

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

NÍVEIS DE FATOR V E ALANINA AMINOTRANSFERASE  
COMO PREDITORES DA MORTALIDADE HOSPITALAR APÓS  
O TRANSPLANTE HEPÁTICO

Maurício Cardoso Zulian

Orientador: Prof. Dr. Cleber Dario Pinto Kruel

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre

2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

NÍVEIS DE FATOR V E ALANINA AMINOTRANSFERASE  
COMO PREDITORES DA MORTALIDADE HOSPITALAR APÓS  
O TRANSPLANTE HEPÁTICO

Maurício Cardoso Zulian

Orientador: Prof. Dr. Cleber Dario Pinto Kruel

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre

2011

### CIP - Catalogação na Publicação

Zulian, Maurício Cardoso

Níveis de Fator V e Alanina Aminotransferase como Preditores da Mortalidade Hospitalar após o Transplante Hepático / Maurício Cardoso Zulian. -- 2011.

60 f.

Orientador: Cleber Dario Pinto Kruel.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Transplante Hepático. 2. Mortalidade Hospitalar. 3. Fatores Prognósticos. 4. Fator V. 5. Alanina Aminotransferase. I. Kruel, Cleber Dario Pinto, orient. II. Título.

A minha roma Tábita “simplesmente” por tudo.

A nossa filha Zahra, minha nova motivação.

A meus pais, Edith e José Horácio por me ensinarem as coisas sempre da melhor forma: dando o exemplo.

A todos aqueles que lutam pela liberdade através do conhecimento e do aprendizado.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço inicialmente a todos os familiares, amigos e colegas que, tendo ciência ou não, contribuíram para a realização deste trabalho.

Agradeço ao Professor Luiz Rohde pelo incentivo em torno da pesquisa científica e do estudo.

Agradeço ao Professor Cleber Dario Pinto Krueel pelo incentivo inicial, pela confiança, pelo apoio e motivação contínuos e pelo auxílio imprescindível na realização deste trabalho.

Agradeço ao Dr. Cleber Rosito Pinto Krueel pela ajuda sempre verdadeira na realização de todas as etapas do projeto e pela amizade.

Agradeço ao grande amigo, estatístico e cirurgião, Wolfgang William Schmidt Aguiar, pela paciência, convívio e dedicação na realização da análise estatística.

Agradeço também aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela boa vontade e ajuda humana.

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	6
LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	8
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	15
OBJETIVOS.....	19
ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS.....	20
TABELAS E FIGURAS DO ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	36
ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....	41
TABELAS E FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS.....	56

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

### TABELAS DO ARTIGO EM PORTUGUÊS

<b>Tabela 1:</b> Características da população analisada.....	36
<b>Tabela 2:</b> Análise univariada dos fatores de risco em relação à mortalidade hospitalar.....	37
<b>Tabela 3:</b> Fatores preditores da mortalidade hospitalar.....	38

### FIGURAS DO ARTIGO EM PORTUGUÊS

<b>Figura 1:</b> Sobrevida atuarial em 1 ano da população de 96 pacientes.....	39
<b>Figura 2:</b> Sobrevida atuarial em 1 ano em relação a variável composta pelo fator V e pela ALT.....	40

### TABELAS DO ARTIGO EM INGLÊS

<b>Table 1:</b> Characteristics of study patients.....	56
<b>Table 2:</b> Univariate association of risk factors with in-hospital mortality.....	57
<b>Table 3:</b> Multivariable analysis of risk factors for in-hospital mortality.....	58

### FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS

<b>Figure 1:</b> Actuarial rates of survival observed in the population of 96 patients.....	59
<b>Figure 2:</b> Actuarial rates of survival in the 96 patients according to factor V and ALT postransplantation.....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS

IC 95% – intervalo de confiança de 95%

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

INR – *international normalized ratio*

MELD – Model for End-Stage Liver Disease

ALT – alanina aminotransferase

AST – aspartato aminotransferase

VS – *versus*



## INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

Desde as tentativas iniciais de transplante hepático ortotópico em humanos na década de 60 até os dias de hoje, ocorreu a evolução de um procedimento experimental com alta mortalidade para o tratamento de escolha de determinadas doenças hepáticas (1, 2). Os transplantes hepáticos que atualmente chegam a alcançar uma sobrevida superior a 80% (3) (4-6) em um ano, tecnicamente, pouco diferem do procedimento realizado por Starzl a partir de 1963. Por outro lado, nas últimas décadas ocorreram grandes avanços nas técnicas de preservação e captação dos órgãos, no desenvolvimento de drogas imunossupressoras e nos cuidados anestésicos e peri-operatórios(1).

O principal marco para o desenvolvimento e propagação do transplante hepático como procedimento terapêutico efetivo foi a introdução do uso clínico da ciclosporina no final da década de 70 por Calne (1). Sua utilização em associação com a prednisona para o tratamento da rejeição proporcionou um aumento da sobrevida de 20% para mais de 60% em 5 anos. Uma melhor adequação da imunossupressão tornou-se possível com a introdução do tacrolimus e do micofenolato nos anos 90. Isso contribuiu para um maior aumento da sobrevida e diminuição da toxicidade (1).

O transplante hepático ortotópico tem suas principais indicações no tratamento da doença hepática crônica terminal, da insuficiência hepática aguda grave e dos tumores hepáticos, especialmente o carcinoma hepatocelular (câncer hepático primário mais comum) (2, 7). Com a expansão das indicações do transplante hepático, uma das suas principais limitações passou a ser a escassez do suprimento de órgãos disponíveis em relação ao número de pacientes com necessidade do procedimento (8, 9). Fato que, acrescido da elevada mortalidade em lista dos pacientes com doença hepática terminal e da importância de um tratamento agilizado para os pacientes com carcinoma hepatocelular, vem gerando inúmeras

estratégias ao longo dos anos para aumentar a disponibilidade de órgãos, a eficiência da utilização dos mesmos e um melhor ordenamento da urgência da necessidade dos transplantes (9). Dentre essas estratégias, estão a utilização do escore MELD como ordenador da gravidade para a alocação de órgãos, a realização de transplantes com doadores vivos e o emprego de critérios expandidos para a aceitação dos órgãos potencialmente utilizáveis (10-12).

O desenvolvimento e o aprimoramento do transplante hepático estão intimamente relacionados ao estudo dos fatores prognósticos ou preditores de resultados pós-transplante. O conhecimento prévio dos pacientes que apresentam uma maior chance de desenvolverem complicações ou óbito no pós-operatório de cirurgias de grande porte é de extremo valor, pois permite a tomada de condutas mais precoces com o intuito de evitar desfechos desfavoráveis e minimizar os danos (13).

Os fatores associados ao prognóstico do transplante hepático ortotópico podem ser agrupados entre aqueles relacionados ao doador e as condições do enxerto, ao procedimento cirúrgico em si e ao receptor nos momentos pré e pós-operatórios (14, 15). A divisão é apenas didática, pois as complicações após o transplante são multifatoriais e secundárias à interação dinâmica de múltiplas variáveis (9).

A função inicial do enxerto após o transplante hepático é o principal fator determinante da sobrevida e da morbidade pós-operatórias (16-18). Apesar disso, não há um consenso na literatura a respeito da definição de disfunção inicial do enxerto (17, 19, 20) (21). A maioria das definições propostas baseia-se em parâmetros laboratoriais hepáticos nos primeiros dias de pós-operatório, por vezes em associação com variáveis clínicas (22) (23-26). Mais recentemente novos testes dinâmicos da função hepática, como a taxa de desaparecimento plasmático do verde de indocianina e o *LiMAx test*, vêm sendo utilizados na

tentativa de dimensionar a função do enxerto, porém seu uso clínico comum ainda não foi alcançado (16, 19, 27).

A maioria dos parâmetros pós-operatórios estudados como fatores prognósticos está relacionada à função do enxerto ou às repercussões de sua disfunção no organismo (15). Alguns estudos descrevem a relação direta dos parâmetros laboratoriais nos primeiros dias após o transplante hepático com a morbidade e a mortalidade, enquanto outros avaliam a relação dessas com os conceitos de disfunção precoce do enxerto (4, 24).

Entre os parâmetros laboratoriais pós-operatórios estudados como indicadores do prognóstico do transplante hepático estão a ALT e a AST, a creatinina e a bilirrubina séricas, o tempo de protrombina (9) e o fator V (28-30).

As aminotransferases são enzimas distribuídas em diversos tecidos do organismo humano (renal, cardíaco, muscular esquelético e hepático) (31). As doenças hepáticas são a causa mais importante do aumento da atividade da ALT e uma causa comum do aumento da AST (31). A princípio, as aminotransferases não estão relacionadas à função hepática e sim ao dano celular (31, 32), mas são os parâmetros laboratoriais mais frequentemente envolvidos nos conceitos de disfunção inicial do enxerto juntamente com o TP (16, 21). A relação direta das aminotransferases séricas do receptor com a mortalidade após o transplante tem sido descrita por diversos pesquisadores (4, 33). Valores séricos de ALT no primeiro e terceiro dias de pós-operatório foram descritos como preditores da mortalidade em um ano num grupo de noventa e sete pacientes (33). Em outro estudo, o valor máximo de AST, nos primeiros sete dias após o transplante, foi significativamente maior nos pacientes com óbito nos primeiros noventa dias de pós-operatório (4). Em uma pesquisa com noventa e três pacientes, aqueles com valores de AST e/ou ALT maiores que 1500IU/L em duas medidas consecutivas nas primeiras setenta e duas horas após o transplante, apresentam uma sobrevida significativamente menor em seis meses (25). Avaliando a relação do pico da AST nas

primeiras setenta e duas horas após o transplante Rosen e colaboradores relataram uma menor sobrevida global em pacientes com AST maior de 5000U/L, porém a diferença deixou de ser significativa quando foram analisados apenas os pacientes que receberam alta hospitalar após o transplante hepático. Além disso, os mesmos autores verificaram que a incidência de complicações biliares tardias e de rejeição crônica não apresentou relação com o pico de AST, indicando apenas uma influência deste no prognóstico inicial (24).

A creatinina e bilirrubina séricas são mais estudadas como parâmetros prognósticos do receptor no pré-operatório, e valores elevados estão associados com maior risco de mortalidade após o transplante (34-36). Utilizando o INR, as bilirrubinas e a creatinina séricas pós-operatórias para o cálculo do escore MELD, pesquisadores descreveram uma associação exponencial entre os valores crescentes do escore e o risco de morte em uma semana após o transplante (37). Outro estudo da relação de diferentes escores pós-transplante com a mortalidade evidenciou uma boa força discriminatória do MELD pós-operatório na indicação da mortalidade em três meses e em um ano (3). O escore MELD calculado nos pacientes com doença hepática terminal antes do transplante demonstra resultados controversos em relação à associação com o prognóstico após o procedimento. Parte das publicações evidencia uma associação direta com a mortalidade (5, 8, 38-42) enquanto outras apontam o escore MELD como um pobre preditor da sobrevida (37, 43-45).

Doyle e colaboradores investigaram a possível relação entre diversos parâmetros laboratoriais dosados nos cinco primeiros dias após o transplante hepático e o prognóstico na tentativa de desenvolver um modelo preditor de resultados a curto prazo (28). Um total de cento e quarenta e oito pacientes foi dividido em dois grupos. Um grupo reuniu os pacientes que permaneceram vivos e sem necessidade de novo enxerto em noventa dias após o transplante, e o outro agregou aqueles que foram a óbito ou necessitaram re-transplante no mesmo período. Em relação à bilirrubina sérica, os valores foram significativamente maiores

nos pacientes com prognóstico desfavorável, ocorrendo também um aumento progressivo ao longo dos cinco dias neste grupo, enquanto houve uma diminuição naqueles com prognóstico favorável. A creatinina sérica também foi significativamente maior nos pacientes com prognóstico desfavorável. As aminotransferases não demonstraram diferença entre os dois grupos. O TP diminuiu progressivamente nos dois grupos permanecendo significativamente maior naqueles com prognóstico desfavorável. O fator V aumentou progressivamente no pós-operatório sendo significativamente maior no grupo com prognóstico favorável. Realizando a análise multivariada, a bilirrubina sérica alcançou individualmente a melhor força discriminatória, porém os autores concluíram que não foi obtido um modelo com acurácia suficiente para determinar o prognóstico a curto prazo após o transplante (28).

O fator V é uma proteína cofatora procoagulante produzida primariamente no fígado e encontrada no plasma e nas plaquetas humanas. O fator V participa do caminho extrínseco ou primário da cascata de coagulação e sua forma circulante (pro-cofator) está completamente inativada. Após a ativação do fator V por proteólise, ele inicia sua atuação como cofator funcionando como parte do receptor e modulador positivo do potencial catalítico do fator X ativado no complexo protrombinase. O fator V ativado é regulado por inativação proteolítica pela proteína C ativada. A importância desse mecanismo regulatório é demonstrada pela síndrome de “resistência à proteína C ativada”, associada ao Fator V de Leiden. Indivíduos com o fator V de Leiden têm uma substituição no nucleotídeo 1691 do gene do fator V que resulta numa modificação de aminoácido na proteína sintetizada. O Fator V de Leiden tem uma atividade normal como cofator no complexo protrombinase, porém não ocorre a inativação direta pela proteína C ativada. O Fator V de Leiden representa o fator de risco pró-trombótico mais comum identificado até o momento e sua prevalência é de 5% em brancos. Os indivíduos homozigotos têm um risco de trombose oitenta vezes maior do que aqueles sem a mutação (46).

A redução dos níveis de fator V em pacientes com doença hepática parenquimatosa crônica foi observada já nos 60 (47). No campo do transplante hepático, a utilidade do fator V foi bastante explorada como fator prognóstico e critério de indicação de transplante na hepatite fulminante. Bernuau e colaboradores realizaram uma análise multivariada com fatores prognósticos em cem pacientes com hepatite fulminante pelo vírus B e identificaram o fator V como indicador independente da mortalidade e com maior sensibilidade para determinar a insuficiência hepática aguda (48). Posteriormente, o mesmo autor e colaboradores validaram os Critérios Prognósticos de Clichy em uma série de noventa pacientes com insuficiência hepática fulminante, devido à hepatite viral aguda e que apresentavam fator V menor que 50% do normal. Os achados sugeriram a indicação de transplante hepático de emergência em pacientes com confusão ou coma e fator V menor que 20% se idade menor de 30 anos ou menor que 30% se idade maior que 30 anos (49). Em análises posteriores, o fator V isoladamente, bem como os Critérios de Clichy demonstraram baixa acurácia para predizer a necessidade de transplante em pacientes com hepatite fulminante devido ao acetaminofeno e foram menos efetivos do que outros escores em análises que consideraram todas as etiologias(50-53).

Numa análise de pacientes com hepatite aguda e coagulopatia, mas sem encefalopatia, o aumento do fator V nos primeiros três dias após a admissão foi preditor independente de bom prognóstico, enquanto a piora dos níveis foi indicativa de deterioração do quadro com óbito ou necessidade de transplante hepático. Entre os pacientes com o pior prognóstico, a média dos níveis de fator V foi de 39%, o nadir foi de 28% e o valor máximo no período foi de 50% (54).

No pós-operatório do transplante, ocorre um aumento progressivo dos níveis de fator V em enxertos com função adequada (52, 55). Um estudo demonstrou valores acima de 60% em dosagens quarenta e oito horas após o transplante hepático em pacientes que não

receberam transfusão de plasma no trans-operatório. No mesmo estudo, o fator V foi o elemento que aumentou mais rapidamente no pós-operatório comparado a outros parâmetros relacionados à coagulação (55).

Na avaliação da função hepática inicial do enxerto, foram observados níveis de fator V significativamente menores no primeiro dia após o transplante hepático em pacientes com disfunção grave do enxerto (*primary non-function*) e indicação de re-transplante (29). Numa série de sessenta transplantes entre adultos e crianças, o fator V, nas primeiras 24 horas de pós-operatório, demonstrou ser um bom preditor da sobrevida em um ano utilizando-se um ponto de corte de 50% (56). Em outra investigação dos fatores de coagulação após o transplante em pacientes pediátricos, foram encontrados níveis significativamente menores de fator V nas primeiras 24, 48 e 72 horas de pós-operatório naqueles com falência inicial do enxerto e necessidade de re-transplante. Nesta mesma pesquisa, foi verificado também que os pacientes com função adequada do enxerto apresentaram um aumento linear do fator V após o transplante e atingiram no mínimo 50% do normal nas 72 horas de pós-operatório (30).

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Starzl TE, Murase N, Marcos A, Fung JJ. History of Liver and Multivisceral Transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. *Transplantation of the Liver*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 3-22.
2. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation (1). *N Engl J Med*. 1989 Oct 12;321(15):1014-22.
3. Wong CS, Lee WC, Jenq CC, Tian YC, Chang MY, Lin CY, et al. Scoring short-term mortality after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2010 Feb;16(2):138-46.
4. Eisenbach C, Encke J, Merle U, Gotthardt D, Weiss KH, Schneider L, et al. An early increase in gamma glutamyltranspeptidase and low aspartate aminotransferase peak values are associated with superior outcomes after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009 Jun;41(5):1727-30.
5. Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl*. 2006 Mar;12(3):440-7.
6. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant*. 2010 Jun;10(6):1420-7.
7. Rampone B, Schiavone B, Martino A, Viviano C, Confuorto G. Current management strategy of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2009 Jul 14;15(26):3210-6.
8. Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006 Nov;12(11):1594-606.
9. Ghobrial RM, Klintmalm GB. Outcome Predictors in Liver Transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. *Transplantation of the Liver*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1285 - 98.
10. Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA, Jr., Freeman RB, Jr., Cheng SJ, Pratt DS, et al. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis. *Liver Transpl*. 2004 Dec;10(12):1468-75.
11. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003 Jul;9(7):651-63.
12. Sugawara Y, Makuuchi M. Advances in adult living donor liver transplantation: a review based on reports from the 10th anniversary of the adult-to-adult living donor liver transplantation meeting in Tokyo. *Liver Transpl*. 2004 Jun;10(6):715-20.
13. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*. 2005 Dec;242(6):824-8, discussion 8-9.
14. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006 Apr;6(4):783-90.
15. Shaked A, Nunes FA, Olthoff KM, Lucey MR. Assessment of liver function: pre- and peritransplant evaluation. *Clin Chem*. 1997 Aug;43(8 Pt 2):1539-45.
16. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, Videv N, Pratschke J, Malinowski M, et al. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2010 Feb;16(2):172-80.
17. Heise M, Settmacher U, Pfitzmann R, Wunscher U, Muller AR, Jonas S, et al. A survival-based scoring-system for initial graft function following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2003 Nov;16(11):794-800.



18. Mueller AR, Platz KP, Krause P, Kahl A, Rayes N, Glanemann M, et al. Perioperative factors influencing patient outcome after liver transplantation. *Transpl Int.* 2000;13 Suppl 1:S158-61.
19. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Puhl G, Pratschke J, et al. How to define initial poor graft function after liver transplantation? - a new functional definition by the LiMAX test. *Transpl Int.* 2010 Oct;23(10):1023-32.
20. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010 Aug;16(8):943-9.
21. Maring JK, Klompmaker IJ, Zwaveling JH, Kranenburg K, Ten Vergert EM, Slooff MJ. Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affect outcome? An analysis of 125 adult primary transplantations. *Clin Transplant.* 1997 Oct;11(5 Pt 1):373-9.
22. Gonzalez FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology.* 1994 Sep;20(3):565-73.
23. Deschenes M, Belle SH, Krom RA, Zetterman RK, Lake JR. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Transplantation.* 1998 Aug 15;66(3):302-10.
24. Rosen HR, Martin P, Goss J, Donovan J, Melinek J, Rudich S, et al. Significance of early aminotransferase elevation after liver transplantation. *Transplantation.* 1998 Jan 15;65(1):68-72.
25. Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, Painter D, Nakasuji M, Crawford M, et al. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: experience of an australian single liver transplantation center. *Transplant Proc.* 2002 Jun;34(4):1231-5.
26. Ardite E, Ramos C, Rimola A, Grande L, Fernandez-Checa JC. Hepatocellular oxidative stress and initial graft injury in human liver transplantation. *J Hepatol.* 1999 Nov;31(5):921-7.
27. Olmedilla L, Perez-Pena JM, Ripoll C, Garutti I, de Diego R, Salcedo M, et al. Early noninvasive measurement of the indocyanine green plasma disappearance rate accurately predicts early graft dysfunction and mortality after deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009 Oct;15(10):1247-53.
28. Doyle HR, Marino IR, Jabbour N, Zetti G, McMichael J, Mitchell S, et al. Early death or retransplantation in adults after orthotopic liver transplantation. Can outcome be predicted? *Transplantation.* 1994 Apr 15;57(7):1028-36.
29. Forster J, Greig PD, Glynn MF, Poon A, Levy G, Superina RA, et al. Coagulation factors as indicators of early graft function following liver transplantation. *Transplant Proc.* 1989 Feb;21(1 Pt 2):2308-10.
30. Bilik R, Superina RA, Poon AO. Coagulation plasma factor levels are early indicators of graft nonfunction following liver transplantation in children. *J Pediatr Surg.* 1992 Mar;27(3):302-6.
31. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem.* 2000 Dec;46(12):2027-49.
32. Briceno J, Ciria R. Early graft dysfunction after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010 Mar;42(2):631-3.
33. Lai Q, Molinaro A, Mennini G, Nudo F, Morabito V, Corradini SG, et al. Preoperative donor scores and postoperative early measures of graft function: relevance to the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010 May;42(4):1209-11.

34. Johnson SR, Alexopoulos S, Curry M, Hanto DW. Primary nonfunction (PNF) in the MELD Era: An SRTR database analysis. *Am J Transplant*. 2007 Apr;7(4):1003-9.
35. Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, Danino N, Markmann JF, Holt C, et al. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg*. 2002 Sep;236(3):315-22; discussion 22-3.
36. Marino IR, Morelli F, Doria C, Gayowski T, McMichael J, Fung JJ, et al. Preoperative assessment of risk in liver transplantation: a multivariate analysis in 2376 cases of the UW era. *Transplant Proc*. 1997 Feb-Mar;29(1-2):454-5.
37. Briceno J, Sanchez-Hidalgo JM, Naranjo A, Ciria R, Pozo JC, Luque A, et al. Model for end-stage liver disease can predict very early outcome after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008 Nov;40(9):2952-4.
38. Kaido T, Egawa H, Tsuji H, Ashihara E, Maekawa T, Uemoto S. In-hospital mortality in adult recipients of living donor liver transplantation: experience of 576 consecutive cases at a single center. *Liver Transpl*. 2009 Nov;15(11):1420-5.
39. Weismuller TJ, Fikatas P, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, et al. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept. *Transpl Int*. 2010 Jan;24(1):91-9.
40. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ, et al. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003 Feb;9(2):117-23.
41. Boin Ide F, Leonardi MI, Udo EY, Seva-Pereira T, Stucchi RS, Leonardi LS. [The application of MELD score in patients submitted to liver transplantation: a retrospective analysis of survival and the predictive factors in the short and long term]. *Arq Gastroenterol*. 2008 Oct-Dec;45(4):275-83.
42. Saab S, Wang V, Ibrahim AB, Durazo F, Han S, Farmer DG, et al. MELD score predicts 1-year patient survival post-orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003 May;9(5):473-6.
43. Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008 Dec;8(12):2537-46.
44. Narayanan Menon KV, Nyberg SL, Harmsen WS, DeSouza NF, Rosen CB, Krom RA, et al. MELD and other factors associated with survival after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2004 May;4(5):819-25.
45. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW, et al. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation*. 2004 Jan 15;77(1):99-106.
46. Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Jenny NS, Everse SJ, Mann KG. Blood Coagulation and Fibrinolysis. In: Greer JP, editor. *Wintrobe's Clinical Hematology* 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 528 - 619.
47. Rapaport SI, Ames SB, Mikkelsen S, Goodman JR. Plasma clotting factors in chronic hepatocellular disease. *N Engl J Med*. 1960 Aug 11;263:278-82.
48. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology*. 1986 Jul-Aug;6(4):648-51.
49. Bernuau J, Samuel D, Durand F, Saliba F, Bourlière M. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study. *Hepatology*. 1991 1991;14:49A.

50. Choi WC, Arnaout WC, Villamil FG, Demetriou AA, Vierling JM. Comparison of the applicability of two prognostic scoring systems in patients with fulminant hepatic failure. *Korean J Intern Med.* 2007 Jun;22(2):93-100.
51. Pereira LM, Langley PG, Hayllar KM, Tredger JM, Williams R. Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. *Gut.* 1992 Jan;33(1):98-102.
52. Izumi S, Langley PG, Wendon J, Ellis AJ, Pernambuco RB, Hughes RD, et al. Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 1996 Jun;23(6):1507-11.
53. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Florent C, Levy VG. Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria. *J Hepatol.* 1993 Jan;17(1):124-7.
54. Elinav E, Ben-Dov I, Hai-Am E, Ackerman Z, Ofran Y. The predictive value of admission and follow up factor V and VII levels in patients with acute hepatitis and coagulopathy. *J Hepatol.* 2005 Jan;42(1):82-6.
55. Dupont J, Messiant F, Declerck N, Tavernier B, Jude B, Durinck L, et al. Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma. *Anesth Analg.* 1996 Oct;83(4):681-6.
56. Stock PG, Estrin JA, Fryd DS, Payne WD, Belani KG, Elick BA, et al. Prognostic perioperative factors predicting the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc.* 1987 Feb;19(1 Pt 3):2427-8.

## **OBJETIVOS**

Avaliar fatores prognósticos da mortalidade hospitalar em pacientes adultos submetidos ao transplante hepático ortotópico com doador cadáver.

Avaliar a associação da ALT com o fator V como preditores da mortalidade hospitalar nestes pacientes.

**ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS:**

NÍVEIS DE FATOR V E ALANINA AMINOTRANSFERASE COMO PREDITORES DA  
MORTALIDADE HOSPITALAR APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO

Maurício Cardoso Zulian<sup>1</sup>; Cleber Rosito Pinto Krue<sup>2</sup>; Cleber Dario Pinto Krue<sup>3</sup>

1 Cirurgião do Aparelho Digestivo, Aluno do Mestrado Acadêmico em Ciências Cirúrgicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

2 Doutor em Cirurgia, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

3 Professor Adjunto, Departamento de Cirurgia, Curso de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

## RESUMO

**Introdução e objetivos:** A determinação de fatores preditores precoces da mortalidade após o transplante hepático ortotópico é essencial para o aprimoramento e o aumento da eficácia desta modalidade terapêutica. O objetivo do presente estudo é avaliar a associação entre o fator V e a ALT como preditores da mortalidade hospitalar em pacientes submetidos ao transplante hepático e avaliar outros possíveis fatores prognósticos. **Métodos:** Estudo retrospectivo que analisou 96 pacientes adultos submetidos ao transplante hepático entre março de 2002 e outubro de 2010 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A mortalidade hospitalar foi o desfecho principal. Foi investigada a possível associação de fatores pré, trans e pós-operatórios com o desfecho. **Resultados:** As variáveis que apresentaram associação com a mortalidade hospitalar na análise univariada foram ALT > 2500UI/L, AST > 2500UI/L, fator V  $\leq$  45% e re-operação na internação. A associação do fator V  $\leq$  45% com a ALT > 2500UI/L nas primeiras 48 horas de pós-operatório assim com a ocorrência de re-operação na internação demonstraram associação com a mortalidade hospitalar no modelo de análise multivariada. A acurácia do teste da associação entre fator V  $\leq$  45% e ALT > 2500UI/L para o desfecho mortalidade hospitalar foi de 88,5%. **Conclusões:** A presença conjunta do fator V  $\leq$  45% e da ALT > 2500UI/L nas primeiras 48 horas após o transplante hepático foi um fator de risco independente para a mortalidade hospitalar na amostra analisada. O teste possibilita um reconhecimento precoce dos pacientes com maior risco de óbito na internação.

Palavras Chave: Transplante hepático, fatores prognósticos pós-operatórios, fator V, alanina aminotransferase, mortalidade hospitalar.

## INTRODUÇÃO

O transplante hepático ortotópico tem demonstrado ser uma modalidade terapêutica efetiva para a doença hepática crônica terminal, a insuficiência hepática aguda grave e os tumores hepáticos (1, 2). A expansão das indicações do transplante hepático e a limitação gerada pela escassez do suprimento de órgãos vêm motivando inúmeras estratégias para aumentar a disponibilidade de órgãos e a eficiência da utilização dos mesmos (3) (4). Dentre essas estratégias está a busca de fatores prognósticos ou preditores de resultados pós-transplante. Fatores prognósticos precoces possibilitam o reconhecimento dos pacientes com maior chance de desenvolverem complicações ou óbito no pós-operatório e permitem a tomada de condutas antecipadas no intuito de evitar ou minimizar os danos (5).

As complicações após o transplante hepático ortotópico são multifatoriais e secundárias à interação dinâmica das múltiplas variáveis (4) relacionadas ao doador, ao receptor, ao procedimento cirúrgico e ao período pós-operatório (6, 7). O principal fator determinante da sobrevida e da morbidade pós-transplante é a função inicial do enxerto (8-10). Essa, por sua vez, é fortemente dependente da qualidade do fígado doado e dos múltiplos elementos relacionados ao receptor que podem influenciar o curso operatório e o período inicial de recuperação pós-transplante (7). Dessa forma, os fatores pós-operatórios preditores dos resultados do transplante hepático assumem uma importância singular, pois representam os efeitos finais de todo o processo.

A maioria dos parâmetros pós-operatórios avaliados como fatores prognósticos está relacionada à função do enxerto ou às repercussões da disfunção no organismo (7). Os parâmetros séricos mais relatados são a ALT, a AST, a creatinina, as bilirrubinas, o tempo de protrombina e o fator V (11). Alguns estudos descreveram a relação direta dos elementos citados com a morbidade e a mortalidade, enquanto outros avaliaram a associação dessas com a disfunção inicial do enxerto (9, 12, 13).

As aminotransferases são as variáveis mais freqüentemente envolvidas nos conceitos de disfunção inicial do enxerto, porém não são determinantes diretas da função hepática (14) (8). Recentemente, novos testes dinâmicos da função hepática vêm sendo utilizados na tentativa de dimensionar a função do enxerto, porém seu uso clínico comum ainda não foi alcançado (15, 16).

O fator V é produzido primariamente no fígado e circula no plasma em sua forma inativada. A aferição de sua atividade permite uma estimativa direta da síntese hepática (17, 18).

A proposta do estudo é avaliar a associação entre o fator V e a ALT como preditores da mortalidade hospitalar em pacientes adultos submetidos ao transplante hepático ortotópico e analisar outros possíveis fatores prognósticos.

## **MÉTODOS**

Foram analisados retrospectivamente os registros do prontuário médico de 110 pacientes adultos submetidos a 111 transplantes hepáticos ortotópicos consecutivos entre março de 2002 e outubro de 2010 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por uma mesma equipe. Até 2006, o critério de alocação de órgãos foi o tempo em lista e posteriormente ocorreu a substituição pelo escore MELD. Foram excluídos da análise seis pacientes com óbito no transoperatório, cinco pacientes sem registro de dosagem do fator V nas primeiras 48 horas após o transplante e três pacientes com hepatite fulminante que foram transplantados de emergência. Um paciente foi re-transplantado no 31º dia de pós-operatório e foram considerados, para fins da análise estatística, os dados do primeiro transplante.

Noventa e seis pacientes foram incluídos na análise. Todos receberam enxerto hepático ABO compatível de doadores cadáveres, profilaxia antibiótica pré-operatória com



vancomicina e cefuroxima e foram submetidos à hepatectomia total seguida da substituição hepática com preservação da veia cava do receptor (técnica de “piggy-back”) sem bypass veno-venoso. A anastomose biliar foi a colédoco-coledocostomia, na maioria dos casos, ou a colédoco-jejunostomia em Y-de-Roux. A imunossupressão foi baseada no uso de tacrolimus, micofenolato e corticóide. O tacrolimus foi substituído pela ciclosporina nos casos eventuais de toxicidade. Após a cirurgia todos os pacientes foram admitidos em unidade de terapia intensiva, e nos primeiros 6 dias de pós-operatório foi realizada rotineiramente ecografia com doppler para pesquisa de complicações vasculares, especialmente trombose da artéria hepática. Os pacientes foram acompanhados no ambulatório de transplante hepático da mesma instituição após a alta hospitalar.

As características da população em estudo e informações referentes ao trans-operatório do transplante e à internação estão indicadas na tabela 1. Os dados de interesse do período de internação após o transplante e do seguimento após a alta também foram compilados do prontuário médico.

O valor máximo do fator V (expresso em porcentagem do controle) dosado nas primeiras 48 horas após o transplante foi considerado como variável categórica com ponto de corte de 45%. A ALT (UI/L) e a AST (UI/L) também foram consideradas variáveis categóricas com ponto de corte em 2500UI/L para os seus valores máximos nas primeiras 48 horas após o transplante. Foi criada uma variável categórica composta, na qual foram incluídos os pacientes com fator V menor ou igual a 45% e AST maior que 2500UI/L. As demais variáveis definidas para a análise foram: idade no momento do transplante; INR, bilirrubina total (mg/dL) e creatinina (mg/dL) séricas no dia do transplante; escore MELD calculado no dia do transplante (19); sangramento operatório estimado (ml); tempo de isquemia quente em minutos; re-operação, hemodiálise e infecção após o transplante e durante a internação; presença de complicações relacionadas à artéria hepática (incluindo fístula,

trombose ou estenose); menor INR nas primeiras 48 horas após o transplante; tempo de internação após o transplante em dias.

O desfecho principal foi a mortalidade hospitalar, definida como a ocorrência de óbito durante a mesma internação, na qual ocorreu a admissão para a realização do transplante, independentemente do número de dias decorridos após o procedimento. O desfecho secundário foi a mortalidade em 1 ano.

A determinação da atividade do fator V foi efetuada através da técnica do plasma deficiente de fator V. A incubação de plasma deficiente de fator V com plasma diluído do paciente e uma tromboplastina conduz a ativação dos fatores da via de coagulação extrínseca. Dessa forma, é aferido o tempo decorrido desde a adição da tromboplastina até a formação de um coágulo de fibrina. Esse tempo é comparado ao tempo controle obtido com plasma humano padrão e os resultados são expressos em porcentagem do controle (18). Os valores considerados normais pela padronização da instituição estão entre 70 e 120%.

As variáveis contínuas foram descritas com média e desvio padrão ou medianas e percentis interquartis conforme apresentassem ou não distribuição semelhante à normal. As variáveis categóricas foram apresentadas com frequências absolutas e relativas.

As comparações entre as variáveis contínuas foram realizadas com os testes t de Student ou Mann-Whitney conforme respeitassem ou não pressupostos paramétricos. As comparações entre as variáveis categóricas foram realizadas com o teste Exato de Fisher.

Todas as variáveis simples foram submetidas a uma análise univariada para avaliar a associação com o desfecho principal. Foram criados dois modelos de análise multivariada utilizando regressão logística para o desfecho principal. Um deles envolveu todos os fatores com significância na análise univariada. O outro foi elaborado com a variável re-operação na internação e a variável composta pelo fator V e a pela ALT.

A sobrevida em um ano foi obtida de acordo com o método de Kaplan-Meier e as curvas de sobrevida em relação ao fator V e a ALT foram comparadas utilizando o teste de Log Rank.

Todas as análises estatísticas foram realizadas com auxílio do pacote estatístico SPSS 15.0. Foram considerados significantes valores de  $P < 0,05$ .

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## RESULTADOS

A mortalidade hospitalar foi de 13,5% entre os 96 pacientes incluídos na análise. Infecção após o transplante foi a complicação mais freqüente e ocorreu em 52 pacientes (54,2%). A hemodiálise foi necessária em 27 pacientes (28,1%) no pós-operatório, 10 apresentaram alguma complicação relacionada à artéria hepática (10,4%) e 26 necessitaram ser re-operados durante a internação (27,1%). O tempo de internação após o transplante teve uma média de 31,8 dias, mediana de 22,5 dias e percentis interquartis de 16,25 e 39,75 dias. A re-internação dentro dos 30 dias após a alta ocorreu em 31,7% dos pacientes.

A tabela 2 demonstra a relação das variáveis simples com o desfecho principal. O número de unidades de plasma transfundidos no trans-operatório e nas primeiras 48 horas após o transplante foi semelhante nos pacientes com óbito na internação e naqueles que receberam alta hospitalar [mediana (percentis 25-75)] [2 (0 – 7,5) VS. 4 (1,5 – 6,5);  $P = 0,66$ ].

As variáveis que apresentaram associação com a mortalidade hospitalar na análise univariada (ALT > 2500UI/L, AST > 2500UI/L, fator V  $\leq 45\%$  e re-operação na internação) foram incluídas num modelo de regressão logística e apenas a re-operação permaneceu como fator de risco significativo para o desfecho principal (dados não mostrados).

Os pacientes que apresentavam a associação das duas variáveis (fator V  $\leq$  45% e ALT  $<$  2500U/L nas primeiras 48 horas) tiveram uma mortalidade hospitalar de 66,7%. Na presença de uma das variáveis a mortalidade foi de 14,3% e na ausência de ambas 8,7% (P $<$ 0,001).

Os resultados da análise multivariada realizada com a variável composta pelo fator V e pela ALT e com a variável simples re-operação na internação estão apresentados na tabela 3. A concomitância do fator V menor ou igual a 45% e da ALT maior que 2500UI/L nas primeiras 48 horas de pós-operatório assim com a ocorrência de re-operação na internação foram identificados como fatores de risco com significância estatística para a mortalidade hospitalar ( $R^2 = 0,27$ ).

O número de unidades de plasma transfundidas no trans-operatório e nas primeiras 48 horas de pós-operatório foi menor no grupo que apresentou fator V  $\leq$  45% associado à ALT  $>$  2500 UI/L, porém não houve uma diferença estatisticamente significativa [mediana (percentis 25-75)] [1,0 (0 – 6,5) VS. 4 (2,5 – 11) na presença de 1 dos fatores e 4 (1 – 6) na ausência de ambos os fatores; P = 0, 22].

Entre os 13 pacientes que foram a óbito durante a internação, a causa da morte foi sepse em 9, insuficiência hepática em 3 e choque hemorrágico em 1. Entre os 4 pacientes com óbito que apresentavam a associação do fator V  $\leq$  45% com a ALT  $>$  2500UI/L, a causa mortis foi sepse em 3 e insuficiência hepática em 1.

A sensibilidade e a especificidade do teste da associação entre fator V  $\leq$  45% e ALT  $>$  2500UI/L para o desfecho mortalidade hospitalar foram 30,8% e 97,6%, respectivamente. O valor preditivo negativo foi 90% e o valor preditivo positivo 66,7%, com uma acurácia do teste de 88,5%.

A figura 1 ilustra a sobrevida atuarial em 12 meses da população em estudo. A sobrevida no mesmo período comparada segundo a presença do fator V  $\leq$  45% e da ALT  $>$

2500U/L está demonstrada na figura 2 e foi maior nos pacientes que não apresentavam a associação nas primeiras 48 horas após o transplante ( $P < 0,001$ ).

## DISCUSSÃO

A determinação de fatores preditores da mortalidade após o transplante hepático ortotópico é essencial para o aprimoramento e o aumento da eficácia desta modalidade terapêutica (11). O presente estudo demonstrou que o fator V em associação com a ALT foram preditores da mortalidade hospitalar em 96 pacientes adultos submetidos ao transplante hepático ortotópico.

O curso pós-operatório e a sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante hepático dependem em primeiro lugar da função inicial do enxerto (9). A disfunção grave do enxerto representa a principal causa de re-transplante precoce e mortalidade (16). Dessa maneira, a busca de fatores prognósticos pós-operatórios tem uma relação estreita com a determinação de parâmetros que estimem a função inicial do enxerto.

A ALT e a AST são os parâmetros laboratoriais pós-transplante mais estudados e aceitos como variáveis prognósticas (8). A atividade sérica das aminotransferases não está relacionada diretamente com a função hepática e sim com o dano celular e a lesão de isquemia-reperfusão (20-22). A associação da elevação das aminotransferases com o prognóstico e a mortalidade pós-transplante hepático tem sido descrita por diversos pesquisadores (12, 13, 23). A ALT e a AST participam juntamente com o TP de grande parte dos escores e diferentes conceitos de disfunção inicial do enxerto descritos na literatura (9, 24-27). Os achados do presente estudo demonstraram uma associação dos níveis máximos da ALT e da AST (maiores que 2500U/L) nas primeiras 48 horas pós-transplante com a mortalidade hospitalar na análise univariada (tabela 2).

Anormalidades da coagulação são classicamente utilizadas para estimar a função hepática e são típicas da falência do órgão (11, 28). O fator V é uma proteína cofatora procoagulante produzida primariamente no fígado e encontrada no plasma e nas plaquetas humanas. O fator V participa do caminho extrínseco ou primário da cascata de coagulação e sua forma circulante (pro-cofator) está completamente inativada. (17, 18). No transplante hepático, o fator V alcança um nadir após a revascularização e aumenta progressivamente nos dias subseqüentes em pacientes com função adequada do enxerto (11, 29, 30). Desse modo, a avaliação do pico do fator V nas primeiras 48 horas após o transplante permite uma estimativa direta da síntese hepática, já que o tempo de meia-vida está em torno de 12 a 24 horas (31, 32). Nesta pesquisa, a variável fator V  $\leq 45\%$  apresentou associação com a mortalidade hospitalar na análise univariada.

O objetivo da associação das variáveis – fator V  $\leq 45\%$  e ALT  $> 2500\text{UI/L}$  – nas primeiras 48 horas após o transplante foi reunir parâmetros que representassem a síntese hepática e o dano celular. Dessa forma, foram agrupados dois elementos complementares em relação ao estado precoce do enxerto no receptor independentemente da etiologia de possíveis alterações.

A definição do ponto de corte do fator V em 45% foi arbitrária, mas com a intenção de determinar um valor de atividade mínima que pudesse oferecer uma função adequada do enxerto nas primeiras 48 horas após o transplante. Os relatos prévios do fator V em relação à hepatite aguda descrevem piores prognósticos com atividade de 20 e 30% nos Critérios de Clichy (33) e entre 28 e 50% em pacientes sem encefalopatia (18). Poucos estudos avaliaram o fator V pós-operatório como indicador de prognóstico a curto e longo prazo após o transplante hepático e diferentes pontos de corte foram utilizados. (11, 30, 32, 34). Num estudo do grupo de Starzl que avaliou fatores prognósticos após o transplante hepático, a

média da atividade do fator V foi de 39% e o desvio-padrão de 8% nos pacientes com óbito ou necessidade de re-transplante nos 90 dias iniciais (11).

A escolha do ponto de corte da ALT em 2500UI/L foi baseada em descrições prévias de estudos que avaliaram a disfunção inicial do enxerto. Não há consenso na literatura a respeito dessa definição. Alguns autores têm utilizado valores de ALT superiores que 2500UI/L como um dos critérios para caracterizar disfunção do enxerto(24, 35, 36).

O modelo de regressão logística desenvolvido confirmou o papel da combinação entre o fator  $V \leq 45\%$  e a  $ALT > 2500\text{UI/L}$  e também da ocorrência de re-operações na internação como preditores independentes da mortalidade hospitalar (tabela 3). A realização de re-operações após o transplante hepático foi relatada previamente como uma definição mais confiável de disfunção do enxerto do que qualquer escore ou parâmetro bioquímico (8). Este fato sugere uma relação direta das re-operações com a mortalidade semelhante à encontrada no presente estudo. Apesar disso, as re-operações, na maioria das vezes, são consequência de complicações decorrentes de uma evolução inicial menos favorável e, portanto, acabam sendo um indicador tardio do risco de mortalidade.

Os achados desta série evidenciaram uma especificidade de 97,6% e um valor preditivo negativo de 90% do teste fator  $V \leq 45\%$  e  $ALT > 2500\text{UI/L}$  para o desfecho mortalidade hospitalar. Tais dados demonstram uma grande utilidade no sentido de proporcionar uma maior segurança em relação ao melhor prognóstico intra-hospitalar dos pacientes que atingem uma atividade do fator V maior que 45% associada ao pico de ALT menor que 2500UI/L nas primeiras 48 horas após o transplante. O valor preditivo positivo do teste foi 66,7%, indicando que 2 de cada 3 pacientes acabaram morrendo durante a internação hospitalar quando as duas variáveis estiveram presentes nas primeiras 48 horas de pós-operatório. Neste contexto, torna-se importante o estabelecimento de uma atenção mais

rigorosa sobre o paciente e a busca de condutas mais precoces na tentativa de minimizar os danos e evitar um desfecho desfavorável na presença da associação dos parâmetros.

Os óbitos ocorridos durante a internação foram devido à sepse em 9 pacientes, insuficiência hepática em 3 e choque hemorrágico em 1. Estudos prévios também descrevem infecção como a principal causa de mortalidade precoce após o transplante (37, 38).

A sobrevida atuarial em 1 ano foi, significativamente, menor no grupo com fator  $V \leq 45\%$  e  $ALT > 2500\text{UI/L}$  (figura 2). Essa diferença foi influenciada principalmente pelos óbitos ocorridos durante a internação. A mortalidade hospitalar demonstrou ser decisiva na determinação da sobrevida em 1 ano, considerando que 65% dos óbitos do período ocorreram durante a internação. Os achados são semelhantes aos de um estudo que avaliou o prognóstico pós-transplante em relação ao pico de AST (12). Os autores descreveram uma sobrevida cumulativa em 1 ano proporcional aos diferentes graus de elevação de AST nas primeiras 72 horas pós-transplante. A diferença entre os grupos deixou de existir quando foram considerados apenas os pacientes que alcançaram a alta hospitalar (12).

A transfusão de plasma fresco poderia superestimar a atividade do fator V aferida e representar um fator de confusão para o estudo (32, 39, 40). Com o intuito de minimizar esse efeito, foi avaliado o número de unidades de plasma transfundidos em relação à variável composta pelo fator  $V \leq 45\%$  e pela  $ALT > 2500\text{UI/L}$ . Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o número de unidades de plasma transfundidas no transoperatório e nas primeiras 48 horas após o transplante entre o grupo com fator  $V \leq 45\%$  e  $ALT > 2500\text{UI/L}$  e os grupos que apresentaram uma ou nenhuma das variáveis ( $P = 0,22$ ).

Os parâmetros pré-operatórios avaliados não demonstraram associação com a mortalidade hospitalar neste estudo. Inúmeras investigações prévias tentaram prever o prognóstico pós-transplante a partir de variáveis pré-operatórias do doador e do receptor. O potencial dessa estratégia é limitado, pois a função do enxerto é também fortemente



dependente da preservação do órgão e de efeitos fisiopatológicos ocorridos durante e após a reperfusão (15).

O estudo apresentado tem como principais limitações o fato de ser retrospectivo e o pequeno tamanho da amostra. Estudos retrospectivos conduzem a uma interpretação dos resultados com maior cautela até que séries prospectivas possam validar os achados. No entanto, a forte associação encontrada entre a combinação do fator  $V \leq 45\%$  e da  $ALT > 2500\text{UI/L}$  com a mortalidade hospitalar foi relevante para os pacientes desta amostra.

Os fatores preditores independentes da mortalidade hospitalar foram a re-operação na internação e a presença conjunta do fator  $V \leq 45\%$  e da  $ALT > 2500\text{UI/L}$  nas primeiras 48 horas após o transplante hepático. A associação do fator  $V$  com a  $ALT$  é verificada de maneira simples e possibilita um reconhecimento precoce dos pacientes transplantados com maior risco de óbito.

#### **AGRADECIMENTOS E FONTES DE FINANCIAMENTO**

Os autores agradecem ao Grupo de Transplante Hepático Adulto do HCPA e ao FIPE (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos – HCPA).

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation (1). *N Engl J Med*. 1989 Oct 12;321(15):1014-22.
2. Rampone B, Schiavone B, Martino A, Viviano C, Confuorto G. Current management strategy of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2009 Jul 14;15(26):3210-6.
3. Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006 Nov;12(11):1594-606.
4. Ghobrial RM, Klintmalm GB. Outcome Predictors in Liver Transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. *Transplantation of the Liver*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1285 - 98.
5. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*. 2005 Dec;242(6):824-8, discussion 8-9.
6. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006 Apr;6(4):783-90.
7. Shaked A, Nunes FA, Olthoff KM, Lucey MR. Assessment of liver function: pre- and peritransplant evaluation. *Clin Chem*. 1997 Aug;43(8 Pt 2):1539-45.
8. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, Videv N, Pratschke J, Malinowski M, et al. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2010 Feb;16(2):172-80.
9. Heise M, Settmacher U, Pfitzmann R, Wunscher U, Muller AR, Jonas S, et al. A survival-based scoring-system for initial graft function following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2003 Nov;16(11):794-800.
10. Mueller AR, Platz KP, Krause P, Kahl A, Rayes N, Glanemann M, et al. Perioperative factors influencing patient outcome after liver transplantation. *Transpl Int*. 2000;13 Suppl 1:S158-61.
11. Doyle HR, Marino IR, Jabbour N, Zetti G, McMichael J, Mitchell S, et al. Early death or retransplantation in adults after orthotopic liver transplantation. Can outcome be predicted? *Transplantation*. 1994 Apr 15;57(7):1028-36.
12. Rosen HR, Martin P, Goss J, Donovan J, Melinek J, Rudich S, et al. Significance of early aminotransferase elevation after liver transplantation. *Transplantation*. 1998 Jan 15;65(1):68-72.
13. Eisenbach C, Encke J, Merle U, Gotthardt D, Weiss KH, Schneider L, et al. An early increase in gamma glutamyltranspeptidase and low aspartate aminotransferase peak values are associated with superior outcomes after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009 Jun;41(5):1727-30.
14. Maring JK, Klompmaker IJ, Zwaveling JH, Kranenburg K, Ten Vergert EM, Slooff MJ. Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affect outcome? An analysis of 125 adult primary transplantations. *Clin Transplant*. 1997 Oct;11(5 Pt 1):373-9.
15. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Puhl G, Pratschke J, et al. How to define initial poor graft function after liver transplantation? - a new functional definition by the LiMAx test. *Transpl Int*. 2010 Oct;23(10):1023-32.
16. Olmedilla L, Perez-Pena JM, Ripoll C, Garutti I, de Diego R, Salcedo M, et al. Early noninvasive measurement of the indocyanine green plasma disappearance rate accurately predicts early graft dysfunction and mortality after deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009 Oct;15(10):1247-53.

17. Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Jenny NS, Everse SJ, Mann KG. Blood Coagulation and Fibrinolysis. In: Greer JP, editor. *Wintrobe's Clinical Hematology* 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 528 - 619.
18. Elinav E, Ben-Dov I, Hai-Am E, Ackerman Z, Ofran Y. The predictive value of admission and follow up factor V and VII levels in patients with acute hepatitis and coagulopathy. *J Hepatol.* 2005 Jan;42(1):82-6.
19. 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 Jan;124(1):91-6.
20. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem.* 2000 Dec;46(12):2027-49.
21. Briceno J, Ciria R. Early graft dysfunction after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010 Mar;42(2):631-3.
22. Burton JR Jr, Rosen HR. Diagnosis and management of allograft failure. *Clin Liver Dis.* 2006 May;10(2):407-35, x.
23. Lai Q, Molinaro A, Mennini G, Nudo F, Morabito V, Corradini SG, et al. Preoperative donor scores and postoperative early measures of graft function: relevance to the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010 May;42(4):1209-11.
24. Gonzalez FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology.* 1994 Sep;20(3):565-73.
25. Deschenes M, Belle SH, Krom RA, Zetterman RK, Lake JR. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Transplantation.* 1998 Aug 15;66(3):302-10.
26. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation.* 1993 Apr;55(4):807-13.
27. Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, Painter D, Nakasuji M, Crawford M, et al. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: experience of an Australian single liver transplantation center. *Transplant Proc.* 2002 Jun;34(4):1231-5.
28. Blei AT. Selection for acute liver failure: have we got it right? *Liver Transpl.* 2005 Nov(11 Suppl 2):S30-4.
29. Izumi S, Langley PG, Wendon J, Ellis AJ, Pernambuco RB, Hughes RD, et al. Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 1996 Jun;23(6):1507-11.
30. Bilik R, Superina RA, Poon AO. Coagulation plasma factor levels are early indicators of graft nonfunction following liver transplantation in children. *J Pediatr Surg.* 1992 Mar;27(3):302-6.
31. Pereira LM, Langley PG, Hayllar KM, Tredger JM, Williams R. Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. *Gut.* 1992 Jan;33(1):98-102.
32. Dupont J, Messiant F, Declerck N, Tavernier B, Jude B, Durinck L, et al. Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma. *Anesth Analg.* 1996 Oct;83(4):681-6.
33. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology.* 1986 Jul-Aug;6(4):648-51.
34. Stock PG, Estrin JA, Fryd DS, Payne WD, Belani KG, Elick BA, et al. Factors influencing early survival after liver transplantation. *Am J Surg.* 1989 Feb;157(2):215-9.

35. Mor E, Tillery W, Solomon H, Netto G, Watemberg I, Klintmalm GB. The predictive value of hepatocyte glycogen content on liver allograft biopsy. Correlation with early graft function. *Transplantation*. 1995 Jan 15;59(1):141-3.
36. Ardite E, Ramos C, Rimola A, Grande L, Fernandez-Checa JC. Hepatocellular oxidative stress and initial graft injury in human liver transplantation. *J Hepatol*. 1999 Nov;31(5):921-7.
37. Kaido T, Egawa H, Tsuji H, Ashihara E, Maekawa T, Uemoto S. In-hospital mortality in adult recipients of living donor liver transplantation: experience of 576 consecutive cases at a single center. *Liver Transpl*. 2009 Nov;15(11):1420-5.
38. Narayanan Menon KV, Nyberg SL, Harmsen WS, DeSouza NF, Rosen CB, Krom RA, et al. MELD and other factors associated with survival after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2004 May;4(5):819-25.
39. Heim MU, Meyer B, Hellstern P. Recommendations for the use of therapeutic plasma. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009 Apr;7(2):110-9.
40. Choi WC, Arnaout WC, Villamil FG, Demetriou AA, Vierling JM. Comparison of the applicability of two prognostic scoring systems in patients with fulminant hepatic failure. *Korean J Intern Med*. 2007 Jun;22(2):93-100.

**Tabela 1:** Características da população analisada

Idade (anos)	52,8 ± 12
Sexo feminino	35 (36,5)
Indicação do Transplante	
Cirrose	61 (63,5)
Hepatocarcinoma	34 (35,4)
Glicogenose	1 (1)
Doença hepática de base	
Vírus C	52 (54,2)
Vírus C e álcool	21 (21,9)
Álcool	7 (7,3)
Vírus B	4 (4,1)
Outras	12 (12,5)
Tempo de IQ (minutos)	47,7 ± 16,0
Sangramento trans-operatório estimado (ml) #	3926 (2343-5540)
Unidades de concentrado de hemácias transfundidas no trans-operatório #	4 (1,25 – 6)
MELD laboratorial †	15,5 ± 7,4
INR †	1,7 ± 0,4
Bilirrubina Total (mg/dL) † #	2,2 (1,5 – 4,1)
Sódio (mEq/L) †	137,0 ± 5,3
Glicemia de Jejum (mg/dL) †	111,7 ± 46,4
Creatinina (MG/dL) † #	0,9 (0,7 – 1,3)
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL) † #	68,5 (45,5 – 88)
Tempo de internação pós-transplante (dias) #	22,5 (16,25 – 39,75)

Variáveis contínuas apresentadas com média ± desvio padrão

Variáveis categóricas apresentadas com frequência absoluta (frequência relativa)

† Valores referentes ao pré-operatório

# Dados apresentados com mediana (percentis 25-75)

**Tabela 2:** Análise univariada dos fatores de risco em relação à mortalidade hospitalar

	Óbito na internação (n = 13)	Alta hospitalar (n = 83)	Valor de P
Idade (anos)	52,7 ± 15	52,9 ± 11,6	0,96
Creatinina (MG/dl) † &	1,0 (0,7 – 1,6)	0,9 (0,7 – 1,2)	0,53
Bilirrubinas (mg/dl) † &	2,0 (1,3 – 8,2)	2,2 (1,6 – 3,6)	0,92
INR †	1,58 ± 0,44	1,67 ± 0,43	0,53
MELD laboratorial †	16,1 ± 8,3	15,5 ± 7,3	0,78
Infecção pelo vírus C	11 (84,6)	62 (74,7)	0,73
Tempo de isquemia quente (min) #	54,8 ± 19,3	46,6 ± 15,3	0,13
Sangramento operatório estimado (ml) &	2390 (1860 – 4245)	4070 (2580 – 5560)	0,22
Fator V ≤ 45% *	7 (53,8)	18 (21,7)	0,03
INR pós-operatório §	1,80 ± 0,44	1,56 ± 0,58	0,16
ALT > 2500 UI/L *	4 (30,8)	4 (4,8)	0,01
TGO > 2500 UI/L *	6 (46,2)	15 (18,1)	0,03
Fator V ≤ 45% e ALT > 2500 UI/L *	4 (30,8)	2 (2,4)	0,001
Re-operação ‡	7 (53,8)	19 (22,9)	0,04
Infecção ‡	10 (76,9)	42 (50,6)	0,13
Hemodiálise ‡	6 (46,2)	21 (25,3)	0,18
Tempo de internação após o transplante	46 (14 – 57,5)	22 (16 – 34)	0,22
Complicações artéria hepática	3 (23,1)	7 (8,4)	0,11

Variáveis contínuas apresentadas com média ± desvio padrão. Variáveis categóricas apresentadas com frequência absoluta (frequência relativa)

† Valores do dia do transplante

& Dados apresentados com mediana (percentis 25 – 75)

# Dados referentes a 10 pacientes com óbito e 66 com alta hospitalar

\* Maiores valores nas primeiras 48 horas após o transplante

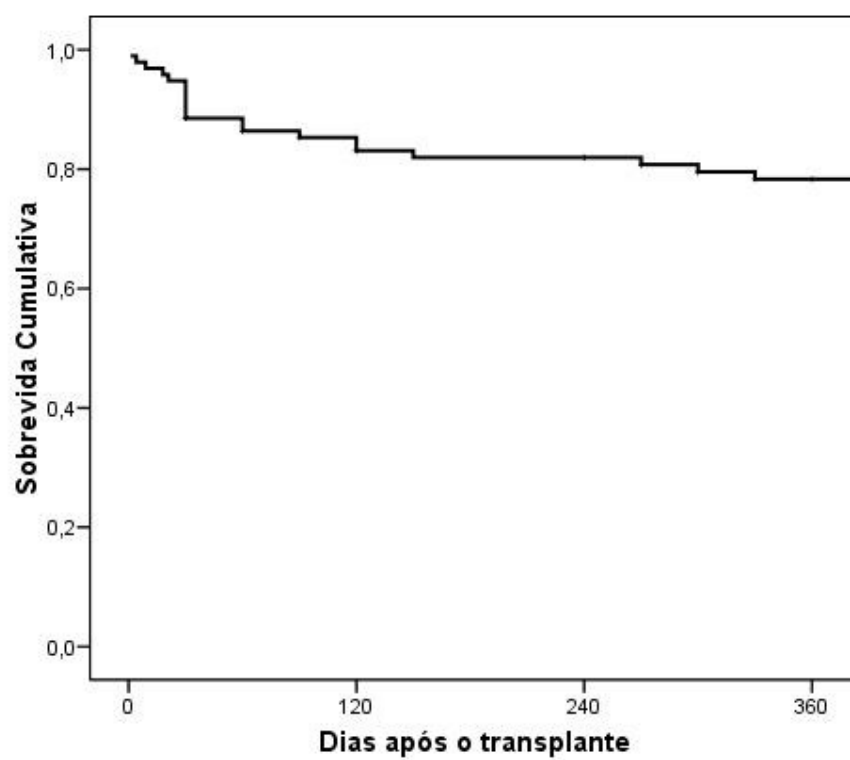
§ Menor valor nas primeiras 48 horas após o transplante

‡ Após o transplante e durante a internação

**Tabela 3:** Fatores preditores da mortalidade hospitalar

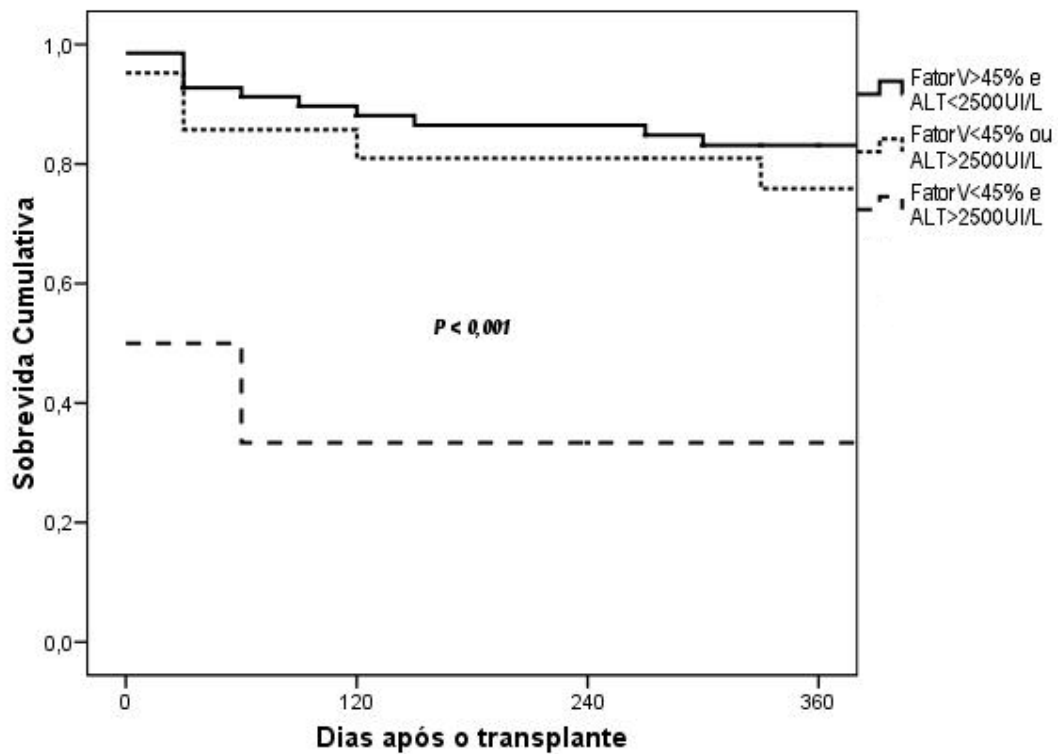
Análise Multivariada		
Fatores Prognósticos	<i>Odds Ratio</i> (IC 95%)	Valor de P
Fator V $\leq$ 45% ou ALT $>$ 2500UI/L	1,55 (0,33 – 7,18)	0,58
Fator V $\leq$ 45% e ALT $>$ 2500UI/L	24,78 (3,30 – 186,30)	0,002
Re-operação	4,58 (1,17 – 17,89)	0,03

**Figura 1:** Sobrevida atuarial em 1 ano da população de 96 pacientes





**Figura 2:** Sobrevida atuarial em 1 ano em relação a variável composta pelo fator V e pela ALT



**ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS:**

FACTOR V AND ALANINE AMINOTRANSFERASE AS PREDICTORS OF HOSPITAL  
MORTALITY AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Maurício Cardoso Zulian<sup>1</sup>; Cleber Rosito Pinto Kruehl<sup>2</sup>; Cleber Dario Pinto Kruehl<sup>3</sup>

1 MD, Post Graduate Student, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

2 MD, PhD, Department of Surgery, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

3 MD, PhD, Adjunct Professor, Department of Surgery, Post Graduation Course,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Determining early predicting factors of mortality after an orthotopic liver transplant is essential to improve and increase the efficacy of this treatment. The aim of this study was to analyze the association between factor V and alanine aminotransferase (ALT) as predictors of in-hospital mortality after liver transplantation and to evaluate other possible prognostic factors. **Methods:** This was a retrospective study that analyzed 96 adult patients who underwent liver transplant between March 2002 and October 2010 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. In-hospital mortality was the main outcome. Potential preoperative, intra-operative and postoperative risk factors are collected. Associations were tested by univariate analysis followed by multivariate analysis. **Results:** The following variables showed an association with in-hospital mortality in the univariate analysis: ALT > 2500UI/L, aspartate aminotransferase (AST) > 2500UI/L, factor V  $\leq$  45%, and reoperation on postoperative hospitalization. The association between factor V  $\leq$  45% and ALT > 2500UI/L in the first 48 hours of the postoperative period as well as the occurrence of reoperation during hospitalization showed an association with in-hospital mortality in the multivariate analysis. The accuracy of the test of factor V  $\leq$  45% and ALT > 2500UI/L for the outcome in-hospital mortality was 88.5%. **Conclusions:** The simultaneous presence of factor V  $\leq$  45% and ALT > 2500UI/L in the first 48 hours after liver transplant was an independent risk factor for in-hospital mortality. This test allowed an early recognition of patients with a higher risk of death.

**Key Words:** Liver transplantation; postoperative prognostic factors; factor V; alanine aminotransferase; in-hospital mortality.

## INTRODUCTION

Orthotopic liver transplant has showed to be an effective therapeutic modality for patients with endstage liver disease, severe acute liver insufficiency, and liver tumors (1) (2). The increasing number of liver transplant indications and the limitation caused by the short supply of organs have resulted in a number of strategies to increase organ availability and efficiency in their use (3) (4). Among these strategies is the search for predictors of outcome after transplantation. The identification of prognostic factors at an early stage of the postoperative period enables for the recognition of patients who are at a higher risk for complications and death; consequently, it allows for early measures to be taken aiming to avoid or minimize damages (5).

Post-transplant complications are multifactor and secondary to the dynamic interaction of multiple variables (4) related to the donor, the recipient, the surgical procedure, and the postoperative period (6) (7). Initial graft function is the major factor influencing the clinical outcome after liver transplantation (8) (9) (10). Immediate and long-term function of the liver graft after transplantation is directly correlated to the quality of the donor liver, as well as multiple host-related variables that may affect the intra-operative course and the initial post-transplant recovery period (7). Thus, postoperative factors related to the liver function are of great importance, for they represent the final effects of the entire process.

Most postoperative parameters assessed as prognostic factors are either related to the graft function or to the repercussions of the dysfunction to the organism (7). The following are the most reported serum parameters: ALT, AST, serum creatinine and bilirubins, prothrombin time, and factor V (11). Some studies have described the direct relation between the elements mentioned above and morbidity and mortality, while other studies have evaluated the association of these with the concept of early graft dysfunction (12) (13) (9).

Alanine and aspartate aminotransferases are the parameters most frequently involved in the concepts of early graft dysfunction, but they are indicators of cell damage (14) (8). Recently, new dynamic tests of liver function have been used in an attempt to measure graft function; however, their common clinical use has not been achieved yet (15) (16).

Factor V is produced primarily in the liver and circulates in plasma in its inactive form. The measurement of its activity allows for a direct estimate of liver synthesis (17, 18).

The aim of this study was to analyze the association between factor V and ALT as predictors of in-hospital mortality in adult patients after orthotopic liver transplantation and to assess other possible prognostic factors.

## **METHODS**

A retrospective analysis was performed on 110 adult patients who underwent 111 orthotopic liver transplantation by the same team between March 2002 and October 2010 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Until 2006, the criterion for allocation of organs was time on list; later, it was replaced by the MELD score. Six patients who died in the intra-operative period, five patients with no record of factor V dosage in the first 48 hours after transplant, and three patients with fulminant hepatitis who had emergency transplantation were excluded from the analysis. One patient was re-transplanted at day 31 of the postoperative period; the data on the first transplant was considered in the statistical analysis.

Ninety-six patients were included in the analysis. All of them received compatible ABO liver graft from cadaveric donors, preoperative antibiotic prophylaxis with vancomycin and cefuroxime, and underwent total hepatectomy followed by liver substitution with preservation of the vena cava of the recipient (piggy-back technique) without venovenous bypass. Biliary anastomosis was choledochocholedochostomy, preferably, or

choledochojejunostomy in Roux-en-Y. Immunosuppression was based on the use of tacrolimus, mycophenolate, and corticoid. Tacrolimus was replaced by cyclosporine in case of toxicity. After surgery all patients were admitted to an intensive care unit, and on the first postoperative day a Doppler ultrasound was performed as a routine for the search of vascular complications, especially thrombosis of the hepatic artery. After hospital discharge, patients were followed at the liver transplant outpatient clinic of the same institution, and there was no follow-up loss in the sample studied.

The characteristics of the population studies and the information regarding the transplant and hospitalization are presented in Table 1. The data of interest about the surgery, the postoperative hospitalization and the follow-up after discharge were also compiled from the medical records.

The highest value of factor V (expressed in percentage of control) measured in the first 48 hours after transplantation was considered as the categorical variable with a cut point of 45%. ALT (UI/L) and AST (UI/L) were also considered categorical variables with a cut point at 2500UI/L for their highest values in the first 48 hours after transplantation. A composed categorical variable was created, in which patients with factor V lower or equal to 45% and ALT higher than 2500UI/L were included. The remaining variables defined for the analysis were the following: age at the time of transplant; INR, serum bilirubin (mg/dL) and creatinine (mg/dL) on day of transplantation; pretransplant fasting plasma glucose (mg/dL); the MELD score calculated on day of transplantation (19); estimated blood loss (ml); red blood cells transfusion during the operation (units); warm ischemia time (minutes); reoperation, hemodialysis, and infection in postoperative hospitalization; presence of complications related to the hepatic artery (including fistula, thrombosis, or stenosis); lower INR in the first 48 hours after transplant; postoperative hospitalization, here defined as the number of days from the day of transplantation to hospital discharge or death.

The main outcome was in-hospital mortality, defined as death within the same hospital admission for liver transplantation, regardless of the number of days after the procedure. The secondary outcome was mortality within one year after liver transplantation.

The determination of the activity of factor V was done through the technique of plasma deficient of factor V. The incubation of plasma deficient of factor V with diluted plasma of the patient and one thromboplastin leads to the activation of the factors of the extrinsic via of coagulation. Thus, the time from the addition of thromboplastin to the formation of the clot of fibrin is calculated. This time is compared to the control time obtained with standard human plasma, and results are expressed in percentage of control (18). Normal values were considered between 70 and 120% according to institution standards.

Descriptive statistics were used to summarize the demographic and clinical characteristics of the study patients. The comparison of continuous variables was performed with the Student t test or Mann-Whitney U test when appropriate. The comparison of categorical variables was performed with the Fisher exact test.

All simple variables underwent a univariate analysis in order to evaluate the association with the main outcome. Two models of multivariate analysis were created using logistic regression for the main outcome. One model involved all the factors with significance in the univariate analysis. The other model was devised with the variable reoperation in postoperative hospitalization and the variable composed of factor V and ALT.

Survival was assessed according to the Kaplan-Meier method and the curves were compared using the log-rank test.

All statistical analyses were performed using SPSS version 15.0. P value < 0.05 were considered significant.

The study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## RESULTS

In-hospital mortality was 13.5% among the 96 patients included in the analysis. Infection after transplant was the most frequent complication and occurred in 52 patients (54.2%). Hemodialysis was necessary in 27 patients (28.1%) after transplantation and 10 patients presented some complication related to the hepatic artery (10.4%). Reoperation was necessary in 26 patients (27.1%). Postoperative hospitalization showed a mean of 31.8 days, median of 22.5 days and interquartile range of 16.25 to 39.75 days. A second hospitalization within 30 days after discharge happened in 31.7% of patients.

Table 2 shows the relation between the simple variables and the main outcome. Fresh frozen plasma transfusion in the surgery and in the first 48 hours after transplantation was similar in patients who died during hospitalization and in those who were discharged from hospital [median (percentiles 25-75)] [2 (0 – 7.5) VS. 4 (1.5 – 6.5); P = 0. 66].

The variables that presented an association with in-hospital mortality in the univariate analysis (ALT > 2500UI/L, AST > 2500UI/L, factor V  $\leq$  45% and reoperation in postoperative hospitalization) were included in a model of logistic regression, and only reoperation remained a significant risk factor for the main outcome (data not shown).

The patients who presented the association of the two variables (factor V  $\leq$  45% and ALT > 2500U/L in the first 48 hours) had a in-hospital mortality of 66.7%. In the presence of one of the variables, mortality was 14.3%; in the absence of both, it was 8.7% (P<0.001).

The results of the multivariate analysis done with the variable composed of factor V and ALT as well as with the simple variable reoperation in hospitalization are presented in Table 3. The concomitance of factor V  $\leq$  45% and ALT > 2500U/L in the first 48 hours after transplantation as well as the occurrence of reoperation in postoperative hospitalization were independently risk factors for in-hospital mortality ( $R^2=0.27$ ).



Fresh frozen plasma units transfused in the surgery and in the first 48 hours after transplantation was lower in the group that presented factor V  $\leq$  45% associated to ALT  $>$  2500 UI/L; however, no statistically significant difference was found [median (percentiles 25-75)] [1.0 (0 – 6.5) VS. 4 (2.5 – 11) in the presence of 1 of the factors and 4 (1 – 6) in the absence of both factors; P=0. 22].

The 13 deaths that occurred in the same admission for liver transplantation were due to sepsis in 9 patients, liver insufficiency in 3 patients, and hemorrhagic shock in 1 patient. Of the 4 patients with factor V  $\leq$  45% and ALT  $>$  2500UI/L in combination the cause of death was sepsis in 3 and liver insufficiency in 1.

The sensibility and specificity of the test of the association between factor V  $\leq$  45% and ALT  $>$  2500UI/L for the outcome in-hospital mortality were, respectively, 30.8% and 97.6%. The negative predictive value was 90%, and the positive predictive value was 66.7%; test accuracy was 88.5%.

Figure 1 shows the actuarial survival in 12 months of the studied population. Figure 2 shows survival in the same period compared according to the presence of factor V and ALT; Survival was higher in patients who did not present the combination between factor V  $\leq$  45% and ALT  $>$  2500UI/L in the first 48 hours after transplantation (P< 0.001).

## DISCUSSION

The determination of predicting factors of mortality after liver transplantation is essential for the improvement and increase the efficacy of this treatment modality (11). The present study showed that factor V in association with ALT was a predictor of in-hospital mortality in 96 adult patients who underwent orthotopic liver transplantation.

The postoperative course and the survival after of the patients after liver transplantation depend in the first place on the initial graft function (9). Severe graft

dysfunction is the main reason for early retransplantation and mortality (16). Therefore, the search of postoperative prognostic factors is strictly related to the determination of parameters that estimate the initial graft function.

The most commonly accepted post-transplant prognostic parameter has been the activity of serum aminotransferases, whether ALT or AST (8). The activity of the aminotransferases is not directly related to liver function; it is related to cell damage and ischemia-reperfusion injury (20) (21) (22). The association between serum aminotransferases and outcome after liver transplantation has been described by several researchers (23) (12) (13). Along with the TP, the ALT and the AST have been included in most of the scores and the different concepts of early graft dysfunction that are described in the literature (24) (25) (26) (27) (9). The findings of the present study showed an association between the maximum levels of ALT and AST (higher than 2500U/L) in the first 48 hours after transplantation and in-hospital mortality in the univariate analysis (Table 2).

Abnormalities in blood coagulation are a hallmark of end stage liver disease, and have been used for many years to gauge allograft function (28) (11). The factor V is primarily produced in the liver and the measurement of its activity allows for a direct estimate of liver synthesis (17) (18). After liver transplantation, the factor V reaches a nadir after revascularization and progressively increases in the following days in patients with an well-functioning graft (11) (29) (30). Thus, the evaluation of the peak of factor V in the first 48 hours after transplant allows for a direct estimate of liver synthesis, since its half-life is around 12 to 24 hours (31) (32). In the present study, the variable factor V  $\leq$  45% showed an association with in-hospital mortality in the univariate analysis.

The objective of the association of variables (factor V  $\leq$  45% and ALT > 2500UI/L) in the first 48 hours after transplantation was to gather parameters that would represent liver

synthesis and cell damage. As a result, 2 complementary elements in relation to the early state of the graft were grouped in the recipient, indifferent from the etiology of possible alterations.

The definition of the cut point of factor V in 45% was arbitrary, but it was intended to determine a value of minimal activity that could offer an adequate function of the graft in the first 48 hours after transplantation. Previous reports of the factor V in relation to acute hepatitis describe worse prognosis with an activity between 20 and 30% according to the Clichy Criteria (33) and 39% in patients without encephalopathy (18). The associations between postoperative factor V and mortality in short term after liver transplantation has not been widely reported, and different cut points have been used (32) (30) (34) (11). In a study done by the Starzl group that evaluated prognostic factors after liver transplantation, the mean activity of factor V was 39%, and standard deviation was 8% in patients who died or needed a re-transplant in the first 90 days after transplant (11).

The choice of the cut point of ALT at 2500UI/L was based on the previous description of studies that evaluated the early graft dysfunction. There is no consensus in the literature as to this definition. Some authors have used ALT values higher than 2500UI/L as one of the criteria to characterize early graft dysfunction (24) (35) (36).

The logistic regression model developed herein confirmed the role of the combination between factor V  $\leq$  45% and ALT  $>$  2500UI/L as well as the occurrence of reoperation in postoperative hospitalization as independent predictors of in-hospital mortality (Table 3). Surgical reinterventions (whether early reoperation or urgent retransplantation) has been reported as a more reliable definition/standard of graft dysfunction than arbitrary scores of biochemical testing (8). This fact suggests a direct relation between reoperations and mortality, which is similar to that found in the present study. However, in most cases reoperations are a consequence of complications due to a less favorable early evolution; therefore, they end up being a late indicator of the risk of mortality.

The findings of this series showed a specificity of 97.6% and a negative predictive value of 90% of the factor  $V \leq 45\%$  and  $ALT > 2500\text{UI/L}$  test for the outcome in-hospital mortality. This data shows great usefulness in the sense of providing greater security as to the better prognosis of patients who reach an activity of factor V higher than 45% associated to the peak of ALT lower than 2500UI/L in the first 48 hours after transplantation. The positive predictive value of the test was 66.7%; this indicates that 2 in each 3 patients dying in postoperative hospitalization when the 2 variables are present in the first 48 hours after transplantation. In this context, giving more strict attention to patients becomes important as well as the search for earlier conducts in order to minimize damages and avoid unfavorable outcomes.

The deaths that occurred on postoperative hospitalization were due to sepsis in 9 patients, liver insufficiency in 3 patients, and hemorrhagic shock in 1 patient. Previous studies have also described infection as the most frequent cause of death after transplantation (37) (38).

The actuarial survival within 1 year was significantly lower in the group with factor  $V \leq 45\%$  and  $ALT > 2500\text{UI/L}$  (Figure 2). This difference was influenced mainly by the deaths that happened in postoperative hospitalization. In-hospital mortality showed to be fateful in the determination of survival within 1 year, considering that 65% of the deaths in the period happened in postoperative hospitalization. These findings are similar to those of a study that evaluated post-transplant outcome in relation to the peak of AST (12). The authors described a cumulative survival within 1 year proportional to the different levels of increase in AST in the first 72 hours post-transplant. The difference between the groups ceased to exist when only the patients who reached hospital discharge were considered (12).

The transfusion of fresh frozen plasma could overestimate the activity of factor V verified and represent a confounding factor for the study (39) (40) (32). In order to minimize

this effect, the number of plasma units transfused was evaluated in relation to the variable composed by factor  $V \leq 45\%$  and  $ALT > 2500\text{UI/L}$ . No significant difference was found between the number of fresh frozen plasma units transfused in the surgery and in the first 48 hours after transplantation between the group with factor  $V \leq 45\%$  and  $ALT > 2500\text{UI/L}$  and the groups that showed one or none of the variables ( $P=0.22$ ).

In the present study, the preoperative parameters evaluated did not show any association with in-hospital mortality. A relevant number of studies tried to predict outcome after liver transplantation from preoperative variables, such as recipients and donor factors. The potential of this strategy is limited because graft performance is also strongly dependent on organ preservation and pathophysiological effects during and after reperfusion (15).

The present study has as main limitations the fact that it was retrospective and the small size of its sample. The interpretation of results obtained with retrospective studies should be done carefully until prospective series are able to validate findings. However, the strong association found between in-hospital mortality and the combination of the factor  $V \leq 45\%$  and  $ALT > 2500\text{UI/L}$  was relevant for the patients of this sample.

In conclusion, the independent predicting factors of in-hospital mortality were reoperation in postoperative hospitalization and the simultaneous presence of factor  $V \leq 45\%$  and  $ALT > 2500\text{UI/L}$  in the first 48 hours after liver transplant. The association between factor V and ALT is simple to verify and allows for an early recognition of the transplanted patients with a higher risk of death.

#### **ACKNOWLEDGMENTS**

The authors would like to thank the Liver Transplantation Team of *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* and FIPE (*Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos – HCPA*).

## REFERENCES

1. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation (1). *N Engl J Med.* 1989 Oct 12;321(15):1014-22.
2. Rampone B, Schiavone B, Martino A, Viviano C, Confuorto G. Current management strategy of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2009 Jul 14;15(26):3210-6.
3. Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006 Nov;12(11):1594-606.
4. Ghobrial RM, Klintmalm GB. Outcome Predictors in Liver Transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. *Transplantation of the Liver.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1285 - 98.
5. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg.* 2005 Dec;242(6):824-8, discussion 8-9.
6. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006 Apr;6(4):783-90.
7. Shaked A, Nunes FA, Olthoff KM, Lucey MR. Assessment of liver function: pre- and peritransplant evaluation. *Clin Chem.* 1997 Aug;43(8 Pt 2):1539-45.
8. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, Videv N, Pratschke J, Malinowski M, et al. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010 Feb;16(2):172-80.
9. Heise M, Settmacher U, Pfitzmann R, Wunscher U, Muller AR, Jonas S, et al. A survival-based scoring-system for initial graft function following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2003 Nov;16(11):794-800.
10. Mueller AR, Platz KP, Krause P, Kahl A, Rayes N, Glanemann M, et al. Perioperative factors influencing patient outcome after liver transplantation. *Transpl Int.* 2000;13 Suppl 1:S158-61.
11. Doyle HR, Marino IR, Jabbour N, Zetti G, McMichael J, Mitchell S, et al. Early death or retransplantation in adults after orthotopic liver transplantation. Can outcome be predicted? *Transplantation.* 1994 Apr 15;57(7):1028-36.
12. Rosen HR, Martin P, Goss J, Donovan J, Melinek J, Rudich S, et al. Significance of early aminotransferase elevation after liver transplantation. *Transplantation.* 1998 Jan 15;65(1):68-72.
13. Eisenbach C, Encke J, Merle U, Gotthardt D, Weiss KH, Schneider L, et al. An early increase in gamma glutamyltranspeptidase and low aspartate aminotransferase peak values are associated with superior outcomes after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2009 Jun;41(5):1727-30.
14. Maring JK, Klompmaker IJ, Zwaveling JH, Kranenburg K, Ten Vergert EM, Slooff MJ. Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affect outcome? An analysis of 125 adult primary transplantations. *Clin Transplant.* 1997 Oct;11(5 Pt 1):373-9.
15. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Puhl G, Pratschke J, et al. How to define initial poor graft function after liver transplantation? - a new functional definition by the LiMAx test. *Transpl Int.* 2010 Oct;23(10):1023-32.
16. Olmedilla L, Perez-Pena JM, Ripoll C, Garutti I, de Diego R, Salcedo M, et al. Early noninvasive measurement of the indocyanine green plasma disappearance rate accurately

predicts early graft dysfunction and mortality after deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009 Oct;15(10):1247-53.

17. Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Jenny NS, Everse SJ, Mann KG. Blood Coagulation and Fibrinolysis. In: Greer JP, editor. *Wintrobe's Clinical Hematology* 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 528 - 619.

18. Elinav E, Ben-Dov I, Hai-Am E, Ackerman Z, Ofran Y. The predictive value of admission and follow up factor V and VII levels in patients with acute hepatitis and coagulopathy. *J Hepatol.* 2005 Jan;42(1):82-6.

19. 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 Jan;124(1):91-6.

20. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem.* 2000 Dec;46(12):2027-49.

21. Briceno J, Ciria R. Early graft dysfunction after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010 Mar;42(2):631-3.

22. Burton JR Jr, Rosen HR. Diagnosis and management of allograft failure. *Clin Liver Dis.* 2006 May;10(2):407-35, x.

23. Lai Q, Molinaro A, Mennini G, Nudo F, Morabito V, Corradini SG, et al. Preoperative donor scores and postoperative early measures of graft function: relevance to the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010 May;42(4):1209-11.

24. Gonzalez FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology.* 1994 Sep;20(3):565-73.

25. Deschenes M, Belle SH, Krom RA, Zetterman RK, Lake JR. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Transplantation.* 1998 Aug 15;66(3):302-10.

26. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation.* 1993 Apr;55(4):807-13.

27. Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, Painter D, Nakasuji M, Crawford M, et al. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: experience of an australian single liver transplantation center. *Transplant Proc.* 2002 Jun;34(4):1231-5.

28. Blei AT. Selection for acute liver failure: have we got it right? *Liver Transpl.* 2005 Nov(11 Suppl 2):S30-4.

29. Izumi S, Langley PG, Wendon J, Ellis AJ, Pernambuco RB, Hughes RD, et al. Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 1996 Jun;23(6):1507-11.

30. Bilik R, Superina RA, Poon AO. Coagulation plasma factor levels are early indicators of graft nonfunction following liver transplantation in children. *J Pediatr Surg.* 1992 Mar;27(3):302-6.

31. Pereira LM, Langley PG, Hayllar KM, Tredger JM, Williams R. Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. *Gut.* 1992 Jan;33(1):98-102.

32. Dupont J, Messiant F, Declerck N, Tavernier B, Jude B, Durinck L, et al. Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma. *Anesth Analg.* 1996 Oct;83(4):681-6.

33. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology.* 1986 Jul-Aug;6(4):648-51.

34. Stock PG, Estrin JA, Fryd DS, Payne WD, Belani KG, Elick BA, et al. Factors influencing early survival after liver transplantation. *Am J Surg.* 1989 Feb;157(2):215-9.
35. Mor E, Tillery W, Solomon H, Netto G, Watenberg I, Klintmalm GB. The predictive value of hepatocyte glycogen content on liver allograft biopsy. Correlation with early graft function. *Transplantation.* 1995 Jan 15;59(1):141-3.
36. Ardite E, Ramos C, Rimola A, Grande L, Fernandez-Checa JC. Hepatocellular oxidative stress and initial graft injury in human liver transplantation. *J Hepatol.* 1999 Nov;31(5):921-7.
37. Kaido T, Egawa H, Tsuji H, Ashihara E, Maekawa T, Uemoto S. In-hospital mortality in adult recipients of living donor liver transplantation: experience of 576 consecutive cases at a single center. *Liver Transpl.* 2009 Nov;15(11):1420-5.
38. Narayanan Menon KV, Nyberg SL, Harmsen WS, DeSouza NF, Rosen CB, Krom RA, et al. MELD and other factors associated with survival after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2004 May;4(5):819-25.
39. Heim MU, Meyer B, Hellstern P. Recommendations for the use of therapeutic plasma. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009 Apr;7(2):110-9.
40. Choi WC, Arnaout WC, Villamil FG, Demetriou AA, Vierling JM. Comparison of the applicability of two prognostic scoring systems in patients with fulminant hepatic failure. *Korean J Intern Med.* 2007 Jun;22(2):93-100.



**Table 1:** Characteristics of study patients

Age (years)	52.8 ± 12
Female	35 (36.5)
Indications for transplantation	
Cirrhosis	61 (63.5)
Hepatocellular carcinoma	34 (35.4)
Glycogen Storage Disease	1 (1)
Underlying etiology	
Hepatitis C	52 (54.2)
Hepatitis C / alcohol	21 (21,9)
Alcohol	7 (7.3)
Hepatitis B	4 (4.1)
Other	12 (12.5)
Warm ischemia time (min)	47.7 ± 16
Blood loss (ml) <sup>#</sup>	3926 (2343-5540)
Red blood cells transfusion during the operation (units) <sup>#</sup>	4 (1.25 – 6)
Pretransplant MELD	15.5 ± 7.4
INR <sup>†</sup>	1.7 ± 0.4
Serum bilirubin (mg/dL) <sup>† #</sup>	2.2 (1.5 – 4.1)
Serum sodium (mEq/L) <sup>†</sup>	137 ± 5.3
Pretransplant fasting plasma glucose (mg/dL)	111.7 ± 46.4
Serum creatinine (mg/dL) <sup>† #</sup>	0.9 (0.7 – 1.3)
Platelets count (10 <sup>3</sup> /μL) <sup>† #</sup>	68.5 (45.5 – 88)
Postoperative in hospital stay (days) <sup>#</sup>	22.5 (16.25 – 39.75)

Continuous variables presented as mean ± standard deviation.

Categoric variables presented as absolute frequency (relative frequency).

<sup>†</sup> Parameters on day of transplantation

<sup>#</sup> Data presented as median (percentile 25 – 75)

**Table 2:** Univariate association of risk factors with in-hospital mortality

	In-hospital death (n = 13)	Hospital Discharge (n = 83)	P Value
Age (years)	52.7 ± 15	52.9 ± 11.6	0.96
Serum Creatinine (mg/dl) † &	1.0 (0.7 – 1.6)	0.9 (0.7 – 1.2)	0.53
Serum Bilirubin (mg/dl) † &	2.0 (1.3 – 8.2)	2.2 (1.6 – 3.6)	0.92
INR †	1.58 ± 0.44	1.67 ± 0.43	0.53
Pretransplant MELD	16.1 ± 8.3	15.5 ± 7.3	0.78
Hepatitis C Virus	11 (84.6)	62 (74.7)	0.73
Warm ischemia time (min) #	54.8 ± 19.3	46.6 ± 15.3	0.13
Blood loss (ml) &	2390 (1860 – 4245)	4070 (2580 – 5560)	0.22
Factor V ≤ 45% *	7 (53.8)	18 (21.7)	0.03
Postoperative INR §	1.80 ± 0.44	1.56 ± 0.58	0.16
ALT > 2500 UI/L *	4 (30.8)	4 (4.8)	0.01
AST > 2500 UI/L *	6 (46.2)	15 (18.1)	0.03
Factor V ≤ 45% and ALT > 2500 UI/L *	4 (30.8)	2 (2.4)	0.001
Re-operation ‡	7 (53.8)	19 (22.9)	0.04
Infection ‡	10 (76.9)	42 (50.6)	0.13
Requiring Hemodialysis ‡	6 (46.2)	21 (25.3)	0.18
Postoperative in hospital stay	46 (14 – 57.5)	22 (16 – 34)	0.22
Hepatic artery complications	3 (23.1)	7 (8.4)	0.11

Continuous variables presented as mean ± standard deviation. Categorical variables presented as absolute frequency (relative frequency).

† Parameters on day of transplantation

& Data presented as median (percentile 25 – 75)

# Data referring to 10 patients who died and 66 patients with hospital discharge

\* Highest value in the first 48 hours after transplant

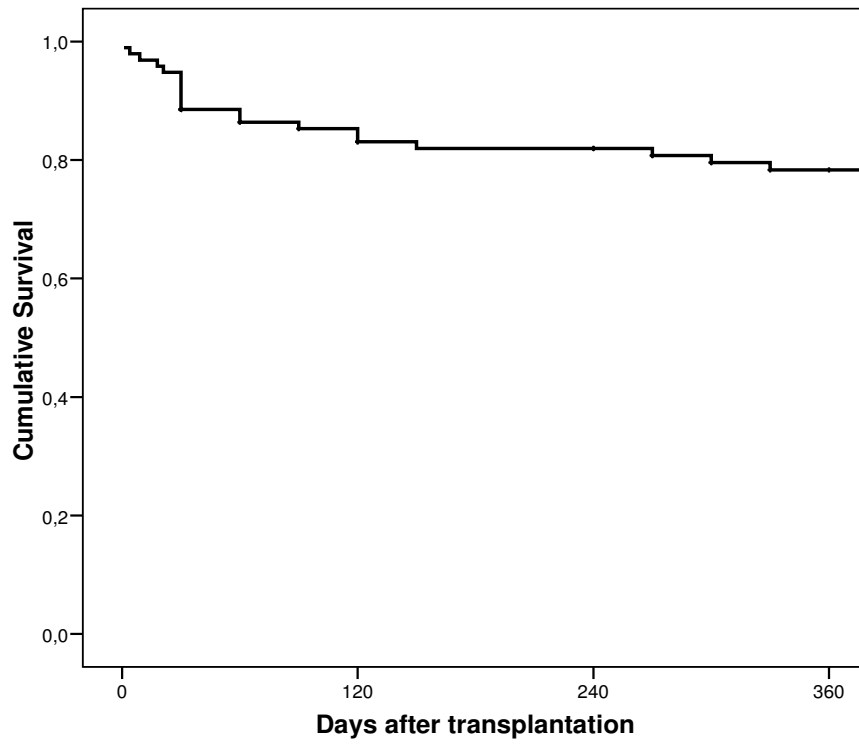
§ Lowest value in the first 48 hours after transplant

‡ After transplant and during hospitalization

**Table 3:** Multivariable analysis of risk factors for in-hospital mortality

Risk Factor Variable	<i>Odds Ratio (95% CI)</i>	P Value
Factor V $\leq$ 45% or ALT>2500UI/L	1.55 (0.33 – 7.18)	0.58
Factor V $\leq$ 45% and ALT>2500UI/L	24.78 (3.30 – 186.30)	0.002
Re-operation	4.58 (1.17 – 17.89)	0.03

**Figure 1:** Actuarial rates of survival observed in the population of 96 patients



**Figure 2:** Actuarial rates of survival in the 96 patients according to factor V and ALT posttransplantation

