscar Santos,^{1*} Octavio Muñoz,² Juan Ignacio Marín,¹ Juan Carlos Restrepo.²

¹ Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

² Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe. Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

*Correspondencia: osmausa@yahoo.com

Fecha recibido: 24/07/18
Fecha aceptado: 09/10/18

Resumen

Objetivo: el trasplante hepático es el tratamiento de elección para la falla hepática aguda y crónica. Los resultados en el trasplante hepático han mejorado en los últimos años, así que el objetivo de nuestro trabajo es comparar la experiencia de un centro en Colombia en dos períodos de tiempo diferentes. **Pacientes y métodos:** estudio descriptivo retrospectivo donde se analizaron pacientes adultos con primer trasplante hepático en dos períodos; serie 1, entre 2004-2010 (241 pacientes); y serie 2, entre 2011-2016 (142 pacientes). **Resultados:** la edad promedio fue de 54 años, el 57 % eran hombres y con un puntaje *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) promedio de 20, sin cambios significativos en las características del donante y del receptor en los dos períodos. Las principales indicaciones de trasplante hepático fueron cirrosis por alcohol, cirrosis criptogénica y cirrosis por hepatitis autoinmune, con una disminución de los casos de hepatitis B y C en la serie 2. El 30 % de los pacientes tenía hepatocarcinoma. La supervivencia de los pacientes a 1 año fue de 81 % frente a 91 % y a 5 años fue de 71 % frente a 80 %, respectivamente. Las principales causas de muerte fueron: cáncer, enfermedad cardiovascular y sepsis. Existió un incremento significativo en las complicaciones biliares, sin diferencias en las complicaciones infecciosas, vasculares y el rechazo celular entre los dos períodos. **Conclusión:** el trasplante hepático en este centro en Colombia se relaciona con excelentes resultados a corto y mediano plazo, con una mejoría significativa en la supervivencia de los pacientes en los últimos años y con resultados similares a los reportados en otros centros del mundo.

Palabras clave

Trasplante hepático, cirrosis, injerto hepático, rechazo, retrasplante.

Abstract

Objective: Liver transplantation is the treatment of choice for acute and chronic liver failure. Liver transplantation results have improved in recent years, so the objective of our work was to compare results from two different periods of time at a center in Colombia. **Patients and Methods:** This is a retrospective descriptive study comparing first time adult liver transplant patients from 2004-2010 (Series 1: 241 patients) and from 2011-2016 (Series 2: 142 patients). **Results:** The average patient age was 54 years, 57% were men, and the average MELD score was 20. There were no significant differences between the characteristics of donors and recipients from one period to the next. The main indications for liver transplantation were alcoholic cirrhosis and cryptogenic and autoimmune hepatitis. Series 2 contained fewer hepatitis B and C cases than did Series 1. Thirty percent of the patients had hepatocellular carcinoma. The one-year survival rates were 81% in Series 1 and 91% in Series 2, whereas five-year survival rates were 71% and 80%, respectively. The main causes of death were cancer, cardiovascular disease and sepsis. From the first period to the second period, there was a significant increase in biliary complications but no differences in infectious complications, vascular complications or cellular rejection. **Conclusion:** Short and medium term liver transplantation results at this center in Colombia have been excellent, but there have been significant improvements in patient survival rates in recent years that are similar to those reported elsewhere in the world.

Keywords

Liver transplant, cirrhosis, liver graft, rejection, retransplantation.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de hígado se considera como el tratamiento de elección para los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática crónica con complicaciones, para la falla hepática aguda con indicadores de mal pronóstico y para el hepatocarcinoma dentro de los criterios de Milán (1). En los últimos años diferentes aspectos relacionados con el cuidado de los pacientes postrasplante hepático han mejorado, lo cual se ha asociado con tasas de supervivencia superiores tanto para los pacientes como para los injertos hepáticos. Hace algunos años reportamos la experiencia de nuestro centro en Colombia (2), y describimos unas tasas de supervivencia y unas complicaciones similares a las descritas en los registros americano y europeo (3, 4). Con el incremento de la supervivencia de los pacientes postrasplante hepático existe una preocupación especial por la supervivencia a mediano y largo plazo, así como las estrategias para reducir las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes (5). El objetivo de este estudio es evaluar los resultados en trasplante hepático durante los últimos años y compararlos con los resultados obtenidos en el estudio anterior (2).

PACIENTES Y MÉTODOS

Desde febrero de 2004 hasta diciembre de 2010 se realizaron 305 trasplantes hepáticos en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín; en 241 pacientes adultos se realizó trasplante hepático por primera vez con resultados que ya fueron publicados (2). Desde enero de 2011 a diciembre de 2016 se realizaron 160 trasplantes de hígado y en 142 pacientes fue el primer trasplante hepático. Se excluyeron los pacientes de retrasplante hepático, trasplante combinado hígado-riñón y multivisceral. Todos los donantes fueron cadavéricos. Este es un estudio descriptivo retrospectivo, en donde la información fue obtenida por la revisión de las historias clínicas y de la base de datos de trasplante hepático, autorizada por el comité de ética del hospital. En todos los pacientes se estadificó la gravedad de la enfermedad hepática con el puntaje Child-Turcotte-Pugh (Child) y el puntaje *Model for End-stage Liver Disease* (MELD). Todos los pacientes con carcinoma hepatocelular debían cumplir los criterios de Milán para ser sometidos a trasplante. Los individuos con falla hepática aguda se trasplantaron cuando cumplieron los criterios de mal pronóstico del hospital King's College. La inmunosupresión convencional consistió en la administración de ciclosporina o tacrolimus, azatioprina o micofenolato mofetil y esteroides, y se suspendieron estos últimos entre 3-6 meses después del procedimiento; sin embargo, en nuestro protocolo no se suspende el antimetabolito para lograr reducir a la menor dosis posible el inhibidor de la calcineurina.

Los individuos con inmunoglobulina G (IgG) para citomegalovirus (CMV) donante positivo/receptor negativo se manejaron con una profilaxis universal para CMV. En el pasado, a los individuos sin un perfil de alto riesgo para CMV no se les realizó ninguna intervención, pero en la actualidad de acuerdo con los protocolos internacionales se optó por realizarles un seguimiento preventivo (6). En pacientes con factores de riesgo para hongos se realiza una profilaxis con fluconazol, y en aquellos con alto riesgo de infección por *Aspergillus* (retrasplante o pacientes en diálisis) se realiza una profilaxis con equinocandina. Los pacientes con infección crónica por hepatitis B continuaron con Entecavir o Tenofovir, y se usó inmunoglobulina por vía intramuscular contra la hepatitis B en pacientes con alto riesgo de recurrencia, aunque en los últimos años no se ha vuelto a utilizar la inmunoglobulina contra la hepatitis B en individuos con carga viral negativa, Antígeno "e" negativo y que vienen recibiendo un tratamiento antiviral adecuado (7). A los pacientes con una infección crónica de hepatitis C con cirrosis hepática Child A se les dio manejo pretrasplante con los antivirales disponibles para la fecha (PEGinterferón alfa, ribavirina, boceprevir, telaprevir); sin embargo, por el grado de disfunción hepática la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento postrasplante. En caso de rechazo agudo moderado a grave confirmado por biopsia se realizó un tratamiento con bolos de metilprednisolona y se ajustó la inmunosupresión basal. Los pacientes con disfunción renal que no eran candidatos a un trasplante combinado de hígado y riñón, Child B o C y con ascitis grave, recibieron basiliximab para permitir la introducción tardía del inhibidor de la calcineurina y recibieron 20 mg los días 0 y 4. Se catalogó como una Disfunción primaria del injerto hepático en todo paciente con una Pobre función inicial y aquellos con No función primaria. La técnica quirúrgica de la vena cava fue la denominada *piggy-back*, sin necesidad de realizar un *bypass* venovenoso en ningún paciente. La anastomosis biliar convencional se realizó por colédoco-coledocostomía, sin necesidad de usar el tubo en T, y con hepático-yeyunostomía según el criterio del cirujano de trasplante. En el posoperatorio, todos los pacientes se trasladaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI), y se implementó un protocolo de extubación temprana.

El análisis estadístico partió de las descripciones de las diferentes variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes del estudio, entre las que se incluyeron: las condiciones pretrasplante, la etiología de la enfermedad hepática, la gravedad del cuadro clasificada por los puntajes Child y MELD, las variables intraoperatorias y las variables posoperatorias, así como las complicaciones, los días de estancia en la UCI, la estancia hospitalaria, la supervivencia del injerto y de los pacientes. Inicialmente, se verificó el tipo de distribución de las variables y se realizó un análisis

bivariado usando la prueba χ^2 de Pearson para las variables categóricas y la prueba no paramétrica *U* de Mann-Whitney para comparar los rangos entre los grupos independientes. Se realizó un análisis de supervivencia utilizando la curva de Kaplan-Meier para los desenlaces de pérdida del injerto y muerte del paciente a 1 y 5 años, en ambos casos.

RESULTADOS

La edad promedio de los receptores fue de 54 años, el 57 % de los receptores eran de sexo masculino, con un puntaje MELD promedio de 20 y sin diferencias en los dos períodos en cuanto a las características de los donantes y los receptores (Tabla 1). La etiología de la enfermedad hepática se describe en la Figura 1, cuyas causas más frecuentes son la cirrosis por alcohol, la cirrosis criptogénica y la cirrosis por hepatitis autoinmune. Al comparar las series, se encontró que existe una reducción que no es significativa de los casos de trasplante hepático por hepatitis B o C. La indicación del trasplante fue hepatocarcinoma en el 25 % frente al 30 % de los pacientes de la serie 1 (2004-2010) frente a la serie 2 (2011-2016), sin diferencias significativas. Las otras causas incluyen: pacientes con hemocromatosis, enfermedad poliquística hepática, hemangioendelioma epiteliode, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad de Wilson, fibrosis hepática congénita y una paciente con porfiria intermitente aguda.

Se realizó colédoco-coledocostomía en el 92 % de los pacientes. Fue necesario colocar un injerto arterial para la arteria hepática en el 4% de los pacientes. El tiempo de estancia en la UCI fue de 3 días y la estancia hospitalaria fue de 14 días, sin diferencias estadísticamente significati-

vas. La supervivencia de los pacientes de la serie 1 frente a los de la serie 2 fue del 81 % frente al 91 % a 1 año, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,04$); y del 71 % frente al 80 % a 5 años, respectivamente, la cual no es estadísticamente significativa ($p = 0,07$) (Figura 2). La supervivencia del injerto hepático a 5 años en la serie 2 fue del 75 % sin diferencias estadísticamente significativas con la serie 1. Las principales causas de muerte fueron cáncer, enfermedad cardiovascular y sepsis; al comparar con la serie 1, existió un incremento en la muerte por neoplasias y por causas cardiovasculares en la serie 2, con una disminución en las muertes por sepsis y sangrado, sin ser diferencias estadísticamente significativas (Figura 3).

El resumen de las complicaciones postrasplante se encuentra en la Tabla 2. En cuanto a las complicaciones perioperatorias, se presentó sangrado posoperatorio en el 21 % de los pacientes. Además, se encontró Disfunción primaria del injerto hepático en el 4,9 %, sin cambios entre las series. No hubo diferencias en las complicaciones vasculares entre las series. Las complicaciones biliares se presentaron en el 28,2 % de los pacientes de la serie 2 frente al 14,9 % de los pacientes de la serie 1, con una diferencia que fue estadísticamente significativa ($p = 0,002$), el 80% corresponde a estenosis anastomóticas y el 65 % fueron tempranas. Las complicaciones infecciosas no tuvieron un cambio significativo frente a lo reportado en la serie anterior con respecto a las infecciones por bacterias, herpes virus, hongos y micobacterias, aunque hubo un leve incremento en los casos de infección por CMV (16 % frente a 10 %). Los focos de infección bacteriana fueron: abdomen en más del 50 %, infecciones urinarias, pulmonares, de tejidos blandos y bacteriemias. Cabe resaltar que en

Tabla 1. Características generales de los donantes y los receptores de trasplante hepático en el Hospital Pablo Tobón Uribe

Variable	2004-2010 (n = 241)		2011-2016 (n = 142)		Valor p
	Media (± DE)	Mediana (mín-máx)	Media (± DE)	Mediana (mín-máx)	
Edad (años)	51,8 (±12,5)	55 (15-72)	51,5 (±12,7)	54,5 (16-70)	0,91
Masculino/femenino (%)	61,8/38,2		57/43		0,21
Child	9,6 (±2,3)	10 (6,0-15)	9,2 (±2,9)	9 (5-29)	0,07
MELD	18,7 (±5,3)	18 (8-33)	19,7 (±6,8)	20 (6-40)	0,71
Edad del donante (años)	35,1 (±13,2)	34 (2-67)	34,5 (±13,7)	33 (8-60)	0,62
Tiempo en lista de espera (días)	32,3 (±39,7)	21 (1-280)	31,9 (±49,5)	15 (1-415)	0,16
Isquemia fría (minutos)	352,5 (±108,1)	330 (165-910)	338,4 (±91,5)	335 (159-632)	0,31
Isquemia caliente (minutos)	28,0 (±7,8)	27 (15-90)	28,6 (±6,7)	28 (17-51)	0,25
Tiempo de estancia (días)					
Cuidado intensivo	4,5 (±6,8)	3,0 (0,0-64,0)	4,1 (±5,1)	3,0 (1,0-44,0)	0,30
Hospitalización	14,3 (±13,0)	11,5 (0,0-104,0)	15,7 (±11,6)	14,0 (1,0-96,0)	0,06

DE: desviación estándar; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*.

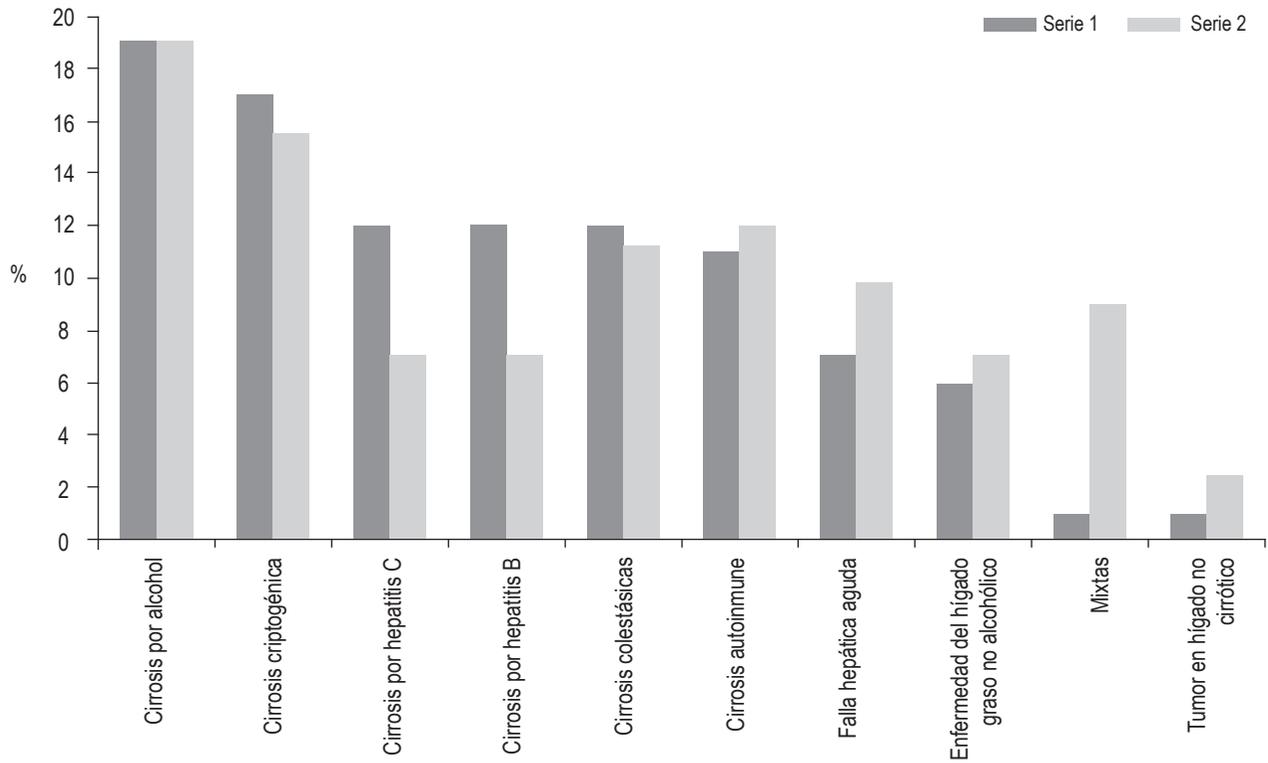


Figura 1. Etiología de la enfermedad hepática en pacientes con trasplante hepático.

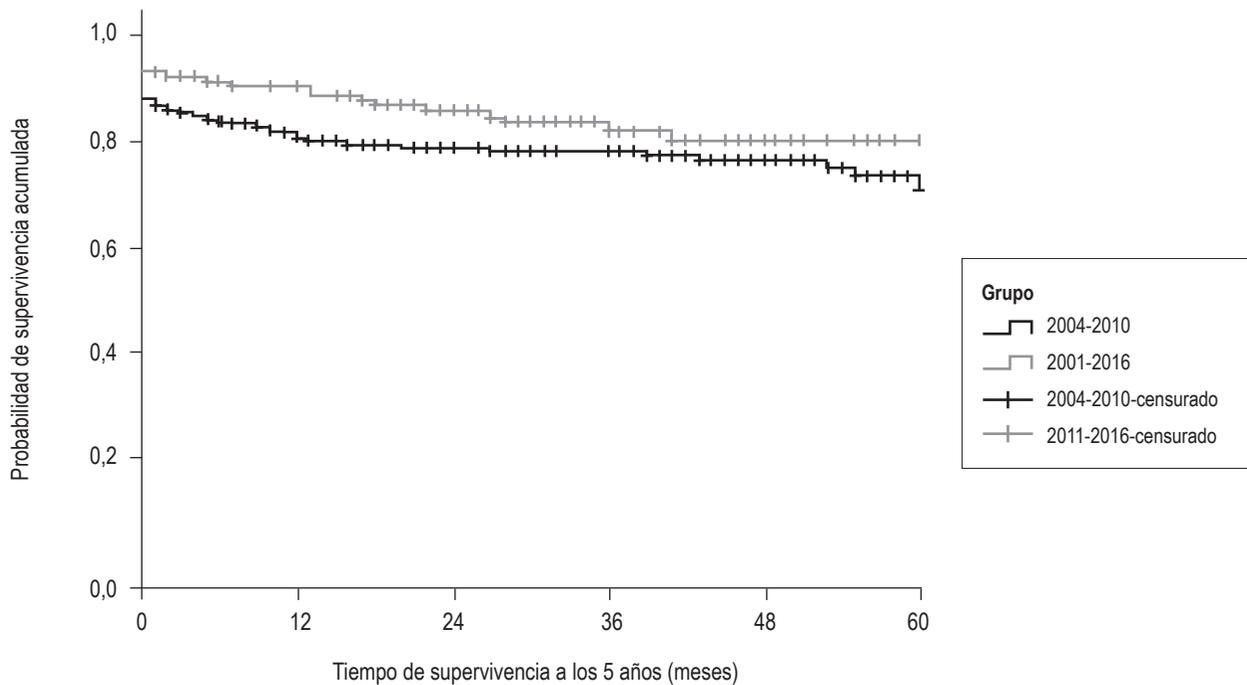


Figura 2. Supervivencia en las series de trasplante hepático en el Hospital Pablo Tobón Uribe.

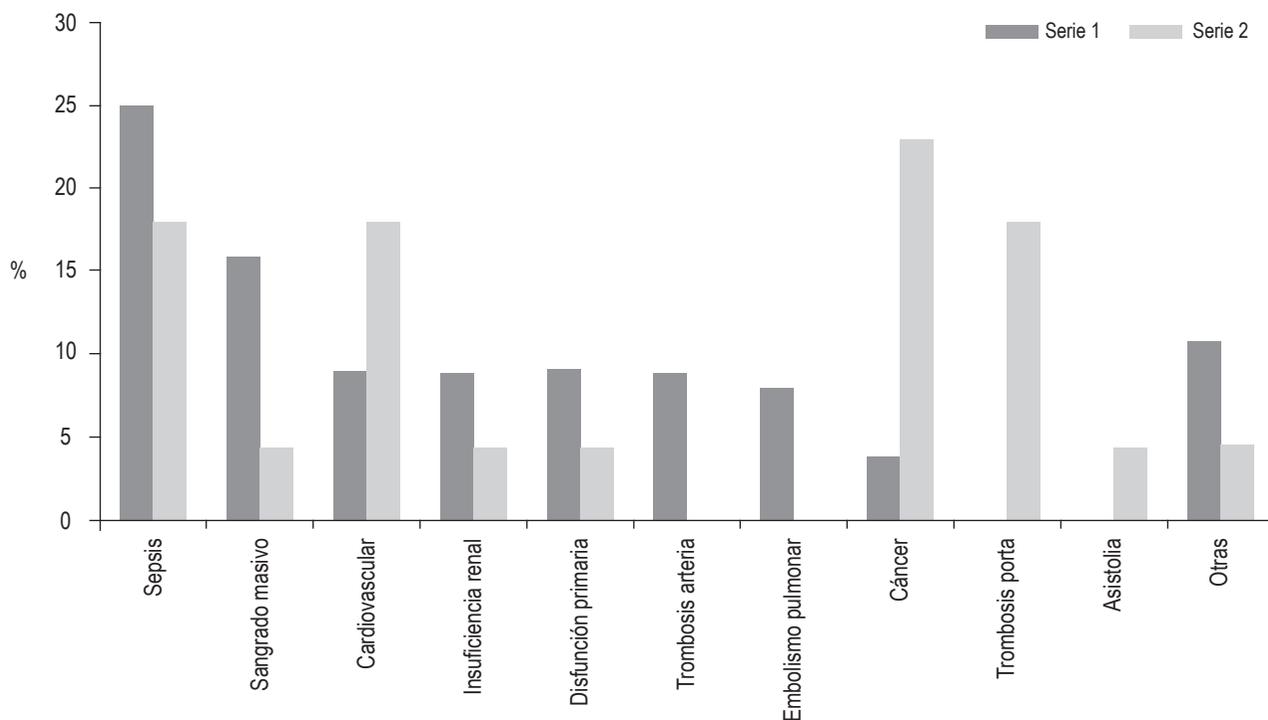


Figura 3. Causas de muerte postrasplante hepático en pacientes en el Hospital Pablo Tobón Uribe.

Tabla 2. Complicaciones postrasplante en pacientes en el Hospital Pablo Tobón Uribe

Tipo de complicación	2004-2010		2011-2016		Valor P
	Nro.	(%)	Nro.	(%)	
Perioperatoria					
Sangrado	63	(26,1 %)	30	(21,1 %)	0,342
Disfunción primaria	11	(4,6 %)	7	(4,9 %)	0,945
Síndrome de reperfusión	3	(1,2 %)	4	(2,8 %)	0,489
Vasculares					
Arteria	14	(5,8 %)	7	(4,9 %)	0,715
Vena hepática	14	(5,8 %)	7	(4,9 %)	0,715
Vena porta	14	(5,8 %)	7	(4,9 %)	0,715
Biliares	36	(14,9 %)	40	(28,2 %)	0,002*
Infecciosas					
Bacteriana	82	(34,0 %)	46	(32,4 %)	0,918
CMV	24	(10,0 %)	23	(16,2 %)	0,123
Herpes	16	(6,6 %)	8	(5,6 %)	0,926
Micótica	7	(2,9 %)	3	(2,1 %)	0,895
Tuberculosis	2	(0,8 %)	2	(1,4 %)	0,851
No especificada	105	(43,6 %)	0	(0,0 %)	0,000*
Rechazo	76	(31,5 %)	35	(24,6 %)	0,151

* Diferencia estadísticamente significativa.
CMV: citomegalovirus.

la serie 2 se documentaron los únicos casos de toxoplasmosis y estrongiloidiasis diseminada postrasplante hepático en nuestra institución.

Se encontró que hubo rechazo agudo probado por biopsia en el 24 % de los casos, y no se documentaron casos de rechazo crónico, sin diferencias con respecto a la serie 1. El trasplante hepático fue necesario en el 4,9 % de los pacientes, lo que se evidenció que permanece estable, ya que en la serie 1 fue del 6,6 %.

La recurrencia de hepatocarcinoma fue del 5 %, sin cambio entre las series. En todos los pacientes la causa de muerte fue la recurrencia que se presentó en el primer año, con enfermedad extrahepática y rápida evolución. Las otras neoplasias relacionadas con la muerte fueron el síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT) en dos pacientes y el cáncer de pulmón en un paciente. Se documentó la presencia de cáncer de piel en tres pacientes, sin ningún impacto en la supervivencia.

DISCUSIÓN

El trasplante hepático ha evolucionado en las últimas décadas, y gracias a los resultados obtenidos en la actualidad se acepta como una opción terapéutica de primera línea para los pacientes con diferentes enfermedades hepáticas (1, 8). El resultado más relevante de este estudio es el incremento

de la supervivencia a 1 y 5 años, siendo este último del 80 %, superior a la información previamente reportada en nuestro centro (2) y comparable a lo reportado recientemente en la última actualización del *US Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN) and the *Scientific Registry of Transplant Recipients* (SRTR) (9) y por centros de referencia en Estados Unidos y Europa, lo cual es relevante si se tienen en cuenta los múltiples problemas que existen en un país de recursos limitados como Colombia. Consideramos que los buenos resultados obtenidos corresponden a los avances en conocimiento y experiencia del grupo quirúrgico y médico de trasplante hepático durante los últimos años.

Los resultados de este estudio con respecto a la supervivencia a corto y a mediano plazo son los mejores reportados en Colombia y, de acuerdo con los hallazgos de la búsqueda que se realizó en las bases de datos, son los mejores reportados en Latinoamérica. En un estudio reciente desde otro centro de trasplante en Colombia se reportaron buenos resultados: una supervivencia a 5 años del 79 %; sin embargo, debe tenerse en cuenta que en ese estudio no se incluyeron los pacientes que murieron durante los primeros 30 días (fueron el 15 % de esa cohorte), con lo cual puede existir un sesgo de los resultados (10). Con respecto a otros reportes en la región, los resultados de este estudio son superiores a los reportados recientemente por Meirelles y colaboradores desde Brasil, quienes presentan la experiencia en el Hospital Israelita Albert Einstein, en donde se encontró una supervivencia a 5 años del 74,3 % (11), por Mattos y colaboradores desde el sur de Brasil, donde la supervivencia a 5 años fue de 53 % (12); además, fue superior a lo encontrado en un estudio multicéntrico realizado en Argentina, con una supervivencia a 1 año del 81 % (13), y a lo descrito en el Hospital Austral de Buenos Aires, en donde se encontró una supervivencia a 5 años del 76 % (14).

Muy recientemente, Muller y colaboradores reportaron el análisis de 7492 pacientes de trasplante hepático entre el período de 2010-2015 en un estudio multicéntrico internacional, que tenía como objetivo encontrar los mejores resultados posibles en una cohorte “ideal” de trasplante hepático al seleccionar los casos de bajo riesgo en centros experimentados y, de esta forma tratar de definir las referencias objetivas en los resultados clínicamente significativos postrasplante hepático (15). Los casos de bajo riesgo fueron los pacientes con puntaje MELD <20, primer trasplante, de donante cadavérico por muerte encefálica y con un puntaje de balance de riesgo (BAR) bajo. Con base en esos datos, determinaron que con esas características deberían obtenerse resultados como: una supervivencia a 1 año mayor al 90 %, una estancia en la UCI menor de 4 días, una estancia hospitalaria menor a 18 días, y retrasplante inferior al 4 %. Estos datos fueron comparables con nuestros resultados y confirman los avances de nuestro grupo. Cabe resal-

tar que las características de la mayoría de nuestros donantes son buenas y los tiempos en la lista de espera son cortos, lo cual tiene un impacto favorable sobre los resultados.

En cuanto a la mortalidad, es importante mencionar un cambio en las causas de muerte en los últimos años, donde el cáncer y las enfermedades cardiovasculares se presentan como las más frecuentes; estos datos son similares a los reportados en el mundo (16, 17), con una disminución de la sepsis y el sangrado, que fueron los más frecuentes en la primera serie y que tienen relación con unos mejores cuidados perioperatorios y una mayor experiencia quirúrgica. Con base en esos resultados se decidió realizar un ajuste del protocolo postrasplante con un tamizaje oncológico dirigido de acuerdo con las características y los factores de riesgo de cada paciente. En la serie 2 se reportaron muertes por trombosis portal, las cuales fueron tempranas y no hubo opción de realizar otros tratamientos o retrasplante hepático por extensión a la vena mesentérica superior, que se explican por el hecho de que la trombosis portal era una contraindicación absoluta en nuestro centro; no obstante, en los últimos años se empezó a realizar trasplante hepático en ese escenario, y hubo problemas en la selección de este subgrupo de pacientes.

Las complicaciones infecciosas se mantuvieron estables en el tiempo, aunque hubo un leve incremento de las infecciones por CMV en la serie 2; sin embargo, al analizar los datos estas infecciones fueron no solamente comparables sino inferiores a lo reportado en la literatura (18). Con base en los resultados anteriores, se decidió extender la estrategia exclusiva de profilaxis universal a los individuos de alto riesgo hacia un protocolo de seguimiento preventivo en los pacientes con riesgo intermedio de infección por CMV. Las tasas de infecciones por micobacterias han permanecido bajas, al igual que las infecciones micóticas. Cabe destacar el hecho de que en los últimos años no se han documentado infecciones invasivas por *Candida*, a pesar de que la profilaxis está dirigida exclusivamente a los individuos de alto riesgo.

El cambio principal con respecto a las complicaciones postrasplante fue el incremento significativo en las complicaciones biliares, específicamente la estenosis anastomótica, para lo cual se hizo un análisis con el grupo médico y quirúrgico de esta situación, pero no encontró una explicación objetiva para este incremento. Por el contrario, se planteó una estrategia para disminuir las complicaciones biliares: siempre que exista una duda con respecto a la anastomosis se dejará un tutor temporal en la vía biliar (sonda de Nelatón) durante las primeras semanas postrasplante, lo cual se ha relacionado con una disminución de la tasa de estenosis biliar (datos no publicados).

La supervivencia de los pacientes trasplantados con hepatocarcinoma fue similar a los otros pacientes, con unas tasas de recurrencia inferiores al 10 % y en concordancia a

lo reportado en la literatura mundial cuando se cumplen los criterios de Milán (19).

La enfermedad hepática por alcohol fue la principal indicación para el trasplante hepático en nuestra serie, similar a lo observado en otros países de Latinoamérica, y se mantiene estable en el tiempo. De las etiologías de enfermedad hepática debemos resaltar la hepatitis autoinmune, de la cual aunque no tenemos estudios de incidencia y prevalencia en el país, sabemos que se presenta con frecuencia en nuestro medio. Recientemente, Díaz Ramírez y colaboradores realizaron la descripción de las características de 278 pacientes, donde el 10 % de esa serie necesitó trasplante hepático (20). En este estudio, documentamos una reducción de la indicación de trasplante hepático por hepatitis B y hepatitis C, la cual asociamos con mejores opciones de tratamiento disponibles, hallazgos que están a la par con lo reportado actualmente en el mundo, y que incluso esperamos que mejoren en los próximos años.

Como limitaciones de este estudio se encuentran el diseño retrospectivo, monocéntrico y la exclusión de la población de retrasplante, trasplante combinado hígado-riñón y trasplante multivisceral debido a las características no comparables de estos grupos de pacientes.

En conclusión, el trasplante hepático es una terapia efectiva y de primera línea para diferentes enfermedades hepáticas agudas y crónicas en pacientes seleccionados, cuyos resultados a corto y mediano plazo en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín son comparables a los obtenidos en Estados Unidos y Europa.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses.

Fuente de financiación

Los autores declaran que no recibieron ninguna financiación.

REFERENCIAS

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016 Feb;64(2):433-485. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>.
2. Santos O, Londoño M, Marín J, Muñoz O, Mena Á, Guzmán C, *et al.* An experience of liver transplantation in Latin America: a medical center in Colombia. *Colomb Med (Cali).* 2015 Mar 30;46(1):8-13. <https://doi.org/10.25100/cm.v46i1.1400>.
3. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant.* 2010 Apr;10(4 Pt 2):1003-19. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03037.x>.
4. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, *et al.* Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012 Sep;57(3):675-88. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.04.015>.
5. De Bona M, Ponton P, Ermani M, Iemmolo RM, Feltrin A, Boccagni P, *et al.* The impact of liver disease and medical complications on quality of life and psychological distress before and after liver transplantation. *J Hepatol.* 2000 Oct;33(4):609-15. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80012-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80012-4).
6. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, *et al.* Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013 Aug 27;96(4):333-60. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31829df29d>.
7. Fung J, Wong T, Chok K, Chan A, Cheung TT, Dai JW, *et al.* Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years. *Hepatology.* 2017 Oct;66(4):1036-1044. <https://doi.org/10.1002/hep.29191>.
8. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, *et al.* Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl.* 2013 Jan;19(1):3-26. <https://doi.org/10.1002/lt.23566>.
9. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Harper AM, *et al.* OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2018 Jan;18 Suppl 1:172-253. <https://doi.org/10.1111/ajt.14559>.
10. Londoño JF, Agudelo Y, Guevara G, Cardona D. Factores clínicos y demográficos asociados con la supervivencia de los pacientes mayores de 14 años con trasplante hepático, en el hospital universitario de San Vicente Fundación, 2002 a 2013. *Rev Col Gastroenterol.* 2016 Sep;31(3): 208-215. <https://doi.org/10.22516/25007440.92>.
11. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, *et al.* Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo).* 2015 Jan-Mar;13(1):149-52. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3164>.
12. Mattos ÂZ, Mattos AA, Sacco FK, Hoppe L, Oliveira DM. Analysis of the survival of cirrhotic patients enlisted for liver transplantation in the pre- and post-MELD era in southern Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2014 Jan-Mar;51(1):46-52. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032014000100010>.
13. Cejas NG, Villamil FG, Lendoire JC, Tagliafichi V, Lopez A, Krogh DH, *et al.* Improved waiting-list outcomes in Argentina after the adoption of a model for end-stage liver disease-based liver allocation policy. *Liver Transpl.* 2013 Jul;19(7):711-20. <https://doi.org/10.1002/lt.23665>.
14. Piñero F, Cheang Y, Mendizabal M, Cagliani J, Gonzalez Campaña A, Pages J, *et al.* Incidence, risk factors, and outcomes related with neurological events after liver transplanta-

- tion in adult and pediatric recipients. *Pediatr Transplant*. 2018 May;22(3):e13159. <https://doi.org/10.1111/ptr.13159>.
15. Muller X, Marcon F, Sapisochin G, Marquez M, Dondero F, Rayar M, *et al*. Defining Benchmarks in Liver Transplantation: A Multicenter Outcome Analysis Determining Best Achievable Results. *Ann Surg*. 2018 Mar;267(3):419-425. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002477>.
 16. VanWagner LB, Lapin B, Levitsky J, Wilkins JT, Abecassis MM, Skaro AI, *et al*. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014 Nov;20(11):1306-16. <https://doi.org/10.1002/lt.23950>.
 17. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2009 Dec;137(6):2010-7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.070>.
 18. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, *et al*. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018 Jun;102(6):900-931. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002191>.
 19. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>.
 20. Díaz-Ramírez GS, Marín-Zuluaga JI, Donado-Gómez JH, Muñoz-Maya O, Santos-Sánchez Ó, Restrepo-Gutiérrez JC. Characterization of patients with autoimmune hepatitis at an university hospital in Medellín-Colombia: cohort study. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb;41(2):87-96. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.09.003>.