

Nuevos escenarios en el trasplante hepático

El trasplante hepático (TH), desde su inicio en clínica humana en 1963, pasó por una primera época que duró 20 años, durante la cual dos equipos pioneros, uno americano, liderado por T. Starzl, y otro europeo, liderado por R. Calne, en una labor colossal, fueron superando las barreras técnicas y enfrentándose a las barreras inmunológicas. En 1983, durante el NIH Consensus Development Conference, en Bethesda, se consideró que el trasplante hepático había dejado de ser un hecho experimental para convertirse en una realidad clínica, y se aceptó como el tratamiento de elección para muchas hepatopatías irreversibles, ya que conseguía una supervivencia al año superior al 70%¹. Este cambio se debió a múltiples factores, entre los que hay que destacar: *a)* la introducción en clínica de la ciclosporina A; *b)* el avance de las técnicas quirúrgicas y anestésicas, con mención especial para la bomba de bypass venovenoso que permitió transplantar con seguridad a pacientes que no toleraban el pinzamiento de la vena cava inferior (VCI) durante la fase anhepática, y *c)* un mejor conocimiento de la historia natural de las enfermedades hepáticas que permite elegir el momento más adecuado para realizar el TH: ni demasiado pronto, cuando el paciente puede sobrevivir varios años con su hepatopatía crónica estabilizada, ni demasiado tarde, cuando el paciente ha desarrollado un grado de afectación extrahepática tan importante que llega a condicionar un riesgo quirúrgico inaceptable.

A partir de 1983 los programas de TH se fueron implantando en numerosos centros de distintos países, fundamentalmente en Estados Unidos y en Europa. En España, el primer trasplante hepático se realizó en el Hospital de Bellvitge (Barcelona) en 1984, y actualmente ya son 24 los centros con programas activos de trasplante hepático, y lo que es más importante, España ha alcanzado y mantiene desde 1994 la tasa más elevada del mundo de TH por millón de habitantes², por encima de Estados Unidos y de todos los países de la Unión Europea. En España se han realizado hasta diciembre de 2004 un total de 11.791 TH, más de mil al año en los últimos cuatro años³.

El excelente trabajo del grupo del Hospital Clínic de Barcelona que se publica en este número⁴ analiza los cambios más importantes que han experimentado en su unidad durante los últimos años en los distintos aspectos del trasplante hepático, para lo que comparan sus primeros 100 trasplantes (1988-1990) con los últimos 200 (2001-2003). La mayoría de los cambios que se han ob-

servado en los últimos 10-15 años coincide con lo referido en la bibliografía médica⁵, y entre ellos debemos destacar el cambio de edad y causa de muerte encefálica de los donantes, la utilización de nuevas fuentes de órganos (donante vivo, bipartición, trasplante dominó y donante en asistolia), un cambio en las indicaciones más frecuentes de TH, el empleo cada vez más extendido de la técnica de preservación de cava y cambios en los regímenes inmunosupresores. Todo ello ha contribuido a que los resultados del TH a corto y largo plazo sean excelentes, con una supervivencia al año superior al 80%, por encima del 60%^{6,7} a los 5 años, y con una calidad de vida que permite en muchos casos una reincorporación social y profesional.

Como hemos visto, se ha recorrido un largo camino y se han beneficiado muchos pacientes, pero todavía queda mucho por andar. Los problemas que consideramos más preocupantes son: el fallecimiento de pacientes en lista de espera por la desproporción entre oferta y demanda de órganos, la recidiva de la enfermedad primaria en el injerto y los efectos indeseables de la inmunosupresión. Vamos a hacer algunos comentarios sobre estos problemas, así como sobre los cambios más significativos acontecidos en la práctica clínica del TH en los últimos años.

Respecto de los donantes

Para poder incrementar la reserva de donantes es fundamental controlar la detección de todos los posibles donantes en el medio hospitalario y descender la tasa de negativas familiares mediante cursos de formación en técnicas de entrevista familiar y campañas de educación sanitaria. En el diseño de estas estrategias la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) ha alcanzado un grado de eficacia ejemplar, ya que ha situado a España a la cabeza mundial en tasa de donantes por millón de habitantes. El denominado "modelo español" para la obtención de órganos es, sin duda, una de las joyas de nuestro sistema sanitario. Sin embargo, la desproporción entre oferta y demanda continúa aumentando, así como la muerte de pacientes en lista de espera, por lo que hay que buscar nuevas soluciones.

Una medida adoptada por la mayoría de los grupos ha sido reducir progresivamente las contraindicaciones para ser donante de hígado, sobre todo con respecto a

la edad. Esto se ha traducido en un cambio del perfil del donante de hígado, que si en la década de los ochenta era un donante joven fallecido por traumatismo craneoencefálico en accidente de tráfico, en la actualidad se trata de un donante por encima de los 50 años, fallecido por hemorragia cerebral³. Actualmente se aceptan para trasplante hígados de donantes por encima de los 70 años, sin deterioro de los resultados⁸, salvo en la cirrosis por virus C, en la que diferentes grupos han comunicado una recidiva más temprana con donantes añosos⁹. Asimismo se aceptan hígados con esteatosis leve e hígados de donantes con anticuerpos frente al virus C, estos últimos siempre que se utilicen para receptores con hepatopatía por virus C y la biopsia del injerto demuestre ausencia de fibrosis. También se aceptan donantes antígeno Australia positivo para pacientes cirróticos por virus B. Cuando la serología del donante muestra anticuerpos anticore positivos es necesario realizar profilaxis en el receptor con gammaglobulina específica.

La escasez de donantes para receptores pediátricos y adultos de bajo peso ha impulsado el desarrollo de las técnicas de reducción hepática y de bipartición hepática, y sobre todo el TH de donante vivo^{10,11}. Este último, en comparación con el de riñón, ha tardado más tiempo en desarrollarse por su complejidad técnica y la morbimortalidad asociada a ésta. La consolidación de grupos con gran experiencia en TH y en resecciones hepáticas, junto con la experiencia acumulada en las técnicas de reducción hepáticas y bipartición hepática en los programas pediátricos, ha facilitado que los programas de donante vivo en receptores pediátricos se hayan expandido a programas adultos (de adulto a adulto). La mayor experiencia se ha concentrado en los países orientales, donde apenas se consiguen donantes en muerte cerebral, y en Estados Unidos. El talón de Aquiles de este tipo de trasplante son las complicaciones biliares, no sólo en el receptor, sino también en el donante, ya que se ha comunicado una mortalidad del 0,5-1% y una morbilidad del 25% en el donante entre los más de 5.000 TH de donantes vivos realizados en todo el mundo. El Hospital Clínic ha incorporado con excelentes resultados el TH de donante vivo⁴ para hacer frente a su extensa lista de espera. Sin embargo, el procedimiento no se ha extendido por España, dada la elevada tasa de donación de cadáver.

En situaciones puntuales, cuando el receptor presenta una enfermedad metabólica hepática, que no afecta a la estructura del hígado y que tarda muchos años en producir manifestaciones clínicas, como en el caso de la polineuropatía amiloidótica familiar tipo I¹², se puede usar este hígado como donante para un segundo receptor (trasplante dominó), previo consentimiento informado. Este recurso técnico, al igual que la bipartición para dos adultos y la utilización de hígados procedentes de donantes en asistolia, han sido incorporados por el Hospital Clínic, al igual que por otros grupos españoles.

Sin embargo, el impacto de estos recursos sobre la disminución de la lista de espera es limitado, por lo que durante los próximos años debemos seguir trabajando en busca de soluciones más eficaces.

Cambio en las indicaciones de TH

Las indicaciones más frecuentes han cambiado en los últimos años. En la serie del Hospital Clínic, las indicaciones más frecuentes en los 100 primeros casos fueron la cirrosis colostáticas (20%) y la hepatitis fulminante (16%), mientras que en los últimos 200 casos la indicación más frecuente ha sido el hepatocarcinoma (36%). Según los datos del Registro Europeo de Trasplante Hepático, en la década de los ochenta las enfermedades colostáticas (cirrosis biliar primaria) y el hepatocarcinoma suponían la principal indicación de TH⁶. Actualmente son la cirrosis hepática por virus de la hepatitis C (VHC) y por alcohol las indicaciones más frecuentes de TH, mientras que el hepatocarcinoma ocupa también un lugar relevante.

El estadio final de la enfermedad por VHC se ha convertido en la principal indicación de TH en Europa y en Estados Unidos^{6,7}, donde ha alcanzado el 20-25% de todos los trasplantes realizados cada año en la mayoría de los centros. Se estima, incluso, que el número de candidatos aumentará hasta 5 veces a lo largo de la década actual. En España, la cirrosis por VHC se aproxima al 50% de las indicaciones del TH³.

La cirrosis alcohólica se ha consolidado como una de las principales indicaciones de TH. Se ha comprobado que la tasa de recidiva de la enfermedad primaria es inferior al 5% y numerosos grupos de trasplante ya no exigen el período de 6 meses de abstinencia alcohólica antes del TH⁵. Actualmente continúa siendo controvertida la indicación de TH en la hepatitis alcohólica¹³.

A pesar de que algunos autores defienden la resección hepática para el tratamiento del hepatocarcinoma en un hígado cirrótico (grado A de Child-Pugh), está demostrado que en los tumores pequeños los mejores resultados se obtienen con el TH. Hay que destacar que el grupo del Hospital Clínic, con gran experiencia en tratamiento del hepatocarcinoma¹⁴, ha ofrecido el TH de donante vivo a pacientes con hepatocarcinoma que exceden los criterios de Milán con buenos resultados. En Estados Unidos, los pacientes con hepatocarcinoma se priorizan con el sistema MELD, para evitar la progresión de la enfermedad en lista de espera, con lo que se están mejorando los resultados con esta indicación. Con respecto al colangiocarcinoma, continúa siendo una indicación discutida de TH. Sin embargo, un estudio multicéntrico realizado recientemente en España¹⁵ ha demostrado supervivencias del 82, el 53 y el 30% al año, a los 3 y a los 5 años para el colangiocarcinoma hilar, y del 77, el 65 y el 42% para el colangiocarcinoma periférico, lo que validaría al TH como una opción terapéutica que hay que considerar, especialmente en casos poco evolucionados sin enfermedad extrahepática¹⁶.

Respecto de la cirrosis por virus B, la efectividad del tratamiento con gammaglobulina específica y lamivudina para negativizar la carga viral ha permitido rescatar para el TH enfermos en los que antes se contraindicaba¹⁷.

En los pacientes VIH positivos, con cirrosis por virus B o C, tratados con los modernos antirretrovirales, que consiguen mantener de manera estable su carga viral indetectable se acepta la indicación de trasplante cuando

presentan CD4 por encima de 200 cel/ml, con buenos resultados a corto plazo¹⁸.

Innovaciones en la técnica quirúrgica

Deben destacarse los beneficios de la técnica de preservación de cava (Piggy-Back) frente a la técnica estándar, puestos de manifiesto por un estudio multicéntrico español sobre 1.112 pacientes¹⁹. Al preservar la circulación de retorno por la VCI durante la fase anhepática, se evitan las alteraciones hemodinámicas de la técnica clásica y sus repercusiones. Actualmente, se realiza en la mayoría de los casos por todos los grupos españoles y muchos europeos, aunque en Estados Unidos numerosos grupos realizan la técnica estándar, con o sin bypass venovenoso.

Respecto de la anastomosis biliar, la mayoría de los grupos, tal y como muestra el estudio del Hospital Clínic, han abandonado la utilización sistemática del tubo de Kehr tras la anastomosis colédoco-coledociana para utilizarlo únicamente en casos seleccionados. El aumento de la tasa de complicaciones biliares, a expensas de las fugas, que muestra el estudio del Hospital Clínic en el segundo período, probablemente esté sesgado por los casos de trasplante de donante vivo incluidos en este período.

Cambios en las estrategias inmunosupresoras

Los pacientes transplantados de hígado precisan tratamiento inmunosupresor de por vida. Esta inmunosupresión no está exenta de efectos secundarios y predisponde al paciente a infecciones oportunistas, mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes, así como al desarrollo de tumores *de novo*. Es por ello que en los últimos años se han ensayado diversas estrategias²⁰ para tratar de minimizar estos efectos secundarios.

El pilar fundamental del tratamiento inmunosupresor en el TH continúa siendo la administración de los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A o FK 506), asociados a corticoides y azatioprina o mofetil micofenolato. Sin embargo, las pautas actuales son distintas de las utilizadas en la década de los ochenta. La formulación actual de la ciclosporina A (ciclosporina A-neoral, con niveles C-2), que permite su absorción en ausencia de bilis, y el FK 506 han desplazado por completo a la formulación clásica de la ciclosporina A, al haber reducido la tasa de rechazos agudos. No se han encontrado grandes diferencias entre la ciclosporina neoral y el FK506 en los diferentes estudios multicéntricos que comparan ambos inmunosupresores. La mayor parte de los grupos están de acuerdo en suprimir la azatioprina al cabo de 1 mes, y los corticoides a los 3 meses postrasplante, con el objeto de disminuir los efectos secundarios de estos fármacos. Igualmente, numerosos grupos están sustituyendo la azatioprina por el mofetil, lo que permite disminuir las dosis del anticalcineurínico. Sin embargo, los pacientes transplantados continúan expuestos a las consecuencias de la administración crónica de los anticalcineurínicos,

con el riesgo permanente de infecciones, enfermedades cardiovasculares, diabetes y tumores *de novo*.

Es precisamente esta preocupación del clínico la que promueve la investigación de nuevos inmunosupresores y el diseño de nuevas estrategias de inmunomodulación e inmunotolerancia central y periférica. Se han comunicado resultados prometedores de ensayos clínicos usando rapamicina y derivados, desoxespergualina, brequinar, leflunamida, FTY720 y anticuerpos monoclonales frente a los receptores de la interleucina 2, del que hay dos comercializados para uso clínico: uno químérico (Basiliximab[®]) y otro humanizado (Daclizumab[®]).

Algunos estudios clínicos, en los que la retirada completa o parcial de la inmunosupresión no se acompaña de rechazo del órgano trasplantado, han puesto de relieve la importancia de estudiar los mecanismos de tolerancia inmunológica. El grupo de Pittsburgh ha publicado una serie de 120 pacientes transplantados de hígado, con un seguimiento medio superior a 5 años, a los que se les fue retirando la inmunosupresión progresivamente, consiguiendo suspenderla por completo en el 20% de los casos sin que rechazaran el órgano²¹. El grupo de Starzl postula la teoría del microquimerismo para explicar la tolerancia del injerto. Han demostrado, por un lado, la presencia de un pequeño número de leucocitos procedentes del órgano donante en diferentes localizaciones, linfoides y no linfoides, del receptor, y por otro, la presencia en el hígado transplantado de células de Kupffer procedentes del receptor. La existencia del quimerismo en los pacientes transplantados es clara, pero actualmente se discute en qué casos y por qué mecanismos esta teoría participa, junto con los mecanismos bien establecidos de ignorancia, delección, anergia y supresión, en explicar la tolerancia del injerto²². En un estudio de retirada completa de inmunosupresión se ha demostrado que el quimerismo se da en el mismo grado tanto en los pacientes que toleran la retirada como en los que no, por lo que se concluye que debe haber otros mecanismos inmunológicos que expliquen la tolerancia del injerto²³.

Otro ejemplo que ilustra el interés de los clínicos por buscar fórmulas para escapar de los efectos secundarios de los inmunosupresores lo constituye el trasplante auxiliar, ortotópico parcial o heterotópico, incluso de donante vivo, como procedimiento de soporte temporal en casos de hepatitis fulminantes tóxicas. Este tipo de trasplante permite la retirada del injerto y de la inmunosupresión al revertir el proceso.

En la prometedora línea de tolerancia inmunológica se está realizando un extraordinario esfuerzo de investigación en el laboratorio y sobre modelos animales, lo que está permitiendo proponer nuevas estrategias de posible aplicabilidad clínica²⁴⁻²⁶. Se está trabajando en la identificación de los perfiles inmunotolerantes de los receptores, con ayuda de ratones transgénicos²⁷. También se están diseñando nuevos y diferentes anticuerpos monoclonales (FTY720, hu5C8, Campath 1, anticuerpos frente ICAM-1, etc.), por ingeniería genética o mediante producción clonal usando las nuevas fábricas biológicas constituidas por ratones transgénicos, obtenidos con éxito mediante novedosas técnicas de transgenia que permiten transferir grandes fragmentos de ADN humano del tamaño de megabases en cromosomas artificiales de levadura (YAC)²⁸.

Con estas técnicas se han conseguido ratones transgénicos que expresan el repertorio de las inmunoglobulinas humanas. En este sentido ya se han comunicado resultados clínicos prometedores de inducción de tolerancia con estudios de trasplante renal y hepático con protocolos inmunosupresores con Campath-1²⁹.

Recidiva de la enfermedad primaria sobre el injerto

La recidiva serológica en los pacientes trasplantados por cirrosis por VHC es casi universal, y hasta casi el 50% de ellos desarrolla una nueva cirrosis antes de los 5 años. Diversos estudios han demostrado que los principales factores de riesgo de recidiva son la carga viral pre-trasplante, la edad avanzada del donante y el uso de corticoides o de una inmunosupresión potente¹⁷. Actualmente se discute la indicación de volver a trasplantar en estos casos, ya que se plantean problemas éticos de equidad al utilizar un segundo órgano para un mismo paciente, cuando hay otros muchos pacientes que todavía no han podido ser trasplantados. Estudios recientes han mostrado que hasta en un tercio de los pacientes trasplantados por hepatopatía por el VHC y tratados con interferón pegilado y rivabirina desciende la carga viral³⁰, pero hacen falta nuevos estudios para demostrar su eficacia sobre la recidiva de la enfermedad. Se espera que los avances en las investigaciones de nuevos antivirales y en la respuesta inmunológica del receptor en los casos de hepatopatía por el VHC ayuden a disminuir la tasa de reinfección. La utilización tras el trasplante de protocolos con gammaglobulina específica o lamivudina se ha mostrado eficaz para evitar la recidiva de la hepatopatía por virus B¹⁷.

La recidiva de las enfermedades hepáticas no virales (hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante) no es tan elevada como en el caso de aquella por el VHC, pero oscila entre el 10 y el 25% a los 5 años⁵. Para disminuir estas tasas de recidivas, se recomienda la utilización de mayor dosis de corticoides en los pacientes trasplantados por hepatitis autoinmune, y la no utilización de tacrolimus en los pacientes trasplantados por cirrosis biliar primaria. Como ya hemos comentado, en la segunda indicación más frecuente de TH, la cirrosis alcohólica, la tasa de recidiva es inferior al 5%, lo que la convierte, posiblemente, en una de las mejores indicaciones de TH.

Perspectivas de futuro

Estamos seguros de que durante los próximos años el TH se impregnará de los avances de la biología molecular, la ingeniería genética, la terapia celular y la medicina regenerativa. Con mucha probabilidad los inhibidores de la calcineurina serán sustituidos por una asociación de diferentes monoclonales, "cocinados" en el laboratorio de cada hospital, a medida del receptor según su perfil inmunotolerante, con lo que se logrará una reducción significativa en el riesgo de infecciones o de neoplasias *de novo*.

No cabe duda de que, al menos teóricamente, poder disponer de órganos animales para trasplantes solucio-

naría el problema de la escasez de órganos. La mayoría de los grupos de investigación en xenotrasplante está de acuerdo en que la fuente ideal son los órganos de cerdo, modificados genéticamente para evitar el rechazo³¹. Actualmente, al menos cuatro empresas de biotecnología han conseguido producir cerdos transgénicos que expresan en su endotelio inhibidores fisiológicos del complejo humano, con lo que se ha conseguido prevenir el rechazo hiperagudo cuando se trasplantan en primates los órganos de estos cerdos. En el xenotrasplante hepático con cerdos transgénicos³² se ha demostrado en el modelo de cerdo transgénico h-DAF a babuino, que se evita el rechazo hiperagudo, al igual que estaba demostrado en el riñón y el corazón, y que, además, el hígado porcino sintetiza factores de coagulación funcionalmente compatibles con el primate, que proporcionan una heparinización normal al babuino al menos durante 8 días.

Se está investigando en otras terapias alternativas al TH, como el trasplante de hepatocitos o de *stem cel*³³, la terapia génica *ex vivo* e *in vivo* y el hígado producido por diferenciación tisular (*tissue-engineered*). A pesar de que todavía están en fase experimental, no cabe duda de que se impulsarán con la aplicación de las nuevas técnicas de clonación de células madre. Por otro lado, se están llevando a cabo algunos ensayos clínicos en fase I, en los que aplicando perfusiones extracorpóreas con hepatocitos (*extracorporeal liver support*) procedentes de cultivos humanos (hepatocitos inmortalizados de hepatoma C3A) o porcinos, se ha mantenido con vida a pacientes con hepatitis fulminante hasta ser trasplantados o mejorar su situación clínica.

España ha alcanzado la tasa más elevada del mundo en TH por millón de habitantes, con resultados excelentes. Esta extraordinaria tarea asistencial multiplicaría su valor si se potenciarla la investigación translacional y los grupos de TH integraran en su trabajo cotidiano a investigadores básicos (biólogos, inmunólogos, bioquímicos, etc.). La iniciativa del Instituto de Salud Carlos III, al diseñar redes de investigación en trasplantes a nivel nacional, puede ser de gran utilidad en este sentido. El grupo de TH del Clínic es un buen ejemplo de cómo el abordaje multidisciplinario de los problemas clínicos permite mejorar la calidad, no sólo de la producción científica, sino también, y esto es lo importante, de la labor asistencial.

Pascual Parrilla y Pablo Ramírez
Unidad de Trasplante Hepático. Departamento de Cirugía.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.
Murcia. España.

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Conference Statement. Liver transplantation. *Hepatology*. 1984;4:1075-95.
2. Matesanz R, Miranda B. Need for liver transplantation. *Lancet*. 1995;28:1168-9.
3. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria 2004. Trasplante Hepático. Madrid: Organización Nacional de Trasplantes; 2004.
4. Amador A, Charco R, Martí J, Ferrer J, Mans E, Fondevila C, et al. 1000 Trasplantes Hepáticos en el Hospital Clínico i Provincial de Barcelona. *Cirugía Española*. 2005;78:231-57.
5. Neuberger J. Developments in liver transplantation. *Gut*. 2004;53: 759-68.

6. European Liver Transplant Registry. Data analysis, report 05/1968-06/2003. Villejuif: Hopital Paul Brousse; 2004. Disponible en: <http://www.eltr.vjf.inserm.fr/results.htm>
7. UNOS data Registry. Annual report of scientific registry of transplant recipients and the organ procurement and transplantation network. Transplant data. Bethesda: Department of health and human services; 2004. Disponible en: <http://www.unos.org/Data/survival.orgsum.li.htm>
8. Borchert DH, Glanemann M, Mogl M, Langrehr J, Neuhaus P. Adult liver transplantation using liver grafts from donors over 70 years of age. *Transplant Proc.* 2005;37:1186-7.
9. Berenguer M, Ferrel L, Watson J, Prieto M, Kim R, Rayon M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol.* 2000;32:673-84.
10. Settmacher U, Theruvath T, Pascher A, Neuhaus P. Living-donor liver transplantation. European experiences. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl 4:iv16-iv21.
11. Busuttil RW, Goss JA. Split liver transplantation. *Ann Surg.* 1999; 229:313-21.
12. Azoulag D, Samuel D, Castaing D, Adam R, Adam D, Said G, et al. Domino liver transplants for metabolic disorders: experience with familial amyloidotic polyneuropathy. *J Am Coll Surg.* 1999;189:584-93.
13. Lucey MR. Is liver transplantation an appropriate treatment for acute alcoholic hepatitis? *J Hepatol.* 2002;36:829-31.
14. Fuster J, Charco R, Llovet JM, Bruix J, García Valdecasas JC. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Transplant International.* 2005;18:278-82.
15. Robles R, Figueras J, Turrión VS, Margarit C, Moya A, Varo E, et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2004;239,2:265-71.
16. Hassoun Z, Gores GJ, Rosen CB. Preliminary experience with liver transplantation in selected patients with resectable hilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N M.* 2002;11:909-21.
17. Curry MP. Hepatitis B and Hepatitis C viruses in liver transplantation. *Transplantation.* 2004;78:955-63.
18. Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, Ragni M, Jayaweera D, Schiff ER, et al. Orthotopic liver transplantation in patients with immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transplant.* 2003;9: 239-47.
19. Parrilla P, Sánchez-Bueno F, Figueras J, Jaurrieta E, Mir J, Margarit C, et al. Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1112 liver transplants. *Transplantation.* 1999;67:1214-7.
20. Perry I, Neuberger J. Immunosuppression: towards a logical approach in liver transplantation. *Clinical and Experimental Immunology.* 2004;139:2-10.
21. Mazariegos GV, Reyes J, Marino IR, Demetris AJ, Flynn B, Irish W, et al. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1997;63:243-9.
22. Strober S, Benike C, Krishnaswamy S, Engleman EG, Grumet FC. Clinical Transplantation tolerance twelve years after prospective withdrawal of immunosuppressive drugs: studies of chimerism and anti-donor reactivity. *Transplantation.* 2000;69:1549-54.
23. Pons JA, Yelamos J, Ramírez P, Oliver-Bonet M, Sánchez A, Rodríguez-Gago, et al. Endotelial cell chimerism does not influence allograft tolerante in liver transplant patients alter withdrawal of immunosuppression. *Transplantation.* 2003;75:1045-47.
24. Calne RY, Friend P, Moffat S, Bradley A, Hale G, Firth H, et al. Prope tolerance, perioperative Campath 1H and low dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. *Lancet.* 1998;351:1701-2.
25. Kirk AD, Burkly LD, Batí DS, Baumgartner RE, Berning JD, Buchanan K, et al. Treatment with humanized monoclonal antibody against CD154 prevents acute renal allograft rejection in nonhuman primates. *Nat Med.* 1999;5:686-93.
26. Sánchez-Fueyo A. Tolerancia inmunológica y trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:250-6.
27. VanBuskirk AM, Burlingham WJ, Jankowska-Gan E, Chin T, Kusaka S, Geissler F, et al. Human allograft acceptance is associated with immune regulation. *J Clin Invest.* 2000;106:145-55.
28. Neuberger M, Bruggeman M. Mice perform a human repertoire. *Nature.* 1997;386:25-6.
29. Calne RY. Prope tolerance: a step in the search for tolerance in the clinic. *World J Surg.* 2000;24:793-6.
30. Triantos C, Samonakis D, Stigliano R, Thalheimer U, Match D, Burroughs A. Liver transplantation and hepatitis C virus: systematic review of antiviral therapy. *Transplantation.* 2005;79:261-8.
31. Parrilla P, Ramírez P. Luces y sombras en el trasplante hepático. *Med Clin.* 2000;28:542-5.
32. Ramírez P, Chávez R, Majado M, Munitiz V, Muñoz A, Hernández Q, et al. Life supporting hDAF transgenic pig liver xenograft maintains the metabolic function and coagulation in the nonhuman primate for up to eight days. *Transplantation.* 2000;15:989-98.
33. Teramoto K, Asahina K, Kumashiro Y, Kakinuma S, Chinzei R, Shimizu-Saito K, et al. Hepatocyte differentiation from embryonic stem cells and umbilical cord blood cells. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12:196-202.