

Indicaciones y Contraindicaciones del Trasplante Hepático

Dra. Isabel Círrera
Dr. Miquel Navasa

Servicio de Hepatología
Hospital Clínica Provincial
Barcelona - España

Introducción

El objetivo principal del trasplante hepático es mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con enfermedades graves del hígado. Es por ello que este tratamiento debe indicarse cuando la probabilidad de supervivencia del paciente tras ser sometido a trasplante hepático sea claramente superior a la esperada con el tratamiento convencional, o cuando su calidad de vida como consecuencia de su enfermedad hepática es inaceptable.

Dentro de las indicaciones del trasplante hepático han de tenerse en cuenta tres aspectos fundamentales: las enfermedades hepáticas subsidiarias de tratamiento mediante trasplante, el momento adecuado para la realización del mismo y las contraindicaciones de este procedimiento.

Hepatopatías con Indicación de Trasplante Hepático

En la actualidad se considera que cualquier enfermedad hepática grave, progresiva y sin posibilidad de tratamiento alternativo constituye indicación de trasplante hepático. Por tanto, las enfermedades con indicación de trasplante abarcarían la totalidad de las hepatopatías crónicas severas y la mayor parte de los procesos que desencadenan una insuficiencia hepática aguda (1,2). No obstante, las principales indicaciones de trasplante hepático en pacientes adultos son:

- 1) las colestasis crónicas, especialmente cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria;

Correspondencia y Separatas
Miquel Navasa
Servicio de Hepatología
Hospital Clínica Provincial
Villarroel 170, 08036 Barcelona

- 2) las cirrosis de origen no biliar, principalmente cirrosis alcohólicas y posthepatíticas;
- 3) tumores hepáticos, básicamente carcinoma hepatocelular y
- 4) fallo hepático agudo fulminante y subfulminante (Tabla 1).

TABLA I
Indicaciones más frecuentes de trasplante hepático en adultos.

- 1. COLESTASIS CRÓNICAS.**
 - Cirrosis biliar primaria
 - Colangitis esclerosante primaria
- 2. CIRROSIS NO BILIAR.**
 - Posthepatítica C y B
 - Alcohólica - Autoinmune
 - Criptogénica
- 3. TUMORES HEPÁTICOS.**
 - Hepatocarcinoma
 - Adenoma
- 4. INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA (fulminante y subfulminante)**
 - Hepatitis víricas
 - Hepatitis tóxica-medicamentosas
- 5. OTRAS INDICACIONES .**
 - Trastornos metabólicos.
 - Enfermedad de Wilson
 - Hemocromatosis
 - Déficit de α -1 antitripsina
 - Problemas vasculares.
 - Síndrome de Budd-Chiari
 - Hipertensión portal idiopática

Además, en los últimos años se han llevado a cabo trasplantes hepáticos con el objeto de corregir diferentes alteraciones metabólicas localizadas en el hígado, y que causan trastornos importantes en otros órganos. Este sería el caso del trasplante en pacientes con hemofilia A, hiperoxaluria tipo 1, hipercolesterolemia familiar y determinadas variedades de amiloidosis (3-6).

Momento Adecuado para Indicar un Trasplante Hepático.

De acuerdo con el European Liver Transplant Registry, la probabilidad actuarial de supervivencia tras el trasplante hepático es de 73% a los 12 meses, de 65% a los tres años y de 62% a los cinco años del procedimiento (7). Por tanto, parece razonable indicar este tratamiento cuando la probabilidad de supervivencia con el tratamiento convencional sea inferior a estas cifras.

En el programa de trasplante hepático de nuestro centro se considera indicada esta alternativa cuando la esperanza de vida siguiendo tratamiento convencional se estima inferior al 50% a los tres años.

Dado que la probabilidad de supervivencia de la enfermedad hepática es fundamental para establecer el momento en el que debe efectuarse el trasplante, es importante conocer la historia natural y los factores pronósticos de los pacientes con enfermedades hepáticas que pueden ser candidatos habituales a un trasplante hepático. Asimismo es muy importante identificar aquellos pacientes en los que el trasplante puede estar contraindicado por razones técnicas o porque con el procedimiento se asocie una probabilidad de supervivencia muy pobre

1. Colestasis Crónicas.

1.1. Cirrosis Biliar Primaria.

La expectativa de supervivencia en estos pacientes se suele establecer mediante el cálculo de índices pronósticos, destacando entre ellos el de la Mayo Clinic (8). Este índice se calcula a partir de una serie de ecuaciones que incluyen elementos clínicos, analíticos y demográficos. El valor predictivo de este índice pronóstico ha sido validado en estudios posteriores, por lo que es de utilidad en la selección del momento adecuado para la indicación de trasplante en estos pacientes (9). No obstante, en nuestro programa de trasplante utilizamos criterios más simples considerando indicado el trasplante cuando un paciente con cirrosis biliar primaria presenta uno de las siguientes criterios:

- 1) ictericia importante (niveles de bilirrubina superiores a 10 mg/dl),
- 2) ascitis, y / o
- 3) signos clínicos o analíticos de insuficiencia hepatocelular importante. Aplicando estos criterios de selección, en

una serie de pacientes que recibieron un trasplante hepático en nuestro centro la probabilidad de supervivencia es del 90 % a los tres años de seguimiento.

En algunos pacientes, la indicación de trasplante puede establecerse por la existencia de síntomas intolerables como la astenia importante y el prurito intratable (2). Es importante recordar que es preferible remitir precozmente a estos pacientes a un centro de trasplante que hacerlo cuando la enfermedad está muy avanzada puesto que la supervivencia después del trasplante está en relación inversa con el estado evolutivo de la enfermedad (10).

1.2. Colangitis Esclerosante Primaria.

La historia natural de la colangitis esclerosante no es tan bien conocida como la de la cirrosis biliar primaria. Se han podido identificar diferentes factores que condicionan un mal pronóstico en estos pacientes, tales como la edad avanzada, la presencia de hepatoesplenomegalia, la asociación con enfermedad inflamatoria intestinal, niveles elevados de bilirrubina y fosfatasas alcalinas, la presencia de anemia y un estado histológico avanzado. A partir de estos factores, se han calculado índices pronósticos que pueden ayudar a establecer las posibilidades de supervivencia de un paciente determinado y la indicación de trasplante hepático (11,12). Sin embargo, y a diferencia de los índices pronósticos en la cirrosis biliar primaria, éstos no han sido validados por lo que deben ser tenidos en cuenta con ciertas reservas.

La evaluación pretrasplante de los enfermos con colangitis esclerosante primaria debe incluir la investigación de la posible existencia de un colangiocarcinoma. Debido a que este tumor recidiva con gran frecuencia después del trasplante hepático (13), su diagnóstico preoperatorio en pacientes con colangitis esclerosante primaria constituye una contraindicación del trasplante para numerosos centros. Hay que tener en cuenta que, a pesar de una búsqueda cuidadosa mediante ecografía y TAC, el colangiocarcinoma puede pasar inadvertido y encontrarse en un 10% de los casos con exploración preoperatoria negativa. Por ello, al decidir la indicación de trasplante en pacientes con colangitis esclerosante hay que tener en cuenta no solamente la probabilidad de sobrevida de estos pacientes sino también el riesgo de desarrollar un colangiocarcinoma en el curso de su historia natural. No obstante, hasta el momento actual no se han podido identificar factores predictivos de aparición de este tumor en pacientes con colangitis esclerosante.



2. Cirrosis de Origen no Biliar.

La historia natural y los factores pronósticos en pacientes con cirrosis no biliar sólo están bien establecidos en los pacientes con ascitis y en los pacientes con hemorragia de origen variceal. Por otro lado, el desarrollo de un hepatocarcinoma en la evolución de una cirrosis hepática no cabe duda de que debe ser considerado un signo de pésimo pronóstico.

1.- Cirróticos con ascitis.

Los pacientes cirróticos con ascitis constituyen un grupo heterogéneo en relación a parámetros clínico-biológicos y a las probabilidades de supervivencia, por lo que es importante poder identificar aquellos pacientes que se hallan en el momento adecuado para el trasplante hepático. En los últimos años, nuestro grupo ha identificado una serie de parámetros clínicos, biológicos y hemodinámicos de fácil obtención, y cuya presencia condiciona un mal pronóstico: un mal estado nutricional, la ausencia de hepatomegalia, el antecedente de peritonitis bacteriana espontánea, una presión arterial media inferior a 85 mmHg, la presencia de insuficiencia renal funcional, una excreción urinaria de sodio inferior a 2 mEq/24 horas, un sodio sérico inferior a 133 mEq/L y una albúmina sérica inferior a 28 g/L (14,15). La existencia de uno o varios de estos parámetros se asocia a una probabilidad de supervivencia inferior al 50% a los dos años de seguimiento en pacientes cirróticos con ascitis que siguen un tratamiento convencional.

2. - Cirróticos con hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas.

Los pacientes con hemorragia activa por varices esofágicas no se consideran candidatos para trasplante hepático hasta que la hemorragia se ha controlado. La probabilidad de supervivencia de un paciente con cirrosis hepática tras un episodio de hemorragia por varices esofágicas puede estimarse a partir de los diferentes estudios en los que se han evaluado la eficacia de distintas medidas profilácticas de nuevos episodios de hemorragia (16-18). De todos estos estudios se ha podido constatar que el factor pronóstico más importante de supervivencia en estos pacientes, e independientemente del tratamiento profiláctico que se haya utilizado, es el grado de insuficiencia hepatocelular que presentan estos pacientes valorado mediante la clasificación de Child-Pugh. Así, prácticamente en la totalidad de estos estudios se comprueba que los enfermos pertenecientes al grupo A de Child-Pugh tienen una supervivencia alrededor

del 80-90% a los tres años del episodio de hemorragia. Por el contrario, los pacientes correspondientes al grado C de Child tienen un pronóstico infausto a corto plazo, con una probabilidad de supervivencia inferior al 30% a los 12 meses del episodio hemorrágico. Si tenemos en cuenta que el antecedente de haber presentado una hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas no influencia el pronóstico tras el trasplante, y asumimos una supervivencia postrasplante de estos pacientes del 60 al 70% a los tres años, podemos asumir que el trasplante está claramente indicado en el grado C y no lo está en el grado A de la clasificación de Child-Pugh. El problema de decisión se plantea en los pacientes del grado B, en los que la probabilidad de supervivencia a los tres años del episodio hemorrágico es muy variable, oscilando entre el 40% y el 80%. Probablemente, el desarrollo de ascitis importante o de encefalopatía tras una hemorragia digestiva (19) sean los marcadores pronósticos más sencillos en los pacientes de este grupo.

3.- Cirróticos con carcinoma hepatocelular.

No cabe duda que la aparición de un carcinoma hepatocelular en un paciente cirrótico comporta un mal pronóstico. El único tratamiento radical que tenemos en la actualidad para esta neoplasia es la extracción del tumor que, evidentemente, puede llevarse a cabo mediante hepatectomía parcial o mediante hepatectomía completa seguida de trasplante hepático (20).

Mientras que parece claro que el trasplante hepático puede constituir la mejor alternativa para aquellos pacientes con tumores pequeños en quienes la hepatectomía parcial no puede realizarse por insuficiencia hepática importante (pertenecientes a los grupos B y C de Child-Pugh) o por imposibilidad técnica debido a la localización del tumor, no existe amplio consenso acerca de la conveniencia de la resección quirúrgica o del trasplante hepático en aquellos pacientes con función hepática conservada (21-23). Para algunos autores, el trasplante hepático supone el mejor tratamiento dado que implica la resolución de la cirrosis hepática y del tumor sobreañadido. Para otros, la resección quirúrgica si es viable debe ser la primera opción terapéutica. En el trasplante deberán valorarse los problemas asociados a una inmunosupresión continuada y la posibilidad de la recidiva de la enfermedad hepática de base con lo que ello pueda suponer en cuanto a la supervivencia a largo plazo, y en la cirugía de resección tumoral deberán valorarse la morbimortalidad asociada, las posibilidades de descompensación de la hepatopatía y la posibilidad de recidiva.



4.- Cirróticos con otras complicaciones.

La encefalopatía hepática, ya sea espontánea o desencadenada por una infección o una hemorragia digestiva, se considera un signo de mal pronóstico y constituye una indicación aceptada de trasplante hepático (1). No obstante, algunos pacientes presentan episodios de encefalopatía hepática sin otras descompensaciones de la hepatopatía y viven durante años. En estos casos la encefalopatía puede ser una indicación de trasplante hepático por tratarse de una situación muy invalidante.

Finalmente, es importante destacar que la historia natural de pacientes cirróticos sin ascitis, hemorragia digestiva o encefalopatía hepática pero con alteraciones importantes en las pruebas de función hepática, no es bien conocida. En estos pacientes la indicación de trasplante se efectúa de forma individualizada y valorando la calidad de vida del paciente.

Aplicando los criterios de selección anteriormente indicados, en nuestro centro la supervivencia post-trasplante en pacientes con cirrosis hepática no biliar es del 83% al año y del 75% a los 3 años, claramente superior a la esperable de estos mismos pacientes si hubieran sido tratados de forma convencional, la cual puede estimarse en menos del 50% a los 3 años.

3. Insuficiencia Hepática Aguda Grave.

La supervivencia de los pacientes con insuficiencia hepática aguda que reciben tratamiento convencional es de alrededor del 10-30% (24-26). Una de las características más llamativas de estos pacientes es la gran rapidez de su curso evolutivo, de tal forma que el estado clínico puede empeorar de forma muy importante en transcurso de pocas horas. Por ello, estos pacientes deben ser remitidos a un centro con programa de trasplante lo antes posible tras el diagnóstico puesto que una demora excesiva en la indicación de trasplante hepático comporta el riesgo de que los pacientes alcancen estadios muy avanzados de su enfermedad, lo cual aumenta el riesgo quirúrgico, y de que desarrollen complicaciones que contraindiquen el trasplante, como pueden ser la aparición de infecciones graves o de daño cerebral irreversible secundario a edema cerebral incontrolable.

En los últimos años se han identificado numerosos

factores de mal pronóstico en pacientes adultos con insuficiencia hepática aguda (24-26). Entre estos se ha propuesto la etiología (noA noB y drogas), la edad superior a 40 años, el déficit importante de factores de la coagulación (particularmente protrombina y factor V), el grado profundo de encefalopatía hepática, la forma evolutiva subfulminante (se define como tal cuando la encefalopatía aparece después de la segunda semana del inicio de la ictericia), los niveles elevados de bilirrubina (superiores a 15 mg/dL), baja concentración de alfafetoproteína (indicativo de escasa regeneración celular), acidosis metabólica y el desarrollo de insuficiencia renal.

En nuestro centro las hepatitis de origen viral constituyen la causa más común de insuficiencia hepática aguda grave (27). Para establecer la indicación de trasplante hepático sólo utilizamos dos tipos de parámetros: el grado de encefalopatía hepática y la evolución del paciente. Considerando éstos, indicamos el trasplante cuando existe encefalopatía grado III o IV o cuando, en pacientes con formas subfulminantes, no se obtiene una franca mejoría clínica y analítica tras un período razonable de tratamiento convencional (alrededor de una semana como máximo). Utilizando estos criterios, la probabilidad de supervivencia postrasplante en nuestro centro es del 75 % al año, claramente superior a la esperable si se hubiera seguido tratamiento convencional. Cabe señalar, que prácticamente la totalidad de pacientes con insuficiencia hepática aguda que no cumplen estos criterios de indicación de trasplante pueden ser dados de alta después de ser tratados de forma convencional (27).

4. Otras Enfermedades.

La indicación de trasplante hepático se extiende cada día a un número mayor de enfermedades.

De nuevo, cuando no se dispone de series suficientemente amplias se hace difícil decidir acerca de la conveniencia del trasplante y sobre todo, del momento adecuado en que debe efectuarse. En estos casos la evaluación de los candidatos a trasplante hepático con estas enfermedades deberá realizarse de forma individualizada valorando el riesgo quirúrgico, la probabilidad de recidiva de la enfermedad a trasplantar y la probabilidad de supervivencia y de mejoría en la calidad de vida del paciente.



Contraindicaciones para el Trasplante Hepático

La presencia de contraindicaciones debe ser cuidadosamente evaluada con objeto de descartar aquellos pacientes en los que el riesgo de muerte postoperatoria es inaceptablemente elevado a pesar de que posean indicaciones teóricas para el trasplante hepático. Las razones de esta selección son varias, pero principalmente es el asegurar una adecuada utilización de los escasos órganos de que disponemos.

Existen contraindicaciones que son extensibles a todos los candidatos a trasplante hepático y contraindicaciones que son específicas en determinados grupos de receptores como son pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis B, pacientes con hepatocarcinoma, y pacientes alcohólicos.

Los pacientes que reciben un trasplante hepático por presentar una hepatopatía aguda o crónica asociada a infección por virus de la hepatitis B (VHB) tienen un elevado riesgo de desarrollar la reinfección del injerto por este virus. Esta reinfección sigue una historia natural de curso evolutivo muy rápido hacia la cirrosis en dos o tres años (28-30). Por este motivo, en la actualidad la hepatitis B suele ser considerada una contraindicación absoluta o relativa de trasplante hepático por la mayoría de grupos. Distintos estudios han demostrado que la replicación viral activa pretrasplante, definida por la positividad del DNA-VHB o del antígeno e (HBeAg), constituye el factor predictivo más importante de recurrencia (31,32). Así, la reinfección sucede prácticamente en la totalidad de los pacientes DNA-VHB y/o HBeAg positivos y en el 70-80% de pacientes con negatividad de estos marcadores. En este último subgrupo de pacientes, se intenta minimizar el riesgo de reinfección del injerto administrando gammaglobulina hiperinmune durante el período perioperatorio y postoperatorio. El objetivo de esta inmunoprofilaxis pasiva es neutralizar las partículas virales circulantes y evitar la reinfección (32-34). Sin embargo, esta medida no ha resultado eficaz en los pacientes con replicación viral aumentada.

En la actualidad, existen múltiples evidencias que los pacientes con infección crónica por VHB y Delta tienen un riesgo menor de recurrencia del VHB tras el trasplante y, si ocurre, su curso clínico es generalmente más benigno que la reinfección sólo por el VHB (28,31,35). Estos pacientes pueden ser trasplantados si

reciben la inmunoglobulina específica (31).

La hepatopatía asociada a infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es la causa más frecuente de indicación de trasplante hepático. Aunque la recurrencia del VHC postrasplante es prácticamente universal (36,37), su curso evolutivo es menos agresivo que el del VHB. Es interesante señalar que sólo la mitad de los pacientes con viremia detectable al año postrasplante tienen lesión histológica (36) y entre un 5% y un 15 % han vuelto a desarrollar una cirrosis. Recientemente se ha sugerido que el serotipo 11 según la clasificación de Okamoto se asocia a una mayor probabilidad de desarrollar hepatopatía tras el trasplante (38,39). No obstante, en el momento actual no disponemos de información suficiente que permita excluir a aquellos pacientes que desarrollarán una cirrosis de novo a corto plazo.

Los pacientes con hepatocarcinoma pueden presentar reaparición del tumor después del trasplante hepático. Probablemente, la recidiva tumoral sucede a partir de metástasis extrahepáticas inaparentes ya presentes antes de la intervención, y que se ven favorecidas por el estado de inmunosupresión necesario en estos pacientes (40). Casi todos los grupos de trasplante utilizan criterios cada vez más restrictivos para indicar un trasplante hepático en pacientes con carcinoma hepatocelular. Los tumores multinodulares, difusos o mayores de 5 cm se consideran una contraindicación formal para el trasplante puesto que frecuentemente presentan invasión vascular con diseminación extrahepática. En estos pacientes la recidiva de la enfermedad tras el trasplante es la norma. En la actualidad, y como se ha comentado en el apartado de indicaciones, sólo se recomienda el trasplante hepático en los tumores únicos de tamaño inferior a 5 cm y sin metástasis extrahepáticas.

Las indicaciones de trasplante hepático en pacientes con hepatopatía de origen alcohólico son las mismas que las señaladas anteriormente. Sin embargo, se exigen una serie de requisitos especiales. Entre estos destacan un período comprobado de abstinencia previo al trasplante mínimo de 6 meses, y la existencia de determinados factores que hagan improbable la recidiva postrasplante del alcoholismo (41-43). El período de abstinencia es importante porque el pronóstico de la hepatopatía puede cambiar notablemente con la abstinencia alcohólica y nos permite valorar la posibilidad de recidiva del alcoholismo.

Las circunstancias habitualmente consideradas como contraindicación para la realización de un trasplante hepático se suman en la Tabla II.



TABLA II

Contraindicaciones para la realización de un trasplante hepático en el Hospital Clínic Provincial de Barcelona

1. CONTRAINDICACIONES GENERALES.

- Edad avanzada *
- Trombosis total de la vena porta
- Infección extrahepática grave, incluyendo el VIH
- Enfermedades extrahepáticas graves (principalmente cardiocirculatorias, respiratorias, renales y neurológicas).
- Escasa probabilidad de seguir el tratamiento y los controles postrasplante

2. CONTRAINDICACIONES ESPECIFICAS.

Pacientes alcohólicos

- Alcoholismo activo
- Problemas neurológicos severos
- Falta de conciencia de toxicidad y dependencia, con falta de soporte

Pacientes con infección crónica por VHB

- HBeAg positivo
- DNA-VHB positivo (técnica de hibridación)

Pacientes con hepatocarcinoma

- Tumores de tamaño superior a 5 cm
- Tumores multicéntricos
- Invasión vascular
- Metástasis extrahepáticas

* El límite de edad no está bien establecido. En el momento actual en nuestro Centro el límite se halla situado en 65 años.

Bibliografía

- 1.- Rimola A, Navasa M, Rodés J, et al. Specific Indications: Chronic Parenchymal Liver Disease. En: "Liver Transplantation: Practice and Management". Neuberger J, Lucey MR, Editores, BMJ Publishing Group, Londres 1994: 34-104.
- 2.- Lade JR. Changing indications for liver transplantation. Gastroenterol Clin N Am 1993; 22: 213-229.
- 3.- Fischbach P, Scharrer I. Therapeutic impact of orthotopic liver transplantation on disorders of hemostasis. Sem Thromb Hemostasis 1993; 19: 250-257.
- 4.- Lloveras JJ, Durand D, Dupre C, Rischman P, Fourtanier G, Ton Tat H, Suc J. Combined liver and kidney transplantation in primary hyperoxakuria type 1. Prevention of the recidive of calcium oxalate deposits in the renal graft. Clin Nephrol 1992; 38: 128-131.
- 5.- Bilheimer DW, Goldstein JL, Grundy SM, Starzl TE, Brown MS. Liver transplantation to provide low-density-lipoprotein receptors on lower plasma cholesterol in a child with homozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 1984; 311: 1658-1664.
- 6.- Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, Groth CG, Ericson BG, Eriksson S, Andersen o Kalberg I, Norden G, Nakazato M, Hawkins P, Richardson S, Pepys M. Biochemical effect of liver transplantation in two swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy. Clin Genetics 1991; 40: 242-246.
- 7.- European Liver Transplant Registry. Updating 30/06/1993. Hopital Paul Brousse, Villejuif, France.
- 8.- Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy AL. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. Hepatology 1989; 10: 1 -7.
- 9.- Grambsch PM, Dickson ER, Kaplan M, LeSage G, Fleming TR, Langworthy AL. Extramural cross-validation of the Mayo primary biliary cirrhosis survival model establishes its generalizability. Hepatology 1989; 10: 846-850.
- 10.- Gines P, García-Valdecasas JC. Colestasis crónicas del adulto y trasplante hepático. En: "El trasplante hepático en el Hospital Clínic de Barcelona". J. Visa Editor. JR Prous SA, Barcelona 1991: 91 -102.
- 11.- Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, Ludwig J, McCarty RL, Hunter EB, Fleming TR, Fisher LD, Beaver SJ, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis: natural history and prognostic factors and survival analysis. Hepatology 1989; 10: 430-436.
- 12.- Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson ML, Karani J, Portmann BC, Westaby D, Williams R. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 1991; 100: 1710-1717.
- 13.- Ringe B, Wittekind C, Bechtein WO, Buzendhal H,



- Pichlmayr R. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. A retrospective analysis of 95 patients with particular regard to tumor stage and recurrence. *Ann Surg* 1989; 209: 88-98.
- 14.- Llach J, Ginés P, Arroyo V, Rimola A, Titó L, Badalamenti S, Jiménez W, Gaya J, Rivera F, Rodés J. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988; 94: 482-487.
 - 15.- Titó L, Rimola A, Gines P, Llach J, Arroyo V, Rodés J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988; 8: 27-31.
 - 16.- Lebrec D, Poynard T, Bernuau J, et al. A randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a final report. *Hepatology* 1984; 4: 355-358.
 - 17.- Rigau J, Terés J, Visa J, Bosch J, Conesa A, Grande L, Vilar JA, Garcia-Valdecasas JC, Pera C. Long-term follow-up of 100 patients with portal hypertension treated by a modified spleno renal shunt. *Br J Surg* 1986; 73: 708-711.
 - 18.- Terés J, Bosch J, Bordas JM, Garcia-Pagán JC, Feu F, Cirera I, Rodés J. Propranolol vs endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent bleeding in cirrhosis. Prospective randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1993; 105: 1508-1514.
 - 19.- Navasa M, García-Pagán JC, Bosch J, Rodés J. Valor pronóstico del aclaramiento del verde de indocianina en pacientes con cirrosis hepática y hemorragia por varices esofágicas. *Med Clin (Barcelona)* 1992; 98: 290-294.
 - 20.- Bruix J. Tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol Hepatol* 1990; 13: 243-245.
 - 21.- Franco D, Capussotti L, Smadja C, Bouzari H, Meakins J, Demeny F, Grange D, Dellepiane M. Resection of hepatocellular carcinoma. Results in 72 European patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1990; 98: 733-738.
 - 22.- Haug CE, Jenkins RL, Rorher RJ, Auchincloss H, Delmonico FL, Freeman RB, Lewis WD, Cosimi AB. Liver transplantation for primary liver cancer. *Transplantation* 1992; 53: 376-382.
 - 23.- Castells A, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Roca M, Boix L, Vilana R, Rodés J. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology* 1993; 18: 1121-1126.
 - 24.- Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonne B, Degott C, Bezeaud A, Rueff B, Benhamou JP. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986; 6: 648-651.
 - 25.- O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-445.
 - 26.- Tygstrup N, Ranek L. Assessment of prognosis in fulminant hepatic failure. *Sem Liver Dis* 1986; 6: 129-137.
 - 27.- Castells A, Salmerón JM, Navasa M, Rimola A, Saló J, Andreu H, Mas A, Rodés J. Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. *Gastroenterology* 1993; 105: 532-538.
 - 28.- O'Grady JG, Smith HM, Davies SE, Daniels HM, Donaldson PT, Tan KC, Portmann B, Alexander GJM, Williams R. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. *J Hepatol* 1992; 14: 104-111.
 - 29.- Todo S, Demetris AJ, Van Thiel E, Teperman L, Fung JJ, Starzl TE. orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology* 1991; 13: 619-626.
 - 30.- Davies SE, Portmann BC, o'Grady JG, Aldis PM, Chaggar K, Alexander GJM, Williams R. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991; 13: 150-157.
 - 31.- Samuel D, Bismuth H. Liver transplantation for hepatitis B. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 271-283.
 - 32.- Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, Bismuth H and the Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis Study. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329:

1842-1847.

- 33.- Samuel D, Bismuth A, Mathieu D, Arunalden JL, Reynes M, Benhamou JP, Brechot C, Bismuth H. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg-positive patients. *Lancet* 1991; 337: 813-815.
- 34.- Muller R, Gubernatis G, Farle M, Niehoff G, Klein H, Wittekind C, Tusch G, Lautz HU, Boker K, Stangel W, Pichmayr R. Liver transplantation in HBs antigen (HBsAg) carriers. Prevention of hepatitis b (HBV) recurrence by passive immunizations. *J Hepatol* 1991; 13: 90-96.
- 35.- Rizzetto M, Macazno S, Chiaberge E, Verme G, Negro F, Marinucci G et Al. Liver transplantation in hepatitis delta virus disease. *Lancet* 1987; 2: 469-471.
- 36.- Wright TL, Donegan E, Hsu HH, Ferrell L, Lake JR, Kim M, Combs C, Fennessy S, Roberts JP, Ascher NL, Greenberg HB. Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 1992; 103: 317-322.
- 37.- Chazonilleres o Kim M, Combs C, Ferrell L, Bacchetti P, Ascher NL, Neuwald P, Wilber J, Urdea M, Quan S, Sánchez-Pescador R, Wright TL. Quantitation of hepatitis C virus RNA in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 1994; 106: 994-999.
- 38.- Wright TL. Liver transplantation for chronic hepatitis C viral infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 231-242.
- 39.- Feray C, Gigou M, Samuel D, Okamoto H, Reynes M, David MF, Mishiro S, Brechot C, Bismuth H. Direct evidence for a more pathogenic effect of HCV type II: the model of liver transplantation. *J Hepatol* 1993; 18 (supl):S4.
- 40.- Gores GJ. Liver transplantation for malignant disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1993; 22: 285-299
- 41.- Lucey MR, Henley KS, Campbell DA, Turcotte JG, Nostrant TT, Blow FC, Beresford TP. Selection for and outcome of liver transplantation in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1992; 102: 1736-1741.
- 42.- Kumar S, Stauber RE, Gavalier JS, Basista MH, Dindzans VJ, Schade RR, Rabinovitz M, Tarter RE, Gordon R, Starzl TE, Van Thiel DH,. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1990; 11: 159-164.
- 43.- Knechtle SJ, Fleming MF, Barry KL, Steen D, Pirsch JD, Hafer Gr, D'Alessandro AM, Sollinger HW, Kalayoglu M, Belzer FO. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Surgery* 1992; 112: 694-703.

