

Trasplante hepático: Consideraciones generales

Dr. Juan Luis Contreras,* Dr. Carlos Chan,** Dr. Mario Vilatoba,*

Dr. Francisco Javier Anthón,** Dr. Eitan Podgaetz,** Dr. Devin E. Eckhoff*

* División de Trasplantes. Departamento de Cirugía, Universidad de Alabama en Birmingham. ** Programa de Trasplante Hepático. Departamento de Cirugía General. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Correspondencia: Dr. JL Contreras, 748 Lyons-Harrison Research Building, 701 19th Street South, Birmingham, AL 35295. Tel: (205) 975-0646.

Fax (205) 934-8378. Correo electrónico: juan.contreras@ccc.uab.edu

RESUMEN. El trasplante de hígado se considera actualmente la terapéutica definitiva para una gran variedad de enfermedades hepáticas agudas irreversibles y crónicas. Adelantos en la preservación de órganos, manejo transoperatorio, experiencia en la técnica quirúrgica, nuevos y más seguros inmunosupresores, así como reconocimiento y tratamiento oportuno de las complicaciones permitieron que en 1983 el trasplante hepático dejara de ser un procedimiento experimental para convertirse en una modalidad terapéutica. Desde entonces, este procedimiento se realiza en varias partes del mundo y se reporta una sobrevida global de 85-95% a un año. Existen pacientes trasplantados hace más de 20 años.

Palabras clave: trasplante de hígado.

SUMMARY. Liver transplantation is an effective treatment modality for several acute and chronic hepatic diseases. Advances in organ preservation, new immunosuppressive drugs, and refinements of surgical technique have accounted for remarkable improvement in patient survival. In 1983, a National Institutes of Health (NIH) consensus declared that liver transplantation was an effective treatment modality. Today, liver transplantation is performed in many transplant centers around the world, with a 1-year survival of 85 - 95% in centers with experience. Some patients are alive after a liver transplant performed 20 years previously.

Key words: Liver transplantation.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de hígado se considera actualmente la terapéutica definitiva para una gran variedad de enfermedades hepáticas agudas irreversibles y crónicas. El primer trasplante hepático exitoso se realizó en 1963, posteriormente, la sobrevida fue muy limitada hasta la década de los ochenta cuando se incrementó a 60% a un año. Adelantos en la preservación de órganos, manejo transoperatorio, experiencia en la técnica quirúrgica, nuevos y más seguros inmunosupresores, reconocimiento y tratamiento oportuno de las complicaciones, permitieron que la sobrevida mejorara aún más declarándose en 1983 que el trasplante hepático dejaba de ser un procedimiento experimental para convertirse en una modalidad terapéutica. Desde entonces, este procedimiento se realiza en múltiples centros a nivel mundial con sobrevidas, en centros con gran experiencia, de 85-95 % a un año.¹⁻¹⁰

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

La selección adecuada del receptor es fundamental para el éxito del procedimiento. Un comité evaluador consti-

tuido por cirujanos, hepatólogos, intensivistas, infectólogos, psiquiatras, coordinadores sociales, etc., es ampliamente recomendado.^{6,7,11,12}

INDICACIONES GENERALES

Las indicaciones generales de trasplante hepático pueden subdividirse en tres grandes categorías: bioquímicas, clínicas y calidad de vida. Dentro de las indicaciones bioquímicas se encuentra: bilirrubina sérica mayor a 5 mg/dL (10 mg/dL en enfermedades colestásicas), tiempo de protrombina prolongado > 5 segundos, albúmina sérica < 2.5 mg/dL. Los criterios clínicos y de calidad de vida son: encefalopatía grave o progresiva, ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea recurrente, hemorragia por hipertensión portal recurrente, desnutrición progresiva, prurito intratable, síndrome hepatorenal, incremento de la hipoxemia por síndrome hepatorenal, enfermedad ósea avanzada, episodios recurrentes de sepsis biliar en padecimientos colestásicos, neuropatía xantomatosa y corrección de manifestaciones en otros órganos por enfermedades metabólicas hepáticas. Las indicaciones clínicas y bioquímicas difieren según la etiología de la

insuficiencia hepática, por ejemplo, los pacientes con cirrosis biliar primaria se consideran cuando se documenta bilirrubina sérica de 10 mg/dL, en patologías primariamente hepatocelulares se considera un valor cercano a 5 mg/dL, siempre dependiendo del contexto clínico. Ocasionalmente, pacientes con colestasis avanzada sin evidencia de enfermedad clínicamente descompensada o pacientes con buena función sintética que desarrollan encefalopatía progresiva o que presentan hemorragia por hipertensión portal recurrente son candidatos a trasplante hepático, por lo que el juicio clínico sobre las condiciones del paciente, más que los parámetros bioquímicos, continúa siendo la base para la selección de los candidatos a trasplante hepático.^{6,7,12}

INDICACIONES ESPECÍFICAS

Actualmente, la hepatitis crónica por virus C y cirrosis por alcohol representan las causas más frecuentes de trasplante hepático en adultos en los Estados Unidos, mientras que la atresia de vías biliares y errores congénitos del metabolismo representan la principal indicación en la población pediátrica.^{12,13}

Falla hepática fulminante

La mortalidad por falla hepática fulminante es superior a 75%, dependiendo de la etiología. Las variables que mejor predicen el pronóstico son la edad, etiología, grado de encefalopatía, duración de la ictericia, nivel máximo de bilirrubinas y tiempo de protrombina. En pacientes con intoxicación por acetaminofeno, el pH arterial y la creatinina al momento del ingreso son factores pronósticos importantes. En la hepatitis viral se ha descrito que la presencia de coma hepático, factor V de la coagulación menor a 20% y edad menor a 30 años representan criterios de muy mal pronóstico sin trasplante hepático. Las principales causas de muerte en pacientes con falla hepática fulminante son el edema cerebral y la hipertensión endocraneal. Por lo tanto, el monitoreo de la presión intracraneal es crítico en la evaluación de los candidatos a trasplante hepático. Episodios aislados de hipertensión endocraneana no son contraindicación para trasplante hepático, pero hipertensión prolongada > 50 mm Hg o presión de perfusión cerebral < 40 mm Hg son contraindicaciones para el procedimiento. La sobrevida actual en trasplante hepático por insuficiencia hepática fulminante es aproximadamente de 75% a un año. Algunos centros están utilizando soporte hepático artificial como tratamiento transitorio hasta que puede realizarse

el trasplante hepático, los resultados iniciales son buenos, pero continúa siendo un procedimiento experimental. Otros grupos realizan trasplante hepático auxiliar, procedimiento que no ha tomado gran popularidad en Europa. Finalmente, se ha descrito la posibilidad de trasplante hepático de donador vivo utilizando el lóbulo hepático derecho. Desafortunadamente, la experiencia es limitada, se ha descrito daño en el injerto por hiperflujo y alta demanda metabólica debido a una masa hepática limitada y, por lo tanto, su eficacia continúa en estudio.^{6,7,14,15}

Cirrosis biliar primaria

Existen modelos clínico-matemáticos para predecir el curso de esta enfermedad y ayudar a decidir cuándo realizar un trasplante hepático. En general, se considera que el paciente portador de bilirrubina sérica > 10 mg/dL debe trasplantarse aunque es recomendable individualizar la decisión porque pueden presentarse complicaciones que indiquen realizar el trasplante antes de que se alcancen los niveles de bilirrubina mencionados, como enfermedad ósea avanzada, hemorragia por hipertensión portal, prurito intratable, etc. La sobrevida en estos pacientes es excelente (mayor a 90% a un año y superior a 85% a cinco años) en centros con experiencia. Se ha descrito recurrencia de la enfermedad en el injerto en casos aislados.^{6,7,14,17}

Colangitis esclerosante primaria

A pesar de la existencia de modelos para predecir la sobrevida en esta enfermedad analizando la edad, los niveles de bilirrubina, el grado histológico, y la presencia de esplenomegalia, el típico curso clínico insidioso de la enfermedad puede complicarse en cualquier momento con colangitis bacteriana recurrente, falla hepatocelular, etc., que indiquen realizar con premura el procedimiento. El 10% de los pacientes con esta enfermedad puede desarrollar colangiocarcinoma, que se considera, en general, contraindicación para el trasplante. Los pacientes portadores de enfermedad intestinal inflamatoria crónica inespecífica deben ser evaluados para descartar neoplasia colónica. La sobrevida es también excelente.^{6,7,14-17}

Hepatitis autoinmune

La terapia inmunosupresora ha demostrado prolongar y mejorar la calidad de vida de pacientes portadores

de esta enfermedad, pero no retarda la progresión hacia la cirrosis. Aproximadamente 35% de los pacientes con hepatitis autoinmune ya desarrollaron cirrosis y presentan complicaciones secundarias importantes cuando son diagnosticados. La sobrevida posterior al trasplante es muy buena y es similar a la reportada en pacientes con cirrosis biliar primaria. También se ha descrito recurrencia de la enfermedad, la cual es controlada con incremento de glucocorticoides en el esquema inmunosupresor.^{6-10,14-17}

Hepatitis crónica por virus B

En los inicios del trasplante hepático, la hepatitis crónica por virus B representaba una indicación frecuente, en la actualidad se conoce que la recurrencia en el injerto es muy alta y su curso es acelerado hacia la insuficiencia hepática. En algunos centros es una contraindicación para el procedimiento, en otros se utilizan criterios de selección como marcadores de replicación viral negativos y tratamiento con globulina hiperinmune contra el virus B y antivirales con resultados variables; la disponibilidad y costo del medicamento son una limitante importante. Los pacientes con hepatitis fulminante por virus B o coinfección con virus D de la hepatitis tienen mejor pronóstico, probablemente por el bajo índice de replicación viral. Parece que la edad de adquisición de la enfermedad es también un factor importante reportándose recurrencias hasta de 100% en pacientes que adquirieron la enfermedad a temprana edad.^{18,19}

Hepatitis crónica por virus C

La recurrencia de esta enfermedad en el injerto es casi universal, pero el pronóstico es mucho mejor. Inicialmente se reportaron sobrevidas similares en comparación con pacientes trasplantados por otras hepatopatías; actualmente, está establecido que el curso clínico tiene un amplio espectro que puede ir desde asintomático, alteraciones en pruebas de funcionamiento hepático, hasta falla hepática fulminante en algunos casos. La gran mayoría de los pacientes presenta disfunción manifestada por alteraciones en pruebas bioquímicas. Varios factores han sido identificados como determinantes en la gravedad de la recurrencia postrasplante como genotipo del virus, niveles de viremia pretrasplante, grado de histocompatibilidad con el donador y nivel de inmunosupresión postrasplante. Los reportes de sobrevida a cinco años continúan siendo alentadores aunque se desconoce el curso de la enfermedad a muy largo plazo.²⁰⁻²⁴

Enfermedades metabólicas

Las enfermedades metabólicas consideradas para trasplante hepático se dividen en dos grandes categorías: las que no se asocian a lesión clínica o histológica del hígado, como hipercolesterolemia familiar homocigota, deficiencias enzimáticas del ciclo de la urea, hiperoxaluria primaria, etc., y las que se asocian a lesión hepática como enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1 antitripsina, hemocromatosis, enfermedades por almacenamiento del glucógeno, etc. En los dos grupos la sobrevida es excelente (mayor a 85% a cinco años), sin evidencia de recurrencia de la enfermedad excepto en algunos casos de hemocromatosis.

Enfermedad hepática por alcohol

Aproximadamente 20% de los trasplantes hepáticos en los Estados Unidos se realizan en pacientes con hepatopatía por alcohol. Inicialmente, se reportó una alta incidencia de recidiva postrasplante, en la actualidad se requiere que el paciente se incorpore a un programa de rehabilitación y permanezca en abstinencia por lo menos 6-12 meses. En la Universidad de Alabama, en Birmingham, se seleccionan, además, aquellos pacientes con gran apoyo familiar, con lo que se tiene una muy baja incidencia de recidiva después del procedimiento. La experiencia global en los Estados Unidos demuestra que en estos pacientes, la sobrevida a uno y cinco años es similar en comparación con la observada en otras hepatopatías. Debe realizarse una adecuada valoración médica para descartar patología asociada al consumo de alcohol como la cardiomiopatía.^{25,26}

Neoplasias

El carcinoma hepatocelular representa la principal neoplasia maligna del hígado, las resecciones hepáticas continúan siendo una parte importante del tratamiento, pero en menos de 30% de los casos pueden realizarse. El trasplante hepático ofrece la posibilidad de curación. Los carcinomas incidentales, que son aquellos menores a 3 cm encontrados durante el estudio histopatológico posterior al trasplante, tienen muy buen pronóstico. Ciertos tipos histológicos de tumores tienen mejor pronóstico como el fibrolamelar. Los criterios de selección incluyen: enfermedad localizada en el hígado, vena porta y hepáticas permeables, tumor < 5 cm, no más de tres tumores, serología negativa para el virus de la hepatitis B. A diferencia del carcinoma hepatocelular, el colan-

giocarcinoma está asociado a muy mal pronóstico, independientemente de la selección o tratamiento, por lo que se considera, en general, una contraindicación para trasplante hepático. En otras neoplasias hepáticas, como hemangiomas, se ha reportado una sobrevida muy limitada; los hemangiomas endoteliales epiteliales tienen excelente pronóstico, y en los tumores neuroendocrinos metastásicos al hígado continúa siendo controversial la indicación de trasplante hepático, reportándose resultados variables. En casos de hepatoblastoma se ha informado una sobrevida de 50-70% a 70 meses.^{5-10,27}

Síndrome de Budd-Chiari

El tratamiento médico de esta enfermedad es limitado. Es de gran utilidad realizar biopsia hepática para decidir entre un tratamiento quirúrgico tipo derivativo o trasplante hepático. Se recomienda el tratamiento con cirugía derivativa en pacientes con enfermedad temprana y trasplante hepático cuando se demuestra cirrosis.^{5-10,12,27}

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

Con base en la experiencia obtenida, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida representa una contraindicación absoluta para trasplante hepático debido a que, independientemente de la cuenta de subpoblaciones de linfocitos T, la gran mayoría de los pacientes mueren a corto plazo por complicaciones relacionadas al síndrome. La enfermedad neoplásica extrahepática tiene muy mal pronóstico posterior al trasplante hepático debido a la inmunosupresión, solamente se consideran las neoplasias neuroendocrinas con metástasis a hígado como indicación para trasplante hepático en determinadas circunstancias. El colangiocarcinoma y el hemangiosarcoma tienen muy mal pronóstico, por lo que en la mayoría de los centros se consideran como contraindicaciones para el procedimiento. En general, la sepsis activa se considera una contraindicación absoluta. La peritonitis bacteriana espontánea es un riesgo continuo en pacientes con ascitis, por lo que debe ofrecerse profilaxis oral con fluoroquinolonas, especialmente en aquellos en los que ha sido previamente documentada. Cuando se diagnostica peritonitis bacteriana espontánea, se acepta realizar el procedimiento después de 3-5 días de tratamiento si la cuenta leucocitaria disminuyó significativamente después del inicio del tratamiento. No deben trasplantarse pacientes con alcoholismo activo y abuso de drogas. El paciente portador de cardiopatía

o neumopatía avanzada debe someterse a una rigurosa valoración por múltiples especialistas; la enfermedad coronaria, si es tratada antes del trasplante con revascularización o angioplastia, no se considera contraindicación para trasplante hepático. El 50% de los candidatos presentan alteraciones en la oxigenación arterial, la enfermedad pulmonar crónica obstructiva o fibrosis pulmonar impiden la realización del trasplante, en cambio, el asma, las alteraciones respiratorias secundarias a ascitis o debilidad muscular no lo contraindican. Los pacientes con tuberculosis activa deben ser tratados, de preferencia, durante varios meses antes de la cirugía y hasta un año después de la misma. El síndrome hepatopulmonar actualmente no representa una contraindicación absoluta, algunos pacientes requieren varios meses para normalizar la PaO₂ y de suplemento de oxígeno por un tiempo variable. La insuficiencia hepática aguda avanzada con presión intracraneal > 50 mmHg o presión de perfusión cerebral < 40 mmHg se considera una contraindicación absoluta. La hiponatremia severa se asocia a mielinólisis pontina posterior al trasplante hepático por lo que hiponatremia <120 mEq/L se considera una contraindicación absoluta.^{5-10,12,27}

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Los detalles quirúrgicos de la operación han sido descritos con detalle en múltiples revisiones.^{6-10,15,17,28-33} En breve, el injerto hepático puede colocarse en forma ortotópica después de la extirpación del hígado enfermo (*Figura 1*), o colocarse en forma heterotópica en forma de trasplante hepático auxiliar (*Figura 2*). Se han descrito, además, técnicas para dividir el injerto hepático en dos para trasplantar un receptor pediátrico y un adulto, como se representa en la *figura 3*. Finalmente, se ha desarrollado exitosamente las técnicas para realizar trasplante hepático de donador vivo utilizando el lóbulo izquierdo como se demuestra en la *figura 4*, generalmente para pacientes pediátricos, o el lóbulo derecho para receptores adultos (ver Trasplante hepático de donador vivo adulto-adulto, en este suplemento).^{6-10,15,17,28-33}

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

El grado de insuficiencia hepática preoperatoria y la complejidad del procedimiento quirúrgico hacen que, posterior al trasplante hepático, el riesgo de complicaciones sea alto. Como en todas las áreas de la medicina, el reconocimiento y tratamiento oportuno son esenciales. En trasplantes, la necesidad de utilizar in-

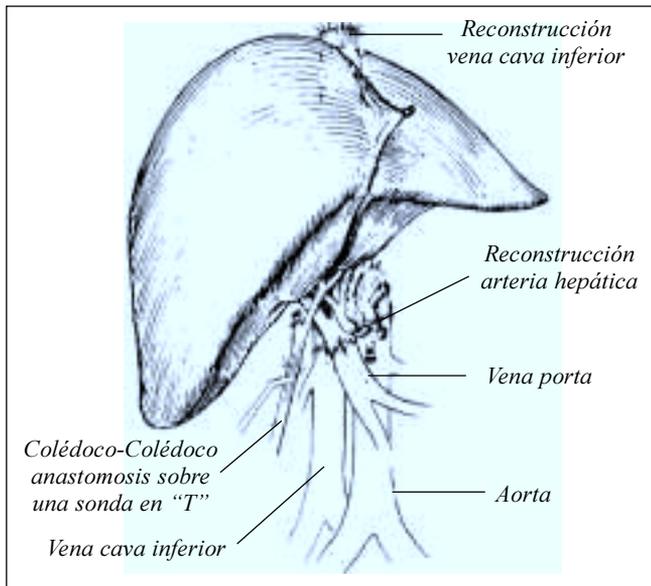


Figura 1. Trasplante ortotópico de hígado. El injerto hepático es colocado en posición original después de que el hígado enfermo ha sido extirpado. Los vasos sanguíneos se conectan con sus homólogos en el receptor.

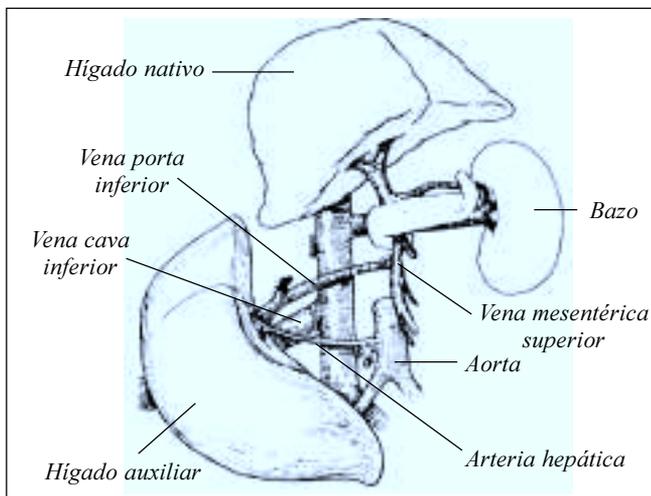


Figura 2. Trasplante hepático auxiliar. El injerto hepático es colocado en forma heterotópica dejando el hígado enfermo en posición original.

munosupresores desde el postoperatorio inmediato predispone aún más a complicaciones usualmente no vistas en otras áreas.^{5,12,17}

Hemorragia

Puede presentarse hemorragia en sitios de reconstrucción vascular, que no sean advertidas durante el procedimiento. Se han descrito aneurismas de la arteria hepá-

tica o esplénica que pueden manifestarse por hemorragia importante, el tratamiento es quirúrgico.⁶⁻¹⁰

Falla primaria del injerto

Por razones no bien conocidas, 5-10% de los injertos hepáticos no funcionan posterior al implante y se requiere de retrasplante. En ausencia de complicaciones técnicas, infecciosas o inmunológicas esto se define como falla primaria del injerto. Ocurre dentro de las primeras 96 horas postoperatorias y existen múltiples hipótesis que intentan definir su etiología, como daño durante la preservación, disfunción oculta en el donador, mecanismos inmunológicos principalmente humorales, etc. En reportes de centros europeos se publica una mayor inci-

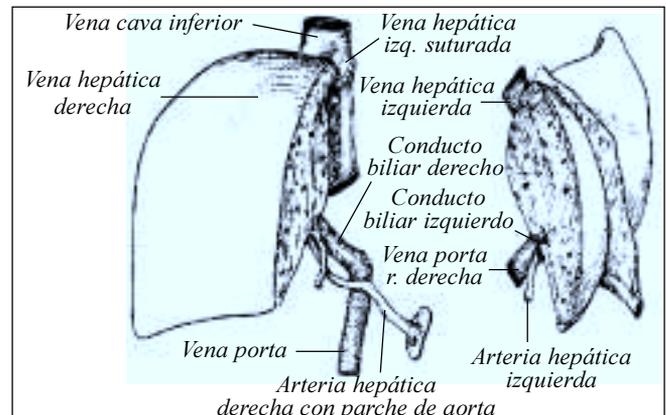


Figura 3. División del hígado en dos segmentos para trasplante de dos receptores. El lóbulo izquierdo generalmente se utiliza para un receptor pediátrico y el derecho para un adulto.

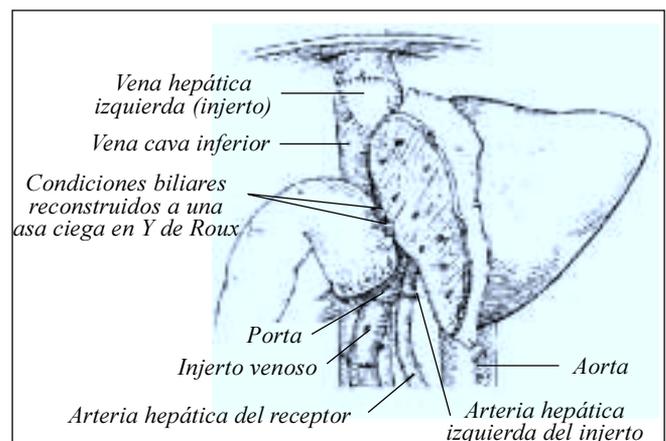


Figura 4. Trasplante hepático utilizando un injerto reducido. En este caso, el injerto puede provenir de un donador cadavérico en el que se utilizó el lóbulo derecho para trasplantar a un segundo receptor, o de un donador vivo en el que se resecó el lóbulo izquierdo del hígado. Generalmente, el receptor es un paciente pediátrico.

dencia de esta complicación. Se manifiesta clínicamente como alteraciones en el estado de conciencia, gasto biliar menor a 20 mL en 12 horas, transaminasemia entre 5,000-10,000 UI, tiempo de protrombina prolongado y que continúa incrementándose progresivamente, factores V y VIII menores a 25% del normal, acidosis metabólica, etc. El único tratamiento es el retrasplante, la morbimortalidad es alta, usualmente cercana a 35%. Histológicamente se caracteriza por disrupción completa de la arquitectura lobular normal, obliteración de sinusoides por eritrocitos, fibrina y neutrófilos. Algunos autores piensan que el uso de prostaglandina E1 disminuye la incidencia de falla primaria del injerto.⁶⁻¹⁰

Rechazo

El rechazo es la complicación no técnica más frecuente en el trasplante de hígado. Se han descrito: el rechazo hiperagudo, agudo y crónico.^{6,7,34-36}

Rechazo hiperagudo. Por muchos años, el hígado se ha considerado resistente al rechazo hiperagudo aunque hay reportes descritos en la literatura. Se presenta en muy pocos casos y se debe a la presencia de anticuerpos preformados o que se desarrollan poco después del trasplante contra antígenos del donador, estos anticuerpos pueden ser anticomplejo mayor de histocompatibilidad, anti ABO, antiendoteliales o xenorreactivos. El rechazo hiperagudo se presenta a las pocas horas después de la revascularización del injerto, se manifiesta como disfunción severa del mismo sin causa aparente. El injerto se torna edematoso, cianótico, la producción de bilis disminuye o se suspende. Se requiere descartar daño por la preservación, falla primaria del injerto, trombosis portal o de la arteria hepática. La presencia de anticuerpos preformados antidonador o anticuerpos antidonador confirman el diagnóstico. El hallazgo morfológico se define como necrosis hemorrágica masiva. Es característico encontrar depósitos de inmunoglobulinas, fracción C3 del complemento, properdina y fibrinógeno, arteritis necrotizante o neutrofílica. Aunque la incidencia de rechazo hiperagudo es muy baja en trasplante hepático, no se recomienda realizar el trasplante cuando el donador y receptor son incompatibles en cuanto al tipo sanguíneo, excepto en circunstancias de urgencia. El riesgo de rechazo hiperagudo en pacientes con anticuerpos preformados citotóxicos anti-HLA con injerto ABO compatible es extremadamente bajo pero se ha demostrado una disminución en la sobrevida del injerto a largo plazo, principalmente por mayor incidencia de rechazo celular. Aunque en estos pacientes no se demuestra rechazo hiperagudo,

pueden presentar marginación plaquetaria en vénulas hepáticas terminales, colangitis aguda, edema de hepatocitos, activación endotelial y otros cambios similares a los observados en injertos isquémicos.^{6,7}

Rechazo agudo celular. El rechazo agudo ocurre por diferencias genéticas entre el donador y el receptor. La gran mayoría de los pacientes experimentan rechazo agudo en los primeros 7-14 días, es raro después de los tres meses y en la gran mayoría de los casos el tratamiento es exitoso con esteroides. Clínicamente, el rechazo en forma inicial y en formas no severas puede cursar asintomático, en etapas tardías o casos severos puede manifestarse como fiebre, malestar, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia e incremento en ascitis. Estos signos y síntomas son inespecíficos de rechazo porque las infecciones, complicaciones técnicas y mal funcionamiento de injerto pueden manifestarse en forma similar. El flujo biliar disminuye y la bilis cambia su aspecto a pálida. Las alteraciones en las pruebas de laboratorio incluyen: incremento en niveles de fosfatasa alcalina, γ -glutamyl-transpeptidasa, transaminasas y/o bilirrubina, leucocitosis y eosinofilia, todos con muy baja sensibilidad y especificidad. Ante la imposibilidad de establecer un diagnóstico clínico o de laboratorio, se requiere de biopsia hepática para confirmar el diagnóstico. Los estudios radiológicos y de medicina nuclear se utilizan para descartar otras posibilidades etiológicas, pero no tienen ningún valor para el diagnóstico de rechazo.

Los conductos biliares intrahepáticos y el endotelio vascular son los principales sitios antigénicos por su alta expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad y moléculas de adhesión. Los hallazgos típicos de rechazo agudo son: 1) inflamación portal mixta predominantemente linfocítica con neutrófilos y eosinófilos, 2) inflamación y/o daño en conductos biliares y 3) inflamación subendotelial de venas porta y terminales. Se requiere de, por lo menos, dos de estos criterios para el diagnóstico. Hallazgos adicionales incluyen inflamación interlobular, especialmente en casos severos y arteritis. Se han realizado grandes esfuerzos para tratar de identificar marcadores de rechazo en forma no invasiva como cuantificación de receptores solubles de interleucina 2 (marcadores de activación de linfocitos) en suero y en bilis, ácido hialurónico y antígeno relacionado al factor VIII (marcadores de daño endotelial) pero no se ha demostrado su utilidad real. Con los esquemas actuales de inmunosupresión (por ejemplo, inducción con anticuerpos contra el receptor de interleucina-2, tacrolimus, micofenolato y dosis bajas de esteroides), la incidencia de rechazo agudo se ha disminuido significativa-

mente aun en 15-25% de los casos, comparado con 50-70% de los casos reportados con el uso de esquemas inmunosupresores descritos con anterioridad (ejemplo, ciclosporina, azatioprina y esteroides). La frecuencia de progresión a rechazo crónico es baja (menor a 7%).^{34,35}

Rechazo crónico. También se presenta por diferencias genéticas entre el donador y el receptor aunque comienzan a describirse cofactores asociados. Usualmente se presenta después de 60 días del procedimiento aunque se ha descrito en etapas más tempranas. Se presenta en aproximadamente 5-10% de los pacientes trasplantados, generalmente es irreversible y se define por dos características histológicas: vasculopatía oclerativa y pérdida de conductos biliares. El rechazo crónico frecuentemente se desarrolla después de un episodio de rechazo agudo no resuelto, después de múltiples episodios de rechazo agudo o en forma indolente durante varios meses o años, con o sin historia de rechazo agudo. Cuando se manifiesta clínicamente se presenta como rechazo agudo o con ictericia progresiva cuando el injerto es insuficiente. Algunos hallazgos que presagian falla del injerto incluyen estenosis biliares, infartos hepáticos y, finalmente, falla sintética con coagulopatía, desnutrición y hepatoesplenomegalia. Los exámenes del laboratorio muestran un patrón colestásico. Los hallazgos histológicos característicos son pérdida de los conductos biliares pequeños (< 60 mm) en más de 50% de las tríadas portales y arteriopatía oclerativa. Estas alteraciones generalmente se presentan simultáneamente pero hay casos con sólo una u otra de las alteraciones, presentes al momento del diagnóstico. Puede observarse pérdida de conductos biliares sin arteriopatía oclerativa en pacientes con estenosis del conducto biliar, toxicidad por drogas, infección por CMV sin que tenga relación con rechazo, por lo que esta alteración debe tomarse con cautela y establecer una relación clínica. El diagnóstico de rechazo crónico es difícil e incierto en etapas tempranas cuando no se han perdido más de 50% de los conductos biliares, estos casos se catalogan como rechazo y cumplen el criterio de ser crónicos cuando se establece pérdida de más de 50% de los conductos biliares. El rechazo crónico no responde a incremento en la inmunosupresión, su tratamiento definitivo requiere retrasplante. Se ha descrito que en casos de rechazo crónico diagnosticados en forma temprana, responden a la conversión de ciclosporina por tacrólimus; drogas inmunosupresoras como el micofenolato disminuyen la incidencia de rechazo crónico en estudios experimentales, pero aún no se establece claramente su efectividad.^{34,36}

Colestasis inespecífica

En aproximadamente 15% de los casos, la función de injerto no es completamente normal en el postoperatorio, se manifiesta como colestasis progresiva y se refiere como síndrome de colestasis inespecífica o función retardada del injerto. Su origen parece ser por daño isquémico durante la preservación. Típicamente, la función sintética está preservada, pero los niveles de bilirrubina sérica pueden alcanzar hasta 30 mg/dL en un periodo de 2-3 semanas. Es obligatorio diferenciar este síndrome de complicaciones técnicas y rechazo. Usualmente, la función de injerto mejora progresivamente hasta su completa normalización.⁶⁻¹⁰

Complicaciones técnicas

Las complicaciones técnicas, especialmente del tracto biliar y vasculares, son responsables de pérdida de 10% de los injertos y mortalidad hasta en 8%, estas complicaciones se reportan cada vez con menor frecuencia.⁶⁻¹⁰

Complicaciones vasculares. La trombosis de la arteria hepática es la complicación vascular más frecuente. Se reporta una incidencia de aproximadamente 6-7% de los casos en general, la cual es un poco mayor en casos con injertos reducidos. Los principales factores de riesgo son receptores menores a 15 kg y tiempo de preservación prolongado. Dentro de las causas de trombosis de la arteria hepática se encuentran deficiencia en la técnica quirúrgica, hematócrito muy elevado, hipercoagulabilidad postrasplante, rechazo agudo severo y pancreatitis postoperatoria. Se presenta clínicamente de tres formas: 1) falla hepática fulminante, 2) problemas biliares como fuga biliar y estenosis y 3) bacteremia recurrente con o sin abscesos hepáticos. Existen casos que no presentan ninguna manifestación clínica o anormalidad hepática. El ultrasonido es muy útil para el diagnóstico y se confirma con angiografía. El tratamiento depende de la causa y la presentación clínica. Pacientes estables sin sepsis, fuga biliar o abscesos pueden mantenerse con antibióticos orales por tiempo prolongado. Los bilomas intrahepáticos pueden manejarse inicialmente con derivación percutánea aunque las estenosis progresivas pueden manejarse mediante radiología intervencionista y endoscopia por varios años, pero algunos requerirán retrasplante. Si se establece el diagnóstico en forma precoz, especialmente en el postoperatorio temprano, sin necrosis masiva hepática, puede inten-

tarse una reconstrucción quirúrgica inmediata o terapia fibrinolítica y angioplastia transluminal con buenos resultados. La necrosis hepática requiere retrasplante. Los aneurismas de la arteria hepática generalmente se presentan en el sitio de la anastomosis y se deben a una combinación de deficiencia técnica e infección, pueden manejarse con embolización, excisión quirúrgica y antibióticos, en algunos casos es indispensable el retrasplante.⁶⁻¹⁰

La trombosis portal postoperatoria es una complicación muy rara, puede manifestarse como necrosis hepática, hemorragia por varices esofágicas o ascitis refractaria. El manejo consiste en reconstrucción de la vena porta, derivaciones portosistémicas o retrasplante.⁶⁻¹⁰

La estenosis o trombosis de la vena cava suprahepática es muy rara y se manifiesta clínicamente como síndrome de Budd-Chiari. El tratamiento es quirúrgico en la mayoría de los casos.⁶⁻¹⁰

Complicaciones biliares. Se presentan aproximadamente en 15% de los pacientes, pueden ser fuga biliar, el sitio de salida de la sonda en T es la causa más frecuente. Las fugas pequeñas demostradas en pacientes asintomáticos mediante estudios radiológicos rutinarios, usualmente no requieren tratamiento, algunos casos con sintomatología y fuga moderada como la que se presenta posterior al retiro de la sonda en T se tratan con endoprótesis. La fuga biliar en el sitio de la anastomosis es una complicación más seria y usualmente requiere de intervención quirúrgica, siempre debe valorarse la arteria hepática. Varios estudios han demostrado asociación entre estenosis en el tracto biliar y lesión isquémica del injerto. Los factores de riesgo identificados son el tiempo de preservación prolongado, alta dosis de vasopresores en el donador, incompatibilidad sanguínea donador-receptor y la trombosis de la arteria hepática. Puede intentarse la dilatación percutánea o endoscópica de las estenosis, con o sin la ayuda de endoprótesis, con buenos resultados. Se ha reportado la presencia y acúmulo de lodo biliar como complicación biliar en trasplante hepático, puede tratarse con dieta, sales biliares, endoscopia o radiología intervencionista, dependiendo del caso. Se puede observar con cierta frecuencia dilatación del tracto biliar sin evidencia de obstrucción, generalmente se debe a denervación del ámpula de Vater y el tratamiento es papilotomía. Las complicaciones biliares pueden ser evaluadas mediante medicina nuclear o ultrasonografía, aunque la colangiografía con medio de contraste continúa siendo el método diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos.⁶⁻¹⁰

Complicaciones infecciosas

Aproximadamente entre 20-30% de los pacientes con trasplante hepático se presenta alguna complicación infecciosa debido a que son una población de alto riesgo. Las infecciones por agentes bacterianos son las más frecuentes y representan aproximadamente entre 50-60% de las complicaciones infecciosas en trasplante hepático. Entre 20-40% son causadas por virus, 5-15% por hongos y menos de 10% debidas a agentes como *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma*. El tipo, gravedad e incidencia dependen del esquema de profilaxis que se utilice y de los factores de riesgo para infecciones identificados en cada paciente. El tipo de infecciones y su curso temporal son similares a los que presentan pacientes con trasplante de otros órganos sólidos.^{4,6-10,17,33}

Infecciones bacterianas. Los patógenos bacterianos más frecuentes son: microorganismos grampositivos como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Streptococcus* del grupo D, gramnegativos como *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Los microorganismos anaerobios son menos prevalentes. Otros agentes potenciales incluyen *Nocardia*, *Listeria* y *Legionella*. Se han reportado como factores de riesgo para infecciones bacterianas en pacientes con trasplante de hígado: cirugía prolongada (> 12 horas), niveles de bilirrubina sérica total pretrasplante mayores a 12 mg/dL, antibioticoterapia durante más de cinco días posterior al trasplante, transfusión masiva (> 25 unidades de paquete globular o más de 30 unidades de plasma fresco congelado) y cirugía abdominal múltiple. La mayoría de las infecciones bacterianas que se presentan en trasplante de hígado son similares a las que se presentan en cirugía abdominal mayor e incluyen infecciones intraabdominales, de vías urinarias, herida quirúrgica, catéteres intravasculares, neumonía, etc. Las infecciones intraabdominales son las más frecuentes e incluyen peritonitis, abscesos intraabdominales y colangitis. Las complicaciones asociadas con la reconstrucción biliar, ya sea problemas con la anastomosis (estenosis o fuga biliar), tubo en T y colangiografía, son factores también predisponentes. Se ha descrito que los pacientes en los que se reconstruye la vía biliar mediante una colédoco-yeyuno tienen mayor incidencia de infecciones en comparación con los que se les realiza una colédoco-colédoco anastomosis. Los pacientes con trasplante de hígado tienen gran predisposición a neumonías de origen nosocomial por presentar encefalopatía, broncoaspiración e intubación endotraqueal prolongada. Las infecciones bacterianas en el sistema nervioso central son muy poco frecuentes, pero

cuando se presentan su mortalidad es muy alta. Si se tiene la sospecha clínica se debe establecer un abordaje diagnóstico agresivo incluyendo punción lumbar, tomografía axial computarizada y/o resonancia magnética nuclear.^{4,6-10,17,33}

Las infecciones sistémicas bacterianas o bacteriemias se han documentado hasta en 25% de los pacientes, se asocian a numerosas vías de entrada como infecciones en herida quirúrgica, catéteres, obstrucción o fuga biliar, trombosis de la arteria hepática y, con menor frecuencia, desde el aparato respiratorio (aspiración o intubación endotraqueal).^{4,6-10,17,33}

Las complicaciones infecciosas bacterianas en receptores de trasplante de hígado son difíciles de diagnosticar porque los síntomas y signos de enfermedad usualmente se encuentran disminuidos o ausentes debido a la inmunosupresión. Además, otras patologías propias de los trasplantados de hígado como rechazo, daño al injerto durante la preservación e isquemia se presentan clínicamente en forma similar. Deben realizarse diferentes estudios para establecer un diagnóstico y tratamiento oportuno. Dentro de éstos se encuentra cultivo de orina, sangre, esputo, bilis y herida quirúrgica, radiografías de tórax y abdomen, tomografía axial computarizada, ultrasonido, lavado broncoalveolar, biopsia pulmonar abierta, aspiración de colecciones, punción lumbar, etc.^{4,6-10,17,33}

Antes de tener el resultado de cultivos, el paciente con trasplante hepático bajo sospecha de infección bacteriana debe ser cubierto con antibióticos de amplio espectro con actividad contra los posibles microorganismos. La selección inicial dependerá del sitio de infección, la sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos en el centro hospitalario, neuropatía, funcionamiento del injerto, historia de uso de antibióticos, etc. Una vez que el microorganismo es aislado y la sensibilidad conocida, debe tratarse específicamente para disminuir el riesgo de superinfecciones. Los agentes más frecuentemente utilizados son cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, ceftizoxima, cefoperazona, etc.), quinolonas (ciprofloxacina u ofloxacina) y carbapenemas (imipenem), etc. Puede agregarse vancomicina para cubrir al estafilococo y enterococo así como ampicilina-sulbactam, ticarcilina-ácido clavulánico y también metronidazol para cubrir anaerobios.^{4,6-10,17,33}

Infecciones por hongos. Se presentan aproximadamente en 4-15% de los pacientes con trasplante hepático, principalmente en pacientes críticamente enfermos, en cirugías complicadas con tiempo operatorio prolongado, hospitalización previa, falla del injerto o retrasplante, complicacio-

nes gastrointestinales o vasculares y en pacientes con infecciones bacterianas recurrentes; la mortalidad puede ser hasta de 50-80%. La incidencia de infección por *Candida albicans* es mayor en trasplantados de hígado en comparación con receptores de otros órganos. El 80% de las infecciones por hongos ocurren dentro del primer mes postoperatorio.^{4,6-10,17,33}

El agente micótico más frecuente es *Candida* especialmente *Candida albicans*. *Aspergillus* es responsable de 20% de las infecciones por hongos e infecciones esporádicas se presentan por *Mucor*, *Cryptococcus* y *Trichosporon beigelii*. La presentación clínica de candidiasis puede ser de varias formas: infección local invasiva, diseminación con afección en múltiples sitios y candidemia no complicada sin evidencia de invasión tisular. La candidiasis en receptores de hígado difiere a la de otros pacientes trasplantados en que principalmente se manifiesta como infección gastrointestinal. El inicio puede ser súbito con escalofrío, fiebre, malestar o puede tener un inicio insidioso. Puede recuperarse *Candida* de líquido abdominal, colecciones, drenajes quirúrgicos, tubo en T, sangre o tejido hepático. Otras presentaciones clínicas incluyen: rash, estomatitis, esofagitis, cistitis, enteritis, neumonía (poco común), nódulos eritematosos o choque séptico. Se requiere un alto índice de sospecha para establecer el diagnóstico de candidiasis invasiva o diseminada, el cual es difícil, por lo que se requiere en muchas ocasiones múltiples de cultivos o biopsias de tejidos involucrados. Actualmente se están desarrollando técnicas para detección de antígenos de *Candida* en suero, orina, o tejidos al igual que detección por PCR. La anfotericina B es la droga de elección en candidiasis invasiva para pacientes inmunocomprometidos, puede utilizarse en forma empírica si se tiene sospecha clínica. La toxicidad renal por el uso de anfotericina en pacientes con trasplante hepático que además reciben ciclosporina es frecuente, pero no es razón para suspender el tratamiento en pacientes con infección severa, por tal motivo debe entonces ajustarse la dosis. La anfotericina liposomal tiene menos efectos nefrotóxicos y permite la administración de dosis mayores. El ketoconazol tiene el potencial de ser hepatotóxico, por lo que, en general, no se recomienda en trasplantados de hígado. El fluconazol tiene actividad contra la mayoría de las especies de *Candida* excepto *T. glabrata* o *C. krusei*. Puede utilizarse en pacientes que respondieron a la anfotericina y se encuentran estables o como profilaxis en pacientes de alto riesgo. Puede incrementar los niveles de ciclosporina pero usualmente no presenta problemas clínicos significativos.^{4,6-10,17,33}

La aspergilosis invasiva es una complicación usualmente fatal en trasplantados de hígado, la mayoría de los casos es causada por *A. fumigatus* o *A. flavus*. La infección se presenta después de inhalar sus esporas que con frecuencia están presentes en sistemas de ventilación. Las formas clínicas son aspergilosis pulmonar, que es la más frecuente, enfermedad seno-orbital, traqueo-bronquitis invasiva, infección cutánea primaria, aspergilosis en sistema nervioso central por diseminación hematogena o extensión contigua. Puede ocasionalmente manifestarse como aspergilosis intraabdominal. La aspergilosis se presenta durante el primer mes postrasplante y en forma excepcional en meses posteriores. Factores asociados a la presencia de aspergilosis invasiva incluyen insuficiencia renal, terapia antirrechazo vigorosa (especialmente OKT3) y retrasplante. El diagnóstico se establece identificando al microorganismo y en cultivos, los hemocultivos usualmente son negativos por lo que no debe descartarse la posibilidad ante cultivos negativos. La terapéutica contra *Aspergillus* es frecuentemente infructuosa debido al retardo en el diagnóstico, el fármaco de elección es anfotericina B. La fluocitocina tiene actividad sinergista contra el *Aspergillus*, el itraconazol tiene gran actividad *in vitro*, pero su eficacia clínica está comprometida por su difícil absorción gastrointestinal. La criptococosis es poco frecuente en el trasplante hepático.^{4,6-10,17,33}

Infecciones por virus. El citomegalovirus (CMV) es el agente viral más comúnmente encontrado en pacientes con trasplante hepático, se describe que entre el 18-40% tienen infección por CMV sintomática. La incidencia de esta complicación está disminuyendo con el uso de medicamentos profilácticos. La infección por CMV puede ser infección primaria o reactivación de una infección latente previa. Los pacientes de mayor riesgo son aquellos que tienen serología negativa para CMV y reciben un órgano de donador CMV positivo. Esta combinación produce enfermedad sintomática en 40-60% de los casos si no se utilizan medidas preventivas como se menciona posteriormente y su curso es más agresivo que en receptores CMV positivos. Sólo 5-10% de los receptores con serología positiva presentan enfermedad activa. En muy pocos casos de receptores CMV negativos y donadores CMV negativos se presenta enfermedad activa, algunos pueden contagiarse al ser trasfundidos. La mayoría de las infecciones por CMV se presentan entre el primer y segundo mes postrasplante, infecciones más tardías se presentan en aquellos que requieren altas dosis de inmunosupresión por rechazo o retrasplante. El tratamiento con globulina antilinfocítica o con OKT3

incrementa significativamente la incidencia de infección por CMV. La presentación clínica es variable, muchos presentan enfermedad asintomática sólo detectada por estudios serológicos o cultivos. La hepatitis es la forma más frecuente de enfermedad sintomática y representa casi 50% de los casos. La neumonía es otra forma de presentación, representa 30% de los casos y generalmente se asocia a hepatitis. Puede manifestarse también como enfermedad gastrointestinal. La retinitis por CMV es poco frecuente al igual que un síndrome similar a mononucleosis que se manifiesta como fiebre, malestar, anorexia, mialgias, artralgias, linfocitosis con formas atípicas, neutropenia y trombocitopenia. La neumonía por CMV se presenta generalmente como fiebre, hipoxemia e infiltrados bilaterales en placas radiográficas. El diagnóstico se establece al examinar y cultivar el líquido producto de lavado broncoalveolar con anticuerpos monoclonales contra CMV. Ocasionalmente se requiere biopsia abierta de pulmón. Las manifestaciones clínicas y del laboratorio con frecuencia son indistinguibles de otros agentes etiológicos de infección y del rechazo. Frecuentemente se requiere biopsia hepática para hacer la distinción. El método serológico para diagnóstico no es adecuado porque el desarrollo de inmunoglobulina M anti-CMV frecuentemente es alterado por la inmunosupresión. El CMV puede ser detectado mediante PCR en sangre, líquido broncoalveolar y tejidos, pero frecuentemente tiene poca correlación clínica. Otras técnicas diagnósticas para detectar antígenos virales están actualmente en desarrollo. El tratamiento de elección para infección por CMV es ganciclovir y su efectividad es muy alta. Puede utilizarse en combinación con globulina hiperinmune contra CMV en casos muy graves. Se ha descrito resistencia del CMV al ganciclovir en pacientes con SIDA pero no en pacientes trasplantados. En caso de toxicidad por ganciclovir (mielosupresión) puede utilizarse foscarnet.^{4,6-10,17,33}

La infección por virus de Epstein-Barr (EBV) puede también ser primaria o por reactivación, se presenta en 25% de los casos, generalmente dentro de los primeros seis meses postrasplante, en la mayoría la infección es asintomática. Clínicamente se presenta como fiebre, linfadenopatía, faringitis, esplenomegalia, linfocitosis atípica, otras formas de presentación incluyen neumonía, encefalitis y hepatitis. El EBV es un virus linfotrópico capaz de inducir cambios proliferativos hasta linfoma, especialmente en receptores pediátricos y en pacientes con grandes dosis de inmunosupresores. Esta entidad se define como desórdenes linfoproliferativos asociados a EBV, son una complicación seria, y su espectro

puede ser desde una hiperplasia linfoide reactiva policlonal hasta linfomas monoclonales de células grandes. Su tratamiento es disminución de inmunosupresión, aciclovir y ocasionalmente quimioterapia. El pronóstico, en general, es bueno.^{4,6-10,17,33}

Otros agentes virales que producen complicaciones infecciosas en trasplantados de hígado incluyen el virus herpes simplex, cuyas manifestaciones son lesiones vesiculares genitales u orales, oftalmítis, esofagítis o hepatitis. El diagnóstico se establece con el aislamiento del virus en cultivo y su tratamiento es aciclovir. El virus de la varicela se presenta con muy poca frecuencia, se manifiesta como rash hemorrágico severo y falla orgánica múltiple, su tratamiento es con aciclovir intravenoso. El adenovirus es muy poco común en pacientes trasplantados de hígado y los pocos casos se reportan en la población pediátrica.^{4,6-10,17,33}

Infecciones por protozoarios. El *Pneumocystis carinii* usualmente se consideraba protozoario con base en su morfología, pero ha sido reclasificado como hongo basándose en la estructura de su DNA. Los receptores de trasplante de hígado que no reciben profilaxis contra *P. carinii* desarrollan neumonía hasta en 5-10% de los casos. Algunos factores de riesgo identificados son infección por CMV y en menores de cuatro años. La mayoría de estas infecciones ocurren entre el segundo y sexto mes postoperatorio. Clínicamente se manifiesta como fiebre, tos y disnea. Los estudios radiográficos muestran infiltrados intersticiales bilaterales con apariencia de vidrio "despolido". El diagnóstico se establece detectando el microorganismo en esputo o líquido de lavado broncoalveolar. El tratamiento de elección es trimetoprim-sulfametoxazol, en pacientes alérgicos puede utilizarse pentamidina.^{4,6-10,17,33}

La infección por *Toxoplasma gondii* puede presentarse como primaria o como reactivación de una infección latente. Puede también adquirirse con el injerto hepático. Es muy raro en receptores de trasplante hepático, más frecuente en receptores de trasplante cardiaco por la localización del microorganismo en el miocardio. Se manifiesta clínicamente como encefalítis, lesiones focales cerebrales o neumonía. El diagnóstico se establece identificando microscópicamente al microorganismo. El tratamiento consiste en la administración de pentamidina y sulfadiazina o clindamicina.^{4,6-10,17,33}

COMPLICACIONES PULMONARES

Se presentan con relativa frecuencia posterior a trasplante hepático, la gran mayoría presenta parálisis transitoria

del hemidiafragma derecho y derrame pleural ipsilateral, puede además asociarse a atelectasias. Las infecciones pulmonares siempre deben tomarse en consideración en el diagnóstico diferencial de fiebre.^{6,7}

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

En general se asocian a la administración de inmunosupresores, el espectro de manifestaciones es amplio pudiéndose presentar temblor, cefalea, alteraciones psiquiátricas, somnolencia, coma, crisis convulsivas, etc. Puede, además, presentarse microembolismo por burbujas de aire en sangre, hemorragia cerebral o infartos.^{6,7}

NEOPLASIAS

Aproximadamente 6% de los pacientes trasplantados desarrollan neoplasias *de novo*. Las neoplasias más frecuentes son: cáncer de piel y labios (especialmente carcinomas de células escamosas), linfomas no-Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinoma perineal y de vulva y carcinoma *in situ* del cervix uterino.^{6-10,37}

INMUNOSUPRESIÓN

Múltiples esquemas de inmunosupresión se han utilizado con buenos resultados en trasplante hepático.^{6,7,12,17,38,39} Estos esquemas son revisados en otro artículo de esta revista por lo que no serán discutidos en la presente revisión.

REFERENCIAS

1. Bramhall SR, Minford E, Gunson B, Buckels JA. Liver transplantation in the UK. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 602-11.
2. Burra P, Smedile A, Angelico M, Ascione A, Rizzetto M. Liver transplantation in Italy: current status. Study Group on Liver Transplantation of the Italian Association for the Study of the Liver (A.I.S.F.). *Dig Liver Dis* 2000, 32: 249-56.
3. Fan ST. Current status of liver transplantation -an Asian perspective. *Asian J Surg* 2002; 25: 111-7.
4. Keeffe EB. Liver transplantation at the millennium. Past, present, and future. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 241-55.
5. Keeffe EB. Liver transplantation: current status and novel approaches to liver replacement. *Gastroenterology* 2001, 120: 749-62.
6. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation (2). *N Engl J Med* 1989; 321: 1092-9.
7. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation (1). *N Engl J Med* 1989; 321: 1014-22.
8. Starzl TE, Demetris AJ. Liver transplantation: a 31-year perspective. Part I. *Curr Probl Surg* 1990; 27: 49-116.
9. Starzl TE, Demetris AJ. Liver transplantation: a 31-year perspective. Part III. *Curr Probl Surg* 1990; 27: 181-240.
10. Starzl TE, Demetris AJ. Liver transplantation: a 31-year perspective. Part II. *Curr Probl Surg* 1990; 27: 117-78.
11. Kim WR, Dickson ER. Timing of liver transplantation. *Semi Liver Dis* 2000; 20: 451-64.

Trasplante hepático: Consideraciones generales

12. Tzakis AG, Gordon RD, Makowka L, Esquivel CO, Todo S, Iwatsuki S, Starzl TE. Clinical considerations in orthotopic liver transplantation. *Radiol Clin North Am* 1987; 25: 289-97.
13. Abramson O, Rosenthal P. Current status of pediatric liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 533-52.
14. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Williams R, Pereira SP. Liver transplantation in Europe for patients with acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 415-25.
15. Putnam CW, Starzl TE. Transplantation of the liver. *Surg Clin North Am* 1977; 57: 361-73.
16. Faust TW. Recurrent primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis after transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: S99-108.
17. Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Makowka L, Todo S, Tzakis AG, Marsh JW, Jr., Starzl TE. Progress in liver transplantation. *Adv Surg* 1988; 21: 49-64.
18. Colquhoun SD, Belle SH, Samuel D, Pruett TL, Teperman LW. Transplantation in the hepatitis B patient and current therapies to prevent recurrence. *Semin Liver Dis* 2000; 20(Suppl. 1): 7-12.
19. McCaughan GW. Liver transplantation in chronic hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(Suppl.): E172-E174.
20. Abouljoud MS, Escobar F, Douzdzian V, Bajjoka I, Moonka D, Shick L, Brown KA. Recurrent disease after liver transplantation. *Transpl Proc* 2001; 33: 2716-9.
21. Berenguer M, Wright TL. Treatment strategies for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 1999; 3: 883-99.
22. Bizollon T, Ducerf C, Baulieux J, Trepo C. Treatment of recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Curr Gastroenterol Rep* 1999; 1: 15-9.
23. Burroughs AK. Posttransplantation prevention and treatment of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*. 2000, 6: S35-S40.
24. Gane E. Pre- and post-transplant treatment of hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000, 15(Suppl.): E187-E193.
25. Howard LM, Williams R, Fahy TA. The psychiatric assessment of liver transplant patients with alcoholic liver disease: a review. *J Psychosom Res* 1994, 38: 643-53.
26. Neuberger J, Schulz KH, Day C, Fleig W, Berlakovich GA, Berenguer M, Pageaux GP, Lucey M, Horsmans Y, Burroughs A, Hockerstedt K. Transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002; 36: 130-7.
27. Hemming AW, Nelson DR, Reed AI. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Minerva Chir* 2002, 57: 575-85.
28. Boudjema K, Bachellier P, Wolf P, Tempe JD, Jaeck D. Auxiliary liver transplantation and bioartificial bridging procedures in treatment of acute liver failure. *World J Surg* 2002; 26: 264-74.
29. de Jonge J, Kazemier G, Metselaar HJ, Tilanus HW. Partial liver transplantation. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2001; 98-102.
30. Emond JC. What's new in transplantation. *J Am Col Surg* 2002; 194: 636-41.
31. Emre S. Living-donor liver transplantation in children. *Pediatr Transpl* 2002; 6: 43-6.
32. Ghobrial RM, Amersi F, Busuttill RW. Surgical advances in liver transplantation. Living related and split donors. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 553-65.
33. Neuberger J. Liver transplantation. *J Hepatol* 2000; 32: 198-207.
34. Wiesner RH, Ludwig J, Krom RA, Hay JE, van Hoek B. Hepatic allograft rejection: new developments in terminology, diagnosis, prevention, and treatment. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 69-79.
35. Wiesner RH. Advances in diagnosis, prevention, and management of hepatic allograft rejection. *Clin Chem* 1994; 40: 2174-85.
36. Wiesner RH, Batts KP, Krom RA. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transpl Surg* 1999, 5: 388-400.
37. Bucuvalas JC, Ryckman FC. Long-term outcome after liver transplantation in children. *Pediatr Transpl* 2002; 6: 30-6.
38. Cattral MS, Lilly LB, Levy GA. Immunosuppression in liver transplantation. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 523-31.
39. Fung JJ, Thomson AW, Pinna A, Selby RR, Starzl TE. State of immunosuppressive agents in organ transplantation. *Transpl Proc* 1992; 24: 2372-4.