

Trasplante hepático: evolución, curva de aprendizaje y resultados después de los primeros 300 casos

JUAN FRANCISCO GUERRA^{1,2*}, JOSÉ LUIS QUEZADA^{2,a},
ALEJANDRA CANCINO^{1,b}, MARCO ARRESE^{1,3}, RODRIGO WOLFF^{1,3},
CARLOS BENÍTEZ^{1,3}, JUAN CARLOS PATTILLO^{1,4},
JUAN CRISTÓBAL GANA^{1,5}, MARIO CONCHA^{1,6}, LUIS CORTÍNEZ^{1,6},
MAGDALENA VERA^{1,7}, PAULA MIRANDA^c, FRANCISCO RUBILAR^c,
ANDRES TRONCOSO^{2,a}, EDUARDO BRICEÑO^{1,2}, MARTÍN DIB^{1,2},
NICOLÁS JARUFE^{1,2}, JORGE MARTÍNEZ^{1,2}

Liver transplantation: development, learning curve and results after the first 300 cases

Background: Liver transplantation (LT) is an option for people with liver failure who cannot be cured with other therapies and for some people with liver cancer. **Aim:** To describe, and analyze the first 300 LT clinical results, and to establish our learning curve. **Material and Methods:** Retrospective cohort study with data obtained from a prospectively collected LT Program database. We included all LT performed at a single center from March 1994 to September 2017. The database gathered demographics, diagnosis, indications for LT, surgical aspects and postoperative courses. We constructed a cumulative summation test for learning curve (LC-CUSUM) using 30-day post-LT mortality. Mortality at 30 days, and actuarial 1-, and 5-year survival rate were analyzed. **Results:** A total of 281 patients aged 54 (0-71) years (129 women) underwent 300 LT. Ten percent of patients were younger than 18 years old. The first, second and third indications for LT were non-alcoholic steatohepatitis, chronic autoimmune hepatitis and alcoholic liver cirrhosis, respectively. Acute liver failure was the LT indication in 51 cases (17%). The overall complication rate was 71%. Infectious and biliary complications were the most common of them (47 and 31% respectively). The LC-CUSUM curve shows that the first 30 patients corresponded to the learning curve. The peri-operative mortality was 8%. Actuarial 1 and 5-year survival rates were 82 and 71.4%, respectively. **Conclusions:** Outcome improvement of a LT program depends on the accumulation of experience after the first 30 transplants and the peri-operative mortality directly impacted long-term survival.

(Rev Med Chile 2019; 147: 955-964)

Key words: Learning Curve; Liver Transplantation; Survival Analysis.

¹Programa de Trasplante Hepático. Red de Salud UC-Christus. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Cirugía Digestiva. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Gastroenterología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁴Sección de Cirugía Pediátrica, División de Cirugía. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁵División de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁶División de Anestesia. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁷Departamento de Medicina Intensiva. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^aResidente de Cirugía Digestiva.

^bEnfermera Coordinadora Trasplante.

^cInterno de Medicina, Escuela de Medicina.

*Actualmente: MedStar Georgetown University Hospital, Washington, Estados Unidos.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 23 de enero de 2019, aceptado el 5 de agosto de 2019.

Correspondencia a:
Dr. Jorge A. Martínez C.
Departamento de Cirugía Digestiva.
Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.
Diagonal Paraguay 362, Santiago.
jamartin@med.puc.cl

La mortalidad por enfermedades hepáticas en Chile alcanzó una tasa de 24,4/100.000 habitantes en 2012 (4,2% del total de muertes); el 70% hombres¹. El trasplante hepático (TH) es actualmente la mejor alternativa terapéutica para diversas enfermedades hepáticas agudas y crónicas

en estado terminal y para diferentes cánceres y enfermedades metabólicas²⁻⁴.

Han transcurrido más de 50 años desde el primer trasplante de hígado realizado por Thomas Starzl el año 1963 en Denver, Estados Unidos de Norteamérica⁵. Desde entonces, el expo-

nencial desarrollo de la medicina ha permitido estandarizar sus indicaciones, establecer equipos multidisciplinarios y unidades de tratamiento intensivo, lo que sumado a los avances en técnica quirúrgica, preservación de órganos y tratamiento inmunosupresor, han consolidado este procedimiento en una alternativa terapéutica de eficacia demostrada⁶.

A nivel mundial se han obtenido cifras de mortalidad peri-operatoria menores a 10%, con tasas de supervivencia a 5 años que superan 75% en muchos programas^{7,8}.

Siguiendo el entusiasmo de los primeros trasplantes renales y de corazón realizados en los '60 en nuestro país, se intentó –sin éxito– el primer TH en 1969 por el equipo de Elías Bitrán en Valparaíso. No fue, sin embargo, hasta 1985 en que Juan Hepp y equipo realizaron el primer procedimiento exitoso en Santiago¹⁰.

En 1994, nuestro centro se sumó a este desafío con el primer TH realizado por Sergio Guzmán. A partir de entonces se han ido incorporando paulatinamente cada uno de los avances de esta disciplina, permitiendo dar cuenta hoy en día de entre 30 y 40% de los TH realizados cada año en nuestro país^{11,12}.

Complementando publicaciones nacionales previas^{10,13-17}, el objetivo de este trabajo es describir la evolución de nuestro programa, analizar sus resultados y establecer la curva de aprendizaje de los primeros 300 TH realizados en nuestra institución.

Material y Método

Estudio de cohorte retrospectivo, a partir de una base de datos anónima recolectada prospectivamente, que incluye todos los pacientes consecutivos trasplantados de hígado entre marzo de 1994 y septiembre de 2017. El protocolo fue aprobado por el comité de ética institucional e incluyó variables demográficas, diagnóstico, indicación de trasplante, técnica quirúrgica, complicaciones y sobrevida de todos los pacientes, incluyendo pacientes pediátricos < 18 años.

Considerando que en Chile se comenzó a utilizar a partir de 2013 el puntaje según el "Model for End-Stage Liver Disease" (MELD) como criterio de asignación de injerto para TH y que previamente se enlistaban los pacientes por antigüedad en base al *score* de Child-Pugh, se registraron ambos puntajes al día del trasplante y se calculó

retrospectivamente el puntaje por MELD de los pacientes trasplantados previo a 2013, para realizar un análisis comparativo¹⁸⁻²¹. En el caso de pacientes con hepatocarcinoma (HCC), se utilizó el puntaje MELD real según el grado de insuficiencia hepática y no el operacional (que considera además el tiempo de espera).

Injertos de criterios expandidos^{22,23}, se consignaron aquellos de donantes ≥ 60 años, con esteatosis hepática ($\geq 33\%$)²⁴, de donantes fallecidos con paro cardíaco, con tiempo de isquemia fría > 10 h, con infección viral B, C o VIH eventualmente implantados.

Para el análisis de la indicación de trasplante, se definió falla hepática fulminante (FHF) según los criterios del King's College²⁵ y se emplearon los criterios de Milán para la indicación de trasplante en pacientes con HCC²⁶. La información de pacientes pediátricos se analizó por separado respecto de aquellos correspondientes a los adultos.

Como rechazo celular agudo del injerto se consideró aquellos con confirmación histopatológica (criterios Banff, 1995²⁷) en sus grados moderado y grave que requirieron algún tipo de tratamiento en su terapia inmunosupresora.

Se contabilizaron todas aquellas complicaciones post TH acontecidas a lo largo del seguimiento. Particularmente, para complicaciones cardiovasculares, neurológicas, reoperaciones precoces y mortalidad operatoria, se consideraron aquellas ocurridas durante los 30 días post TH y/o antes del alta hospitalaria.

Las complicaciones infecciosas fueron divididas en 3 grupos: las originadas por hongos/ protozoos, virales y bacterianas. Las complicaciones biliares fueron aquellas con repercusión clínica que requirieron de tratamiento, excluyendo aquellas secundarias a una complicación arterial, en cuyo caso se analizaron como complicaciones vasculares.

Se consideró falla renal post TH, aquella que se presentó como una insuficiencia renal persistente ≥ 3 meses ya fuese ésta multifactorial, insuficiencia renal aguda de paciente grave o definida como 2ª a anticalcineurínicos. Complicaciones cardiovasculares fueron las arritmias y las complicaciones de carácter isquémico. Las complicaciones neurológicas se consignaron según criterios previamente publicados²⁸.

Para establecer la curva de aprendizaje, se desarrolló una prueba sumatoria acumulativa

para construir una curva de aprendizaje (LC-CU-SUM)²⁹⁻³² en relación a la mortalidad operatoria post TH. Considerando un error alfa de 0,05 y beta de 0,15, con una mortalidad (tasas de error) aceptable e inaceptable de 5% y 10%^{33,34} respectivamente. Esta curva establece un punto de corte gráfico que luego de ser sobrepasado, designa el momento en que se adquiere control sobre el procedimiento.

La supervivencia global se analizó a 1 y 5 años a través de curvas de sobrevida actuarial considerando todos los pacientes intervenidos después de la curva de aprendizaje. Para los pacientes re-trasplantados, se consideró la sobrevida respecto al primer trasplante. De igual forma, se realizó el análisis de los subgrupos pediátrico, adulto y según el carácter de la indicación (urgente o electiva).

Se evaluó la mortalidad a 30 días y la sobrevida al año respecto a la totalidad de procedimientos realizados según el año del TH. Por último, se evaluó la sobrevida al año post trasplante analizada en grupos de 45 casos.

Los datos obtenidos fueron analizados por incidencia, medias y medianas según correspondiera. Tanto para el análisis comparativo de datos, mediante test de Mann-Withney, como para desarrollar las curvas de sobrevida correspondientes, se utilizó el programa SPSS v.22.

Resultados

Se realizaron 300 TH en 281 pacientes, 129 mujeres (43%); edad mediana: 54 años (0-71). El 9,7% correspondió a < 18 años y 45,7%, tenía \geq 55 años al momento del trasplante. La tasa de re-trasplante fue de 6,3% (Tabla 1).

Los principales diagnósticos en adultos fueron las cirrosis por esteato-hepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis autoinmune (HAI) y daño hepático por alcohol. Aunque la HAI persiste como patología frecuente en población pediátrica, la principal enfermedad en niños fue la atresia de vías biliares (Tabla 2).

Las indicaciones de TH fueron, principalmente, la evolución crónica de la enfermedad de base en 193 casos (64,3%) y la FHF en 51 pacientes (17%). HCC asociado se pesquisó en 57 pacientes (19%) y 25,6% de los TH tuvo carácter de urgencia.

En 88,3% de los pacientes cirróticos, el tras-

plante se realizó en un estadio \geq B de Child-Pugh¹⁸ con un puntaje MELD promedio de 20 (6-40) (14,3% tenía un puntaje > 30). Previo y posterior al 2013, los puntajes MELD promedio fueron 18 (6-40) y 22 (6-40) respectivamente ($p = 0,012$).

Donantes

El 61,2% de los donantes fallecidos fueron hombres, con una edad mediana de 41 años (7-67), cuya causa de fallecimiento correspondió a un traumatismo encéfalo-craneano (36%) y accidente vascular encefálico (30%) principalmente. La compatibilidad donante/receptor fue idéntica o compatible en todos los casos.

En la mayoría de los injertos se obtuvo una biopsia de banco y/o post reperfusión. El conjunto de órganos tenía una esteatosis media de 19,1% (DS 30,5%), 72% \leq 33%. Se utilizaron 119 (39,6%) órganos de criterios expandidos; 63 casos con más de un criterio. Fallecidos \geq 60 años fueron 22 donantes; 25 tuvieron un paro cardíaco, injertos con

Tabla 1. Variables demográficas

| Variabes | n adulto = 271 (100%) | n pediátrico = 29 (100%) |
|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Edad – años | 56 (19 - 71) | 2 (0 - 17) |
| Edad < 15 años | | 23 (79,3%) |
| Edad > 64 años | 43 (15,9%) | |
| Sexo – Femenino | | |
| MELD / PELD – mediana (min-máx.) | 115 (42,4%) 20 (6 - 40) | 14 (48,3%) 18 (3 - 40) |
| Donante fallecido | 268 (98,9%) | 16 (55,2%) |
| Re-trasplante | 16 (5,9%) | 3 (10,3%) |
| Región de origen | | |
| - Región Metropolitana | 161 (59,4%) | 12 (41,3%) |
| - V | 23 (8,5%) | 1 (3,5%) |
| - VI | 8 (3%) | 2 (7%) |
| - II | 8 (3%) | 2 (7%) |
| - VII | 8 (3%) | 1 (3,5%) |
| - VIII | 7 (2,6%) | 3 (10,3%) |
| - IV | 4 (1,5%) | 1 (3,5%) |
| - X | 4 (1,5%) | 1 (3,5%) |
| - I | 3 (1,1%) | |
| - IX | 2 (0,7%) | 1 (3,5%) |
| - III | 2 (0,7%) | |
| - XII | 2 (0,7%) | |
| - XV | | 1 (3,5%) |

Tabla 2. Diagnóstico de enlistamiento e indicación de trasplante

| Variables | n adulto = 271 (100%) | n pediátrico = 29 (100%) |
|--------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Diagnóstico | | |
| - NASH | 48 (17,8%) | |
| - HAI | 44 (16,2%) | 5 (17,2%) |
| - DHC x OH | 42 (15,5%) | |
| - Criptogénico | 30 (11%) | 5 (17,2%) |
| - VHC | 27 (10%) | |
| - Cirrosis biliar primaria | 21 (7,7%) | |
| - Hemocromatosis | 19 (7%) | |
| - Enf. poliquística | 9 (3,3%) | |
| - Drogas | 4 (1,5%) | |
| - Otras metab. | 3 (1,1%) | 1 (3,4%) |
| - Metástasis tu neuroendoc. | 3 (1,1%) | |
| - Nieman pick | 2 (0,7%) | 1 (3,4%) |
| - VHA | 2 (0,7%) | |
| - VHB | 2 (0,7%) | 1 (3,4%) |
| - Hepatoblastoma | | 3 (10,3%) |
| - Déficit ornitina transcarbamilasa | | 1 (3,4%) |
| - Parvovirus | 1 (0,4%) | |
| - Rendu Osler Weber | 1 (0,4%) | |
| - Metástasis GIST gástrico | 1 (0,4%) | |
| - Atresia vía biliar | | 8 (27,6%) |
| - Sd. Alagylle | | 1 (3,4%) |
| - Falla injerto primario | 6 (2,2%) | 3 (6,9%) |
| - Recidiva enfermedad base | 6 (2,2%) | |
| Indicación trasplante | | |
| - Evolución patología 1 ^a | 175 (64,6%) | 18 (62%) |
| - FHF | 42 (15,5%) | 8 (27,6%) |
| - HCC | 48 (17,7%) | |
| - Otra | 6 (2,2%) | 3 (10,4%) |

esteatosis $\geq 33\%$, 84 y con isquemia fría > 10 h, 47; injertos infectados por virus hepatitis B y C, uno de cada uno, sin donantes con infección por VIH.

El injerto fue obtenido a partir de un donante vivo en 16 casos (5,3%); tres, para un TH adulto. En ocho donantes los injertos para niños se obtuvieron mediante técnica laparoscópica. Se realizaron 2 split (bipartición) hepáticos, ambos casos para un adulto y un niño; uno de los adultos fue trasplantado en otra institución.

Técnica

La técnica quirúrgica más utilizada correspondió a un Piggy-Back modificado^{35,36}, en 65% de los casos, mientras que la técnica clásica con resección de vena cava se realizó en 25%³⁷. En 10% restante se realizó la técnica de Piggy-Back clásica³⁸. La duración media del TH fue 395 (DS 141) min, con un tiempo de isquemia fría de 485 (DS 184) min

y 44 (DS 30) min de isquemia caliente.

En 4 casos fue necesario realizar un puente venoso y en 8, uno arterial. Para la reconstrucción del árbol biliar, se realizaron 58 (19,3%) derivaciones bilio-entéricas; 239 (79,7%) anastómosis conducto a conducto; en 72 de ellas con un tutor (29,7%). En el grupo pediátrico, la derivación bilio-entérica fue la forma de reconstrucción por excelencia (75,9%).

El tratamiento inmunosupresor inicial basado en altas dosis de corticoides de inducción, asociado a ciclosporina y azatioprina en la mantención. A partir del año 2000 fue modificado moderando las dosis de corticoides, reemplazando la azatioprina por el micofenolato mofetilo y estableciendo el tacrólimus como el anticalcineurínico principal. Durante los últimos 8 años, se incluyó basiliximab como tratamiento para retrasar el inicio de agentes inhibidores de calcineurina.

Complicaciones

Las complicaciones post-operatorias correspondieron a eventos frecuentes en la evolución de un trasplantado, alcanzando hasta 71% de los casos (213 pacientes). Rechazo celular agudo moderado o grave se constató en 12,3% de los pacientes (Tabla 3).

Las complicaciones de mayor incidencia fueron las infecciosas (47%), seguidas por las biliares

Tabla 3. Complicaciones post trasplante.

| Complicación | n Adultos (%) | n Pediátrico (%) |
|---------------------------|---------------|------------------|
| Infecciosa | 135 (49,8%) | 6 (23%) |
| Infecciosa bacteriana | 122 | 9 |
| Colangitis | 22 | 3 |
| Sepsis | 21 | 3 |
| Neumonía | 21 | |
| ITU | 15 | 1 |
| Colección intraabd. | 6 | |
| Peritonitis | 2 | 1 |
| Otras bacterianas | 35 | 1 |
| Virales | 129 | 3 |
| CMV | 10 | 1 |
| Hongos/Protozoos | 41 | 3 |
| Aspergiloma | 5 | |
| Vascular (Tromb art. Ped) | 49 (18%) | 4 (13,8%) |
| Trombosis art. hep. común | 14 | 1 |
| Trombosis vena porta | 8 | 4 |
| Estenosis vena porta | 6 | 3 |
| Estenosis anast. art. hep | 4 | 3 |
| Trombosis vena cava inf. | 4 | 2 |
| Trombosis art. hep. der. | 5 | |
| Trombosis vena suprahep. | 3 | 1 |
| Otras | 6 | |
| Biliar | 83 (30,6%) | 9 (31%) |
| Estenosis anast. Biliar | 49 | 5 |
| Estenosis no anastomótica | 29 | 3 |
| Salida tutor | 7 | |
| Biloma | 4 | 2 |
| Fístula biliar | 6 | |
| Obstrucción por coag. | 1 | |
| Litiasis extrahepática | 1 | |
| Otras | | |
| Hemorrágica | 40 (14,7%) | 5 (17,2%) |
| Insuf. renal | 41 (15,1%) | 3 (10,3%) |
| Compl. neurológica | 44 (16,2%) | 3 (10,3%) |
| Compl. cardiovascular | 23 (8,5%) | 2 (6,9) |
| Rechazo Mod. – Sev. | 28 (10,3%) | 9 (31%) |

(30,6%). Entre las complicaciones biliares, la estenosis biliar es la más frecuente, presentándose de forma tardía (≥ 3 meses post trasplante) en 55% de los casos y requiriendo resolución quirúrgica en 26% de éstos.

Las complicaciones vasculares ocurrieron en 49 TH adultos (18%) y el compromiso arterial representó el 58% de ellos. Los eventos vasculares más frecuentes fueron las trombosis arterial y portal, asociándose en adultos a una mortalidad a 3 meses de 28%, con indicación de re-trasplante en 13%. En el grupo pediátrico, 4 pacientes presentaron complicaciones vasculares (13,8%). La complicación portal fue la más frecuente.

Entre las complicaciones neurológicas, aquellas más frecuentes resultaron ser el delirium y convulsiones secundarias a drogas.

Al dividir la morbilidad según el evento y grupo trasplantado, destaca una tasa de 41,4% de reoperaciones en el grupo pediátrico sobre 11,4% en los adultos.

A través de la curva LC-CUSUM se determinó que los 30 primeros casos correspondieron a la curva de aprendizaje (Figura 1). Estos fueron

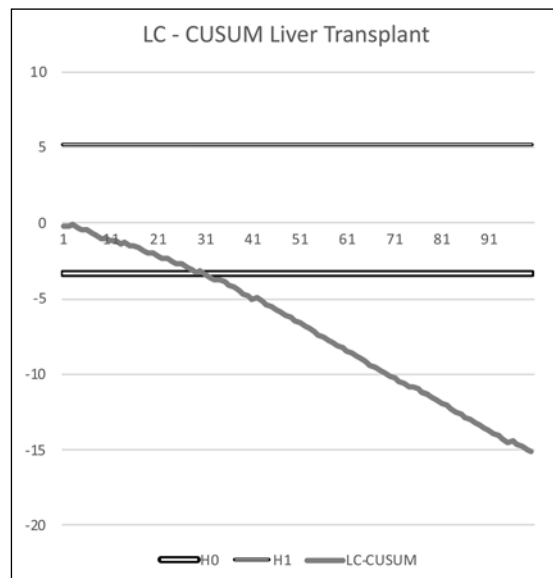


Figura 1. Curva de aprendizaje (LC-CUSUM). La curva establece que el procedimiento puede considerarse aprendido a partir del caso 31. H0 representa la hipótesis nula en la cual no existe control sobre procedimiento y H1, la hipótesis alternativa en la cual representa una desviación aceptable en cuanto a un procedimiento adecuado establecido en base a las tasas de fallo aceptables e inaceptable, 5% y 10% respectivamente.

efectuados entre los años 1994 y 2003 con un volumen de menos de 10 casos/año. Cifra que durante la última década ascendió a más de 20 trasplantes/año³⁹.

Se observó una evolución favorable respecto a las tasas de mortalidad peri-operatoria y sobrevida anual que, en promedio para los últimos 3 años, alcanzaron 8% y 87% respectivamente (Figura 2a, 2b). Igual ascenso se visualiza en el gráfico de sobrevida anual según número de casos tratados, el cual muestra una pendiente favorable de 0,67 (IC 95%; 0,399-0,941; $p = 0,001$) y un $R^2 = 0,209$. (Figura 2c).

La sobrevida global a 1 y 5 años fue de 82% y 71,4% respectivamente. Con una mediana de sobrevida a largo plazo de 119 meses (IC 95%; 74,9-163) (Figura 3a). Destacan por un lado, la mantención en la sobrevida del grupo pediátrico en torno al 81%, una vez superado el año post TH (Figura 3b) y, por otro, la más alta mortalidad durante el primer año de aquellos pacientes sometidos a una intervención de urgencia (Figura 3c).

Caso particular es el de un paciente vivo aún, trasplantado el año 1996, actualmente sin terapia inmunosupresora.

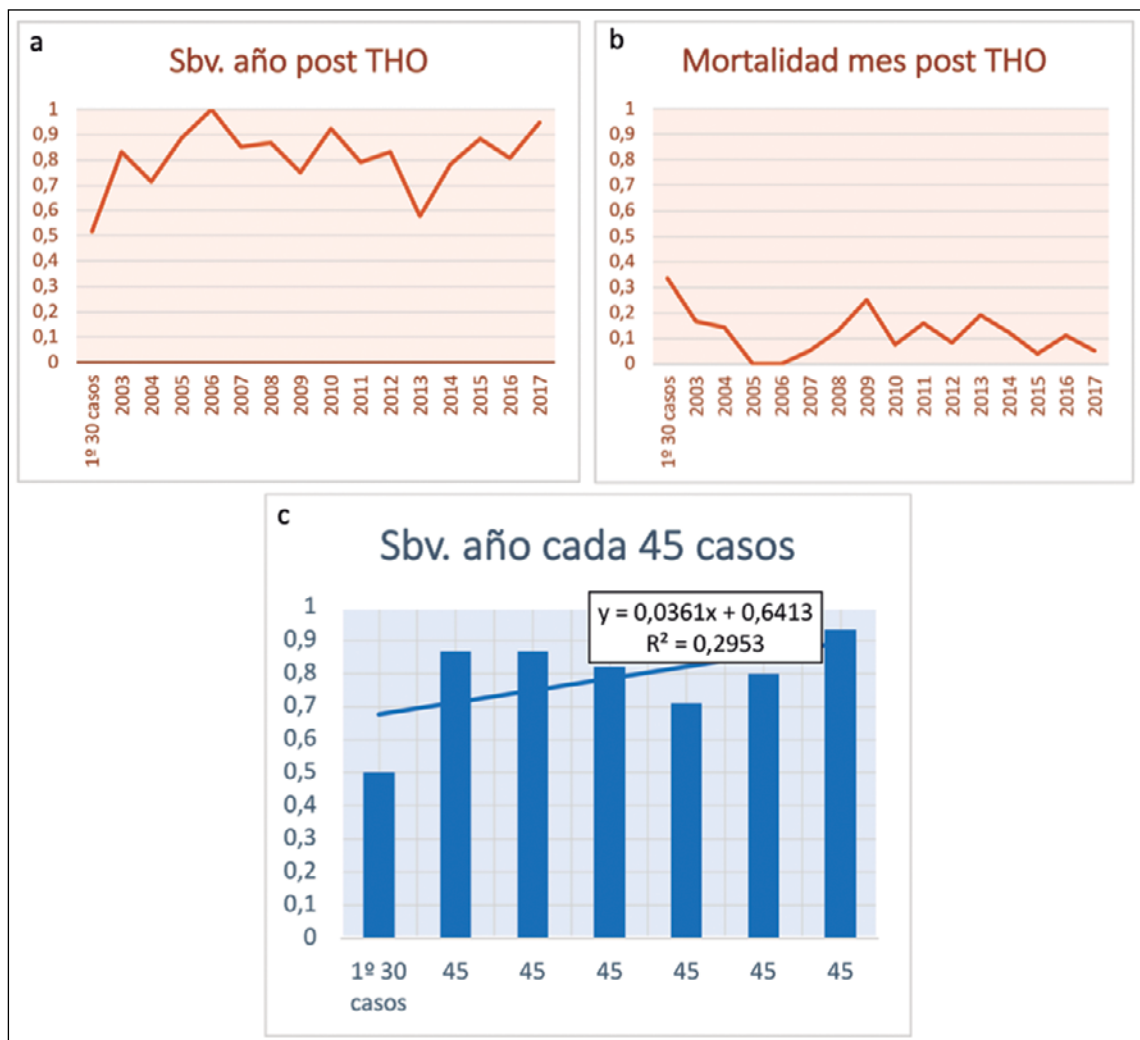


Figura 2. Curvas de evolución del programa. 2a. Curva de sobrevida (Sbv.) al año post trasplante según año calendario en que se realizó el TH. 2b. Mortalidad dentro del primer mes post TH según año calendario en que se realizó el TH. 2c. Sobrevida (Sbv.) al año por cada grupo de 45 TH realizados.

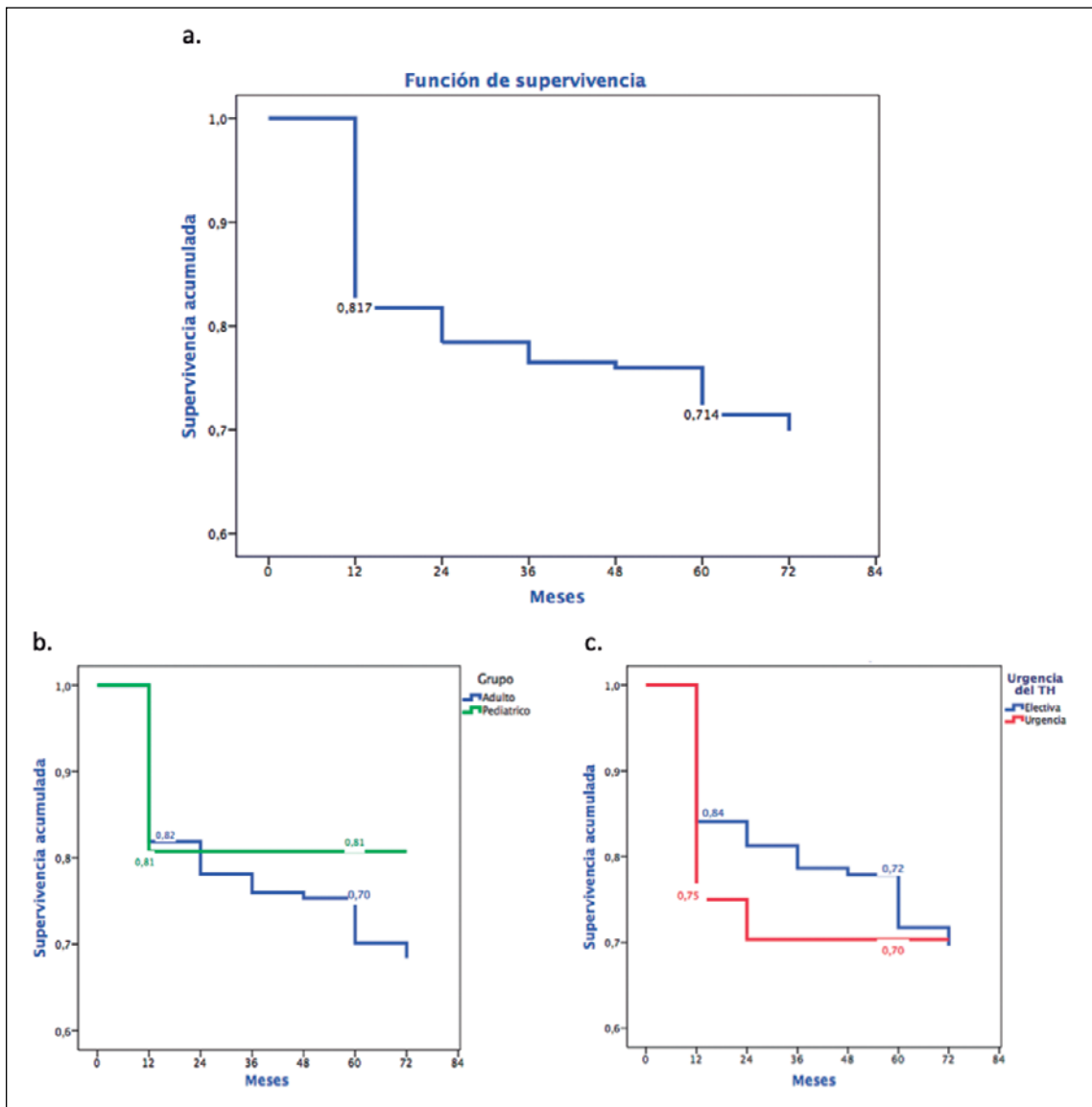


Figura 3. Curvas de supervivencia. 3a. Curva de supervivencia actuarial. 3b. Curva supervivencia actuarial según grupo adulto o pediátrico. 3c. Curva supervivencia actuarial según TH electivo o de urgencia.

Discusión

La baja donación de órganos en nuestro país no ha permitido aumentar sustancialmente la tasa de trasplantes. De esta forma, la capacidad para alcanzar resultados adecuados que resulten comparables a nivel mundial se ve restringida. Lograr 300 TH es una cifra significativa para nuestro

medio. Analizar el desarrollo y la evolución de nuestro programa, resulta ser un aporte sustancial.

A lo largo de más de 20 años, se han alcanzado tasas de supervivencia a 1 y 5 años, de 81,7 y 71,4% respectivamente, cercanas a las publicadas en la literatura internacional^{7,40,41}. El aprendizaje se logró posterior a los primeros 30 casos, basado en la curva LC-CUSUM obtenida.

Los mejores resultados inmediatos obtenidos a mayor número de procedimientos realizados sumado a un volumen de más de 20 TH/año³⁹ alcanzado durante la última década, han permitido mejorar los resultados a largo plazo.

Enfermedades históricamente conocidas como las principales indicaciones de TH como las cirrosis virales hepatitis B y C o las patologías agrupadas de origen autoinmunitario^{13,17,40,42-44} fueron reemplazadas por la cirrosis NASH en nuestra serie. Hecho concordante con el paulatino aumento de esta enfermedad a lo largo de los años^{40,45,46}. El HCC como indicación de TH alcanzó 17,7%, mientras la FHF permanece constante en torno a cifras históricas nacionales^{13,17}.

Respecto a otros estudios nacionales, la atresia de vías biliares en el grupo pediátrico y la tasa de re-trasplante global presentaron una menor proporción^{13,17}. En el primer caso, probablemente debido al bajo número de pacientes pediátricos de esta serie y en el segundo, debido a los avances en técnica quirúrgica y en terapia inmunosupresora, con una muy baja tasa de rechazo agudo.

Las complicaciones biliares aún constituyen una fuente de morbilidad del TH, presentándose en globo en 30,6% de nuestros TH en adultos (18% de estenosis de anastómosis biliar)^{16,47,48}. Aunque su frecuencia no ha logrado reducirse en el tiempo^{14,49}, su pesquisa y mejor tratamiento han permitido que no se traduzca en una mayor mortalidad peri-operatoria.

Al analizar los resultados según año de trasplante, podemos observar una relación inversa entre la mortalidad operatoria y la sobrevida al año post trasplante. Relación que se exacerba durante el 2013, posiblemente, debido al impacto de la asignación de injertos hepáticos por gravedad de pacientes según MELD^{20,21}. Esta situación probablemente se tradujo en que ese año se trasplantaron pacientes más graves que estaban en espera acumulados en la lista nacional. Creemos además, que el hecho de que 25,6% de nuestros TH fueron de indicación de urgencia, sumado a que 45,7% de nuestros pacientes tenían \geq 55 años al momento del trasplante (factor de riesgo de mortalidad según Agopian et al.⁴⁰) dan cuenta del impacto inicial negativo.

Las limitantes de este estudio, son su carácter no concurrente y el bajo número de casos en el grupo pediátrico. Respecto a este último punto, destaca que al realizar un análisis global del TH

en niños, se observó que una vez superado el primer año post TH, la sobrevida se mantiene a largo plazo.

No encontramos literatura que establezca una curva de aprendizaje en TH que resulte replicable. El presente estudio plantea por primera vez una curva de aprendizaje utilizando una curva LC-CUSUM basada en la mortalidad operatoria. Este aprendizaje se alcanzaría luego de los 30 primeros casos.

Todo intento por formar un equipo de trabajo para el tratamiento de patologías de alta complejidad, requerirá de un tiempo de adaptación asociado a una curva de aprendizaje^{39,50-52}. Los resultados alcanzados por nuestra institución en TH, con sobrevidas a 1 y 5 años comparables a la literatura internacional^{7,40}, son ejemplo de su evolución y perfeccionamiento.

Agradecimientos: Los autores quisieran agradecer a los Doctores Rosa María Pérez, Humberto Soriano, Rodrigo Montaña y Guillermo Bugedo, por su incansable compromiso con los pacientes del Programa de Trasplante Hepático de nuestra institución, como a todo el personal y equipo de Pabellones, Unidades de Intensivo, Intermedio de Clínica UC, por su desinteresada labor y colaboración en el cuidados de nuestros pacientes

Referencias

1. DEIS (Departamento de Estadísticas e Información de Salud). Defunciones y mortalidad por causas según regiones 2000-2011. Chile. 2012.
2. Eghtesad B, Aucejo F. Liver transplantation for malignancies. *J Gastrointest Cancer* 2014; 45 (3): 353-62.
3. Schielke A, Conti F, Goumard C, Perdigo F, Calmus Y, Scatton O. Liver transplantation using grafts with rare metabolic disorders. *Dig Liver Dis* 2015; 47 (4): 261-70.
4. Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, Van Der Werf WJ, Greig PD, Howard RJ. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001; 233 (5): 652-9.
5. Starzl TE, Marchioro TL, Kaulla KN, Von, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obs* 1963; 117 (5): 659-76.
6. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver Transplantation-June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984; 4 (1 S): 107S-110S.
7. Stepanova M, Wai H, Saab S, Mishra A, Venkatesan C,

- Younossi ZM. The outcomes of adult liver transplants in the United States from 1987 to 2013. *Liver Int* 2015; 35 (8): 2036-41.
8. Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH). Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Lista de espera, trasplante pediátrico e indicadores de calidad. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32 (10): 702-16.
 9. E Bitran, G Cenitagoya HO. Trasplante ortotópico del hígado, un caso de hepatoma. *Rev Hosp S Fco Borja* 1969; 4: 96-8.
 10. Hepp J, Zaror M, Ríos H, Suárez L, Figueroa P, Quiroga MRG. Perspectiva del trasplante hepático en Chile. *Rev Med Chile* 1990; 118: 453-8.
 11. Datos Donantes de Órganos y Receptores [Internet]. 2016 [cited 2019 May 7]. Available from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/consolidado_2016_final.pdf.
 12. Datos Donantes de Órganos y Receptores [Internet]. 2014 [cited el 7 de mayo de 2019]. Available from: <https://www.minsal.cl/sites/default/files/Resultados2014.pdf>.
 13. Buckel GE, Alba GA. Dieciséis años de experiencia de trasplante hepático en clínica Las Condes. *Rev Médica Clínica Las Condes* 2015; 21 (2): 267-72.
 14. Pérez RM, Sanhueza E, Hunter B, Zapata R, Muñoz C, Rabagliatti R, et al. Guías Clínicas Sociedad Chilena de Trasplante. Capítulo IX: Trasplante Hepático 2009; 315-412.
 15. Morales J. Guías Clínicas Sociedad Chilena de Trasplante. Cap. IV: Drogas Inmunosupresoras 2010; 67-78.
 16. Gabrielli NM, Norero ME, Figueroa RE, Cortés GP, Pimentel MF, Huete GÁ, et al. Incidencia, factores de riesgo y tratamiento de las complicaciones biliares del trasplante hepático. *Rev Chil Cir* 2010; 62 (4): 355-61.
 17. 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) 2008; 793-804.
 18. Child CG TJ, Child CG TJ. The Liver and Portal Hypertension. *Ann Intern Med* 2013; 61 (6): 1206.
 19. Kamath PS, Kim WR. The Model for End-stage Liver Disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45 (3): 797-805.
 20. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124 (1): 91-6.
 21. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. Meld and Peld: Application of survival models to liver allocation. *Liver Transplant* 2001; 7 (7): 567-80.
 22. Attia M, Silva MA, Mirza DF. The marginal liver donor - an update. *Transpl Int* 2008; 21 (8): 713-24.
 23. Petrowsky H, Rana A, Kaldas FM, Sharma A, Hong JC, Agopian VG, et al. Liver transplantation in highest acuity recipients: Identifying factors to avoid futility. *Ann Surg* 2014; 259 (6): 1186-94.
 24. Gabrielli M, Moisan F, Vidal M, Duarte I, Jiménez M, Izquierdo G, et al. Steatotic livers. Can we use them in OLTX? Outcome data from a prospective baseline liver biopsy study. *Ann Hepatol [Internet]*. [citado el 13 de junio de 2019]; 11 (6): 891-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109453>.
 25. O'Grady J, Alexander G, Hayllar K, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97 (2): 439-45.
 26. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Carcinomas in Patients With Cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334 (11): 693-9.
 27. Demetris AJ, Batts KP, Dhillon AP, Ferrell L, Fung J, Geller SA, et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: An international consensus document. *Hepatology* 1997; 25 (3): 658-63.
 28. Mellado P, Peredo P, Valenzuela R, Arrese M, Pérez RM, Domínguez P, et al. Complicaciones neurológicas en pacientes adultos sometidos a trasplante hepático ortotópico. Experiencia de un centro universitario. *Rev Med Chile* 2008; 136 (10): 1255-63.
 29. Grunkemeier GL, Wu YX, Furnary AP. Cumulative Sum Techniques for Assessing Surgical Results. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 663-7.
 30. Biau DJ, Williams SM, Schlup MM, Nizard RS, Porcher R. Quantitative and individualized assessment of the learning curve using LC-CUSUM. *Br J Surg* 2008; 95 (7): 925-9.
 31. Biau DJ, Porcher R. A method for monitoring a process from an out of control to an in control state: Application to the learning curve. *Stat Med* 2010; 29 (18): 1900-9.
 32. Yap CH, Colson ME, Watters DA. Cumulative sum techniques for surgeons: A brief review. *ANZ J Surg* 2007; 77: 583-6.
 33. Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Calne RY, et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet* 2000; 356 (9230): 621-7.
 34. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: Predictive models for outcome. *Lancet* 2006; 367 (9506): 225-32.
 35. Belghiti J, Panis Y, Sauvanet A, Gayet B, Fékété F. A new technique of side to side caval anastomosis during

- orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175 (3): 270-2.
36. Martínez CJ. Implantación con técnica de Piggy - Back y anastomosis cavo-cava latero-lateral en trasplante hepático ortotópico. Experiencia inicial en un Centro Universitario. *Rev Chil Cir* 2004; 56 (4): 317-31.
 37. Lerut JP, Molle G, Donataggio M, De Kock M, Ciccarelli O, Laterre PF, et al. Cavocaval liver transplantation without venovenous bypass and without temporary portocaval shunting: The ideal technique for adult liver grafting?. *Transpl Int* 1997; 10 (3): 171-9.
 38. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989; 210 (5): 649-52.
 39. Edwards EB, Roberts JP, McBride MA, Schulak JA, Hunsicker LG. The Effect of the Volume of Procedures at Transplantation Centers on Mortality after Liver Transplantation. *N Engl J Med*. 1999 Dec 30;341(27):2049-53.
 40. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H, et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades: Analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg* 2013; 258 (3): 409-20.
 41. Schoening WN, Buescher N, Rademacher S, Andreou A, Kuehn S, Neuhaus R, et al. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: A single-center experience of 313 consecutive cases. *Am J Transplant* 2013; 13 (9): 2384-94.
 42. Stepanova M, Wai H, Saab S, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. The portrait of an adult liver transplant recipient in the United States from 1987 to 2013. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (8): 1407-9.
 43. Dopazo C, Bilbao I, Castells LL, Sapisochin G, Moreiras C, Campos-Varela I, et al. Analysis of adult 20-year survivors after liver transplantation. *Hepatol Int* 2015; 9 (3): 461-70.
 44. Moon D-B, Lee S-G. Liver Transplantation. *Gut Liver* 2009; 3 (3): 145-65.
 45. Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg* 2000; 232 (4): 490-500.
 46. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the Prevalence of the Most Common Causes of Chronic Liver Diseases in the United States From 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9 (6): 524-30.
 47. Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (19): 2841-6.
 48. Lladó L, Fabregat J, Ramos E, Baliellas C, Torras J, Rafecas A. Complicaciones biliares tras el trasplante hepático. *Cirugía Española* 2012; 90 (1): 4-10.
 49. Pascher A, Neuhaus P. Biliary complications after deceased-donor orthotopic liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13 (6): 487-96.
 50. Jafarian A, Nassiri-Toosi M, Najafi A, Salimi J, Moini M, Azmoudeh-Ardalan F, et al. Establishing a liver transplantation program at Tehran University of Medical Sciences, Iran: A report of ten years of experience. *Arch Iran Med* 2014; 17 (1): 81-3.
 51. Al-Qusous Md S, Smadi Md S, Al-Ziadat A. Liver Transplantation: Experience at King Hussein Medical Center, Jordan. *JRMS* 2012; 19 (4): 5-12.
 52. Busuttil RW, Colonna JO, Hiatt JR, Brems JJ, el Khoury G, Goldstein LI, et al. The first 100 liver transplants at UCLA. *Ann Surg* 1987; 206 (4): 387-402.