

Indicaciones y resultados del retrasplante hepático

Ángel Moya-Herraiz^a, Rodrigo Torres-Quevedo^{a,b}, Fernando San Juan^a, Rafael López-Andújar^a, Eva Montalvá^a, Eugenia Pareja^a, Jairo Rivera^a y José Mir^a

^aUnidad de Cirugía y Trasplante Hepático. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

^bFacultad de Medicina. Universidad de Concepción. Concepción. Chile.

Resumen

El retrasplante hepático (ReTH) es la única opción terapéutica para el fracaso irreversible del injerto. Actualmente constituye el 2,9-24% de todos los trasplantes hepáticos. Técnicamente es muy difícil y conlleva un elevado índice de complicaciones inmediatas; destaca que el 50% de las muertes tras este procedimiento se produce en los primeros 3 meses y, en general, los resultados del ReTH son peores que los de los TH primarios. El ReTH puede ser precoz (cuando se realiza durante los primeros 30 días) o tardío. Las causas de ReTH precoz son: falta de función primaria del injerto, complicaciones por causas técnicas, rechazo agudo resistente y problemas infecciosos de origen biliar, y las del tardío son: rechazo crónico, trombosis de arteria hepática, complicaciones biliares y recidiva de la enfermedad primaria.

En general, cuando un sujeto presenta un fallo irreversible del injerto, la indicación de ReTH no se discute, pero hay discrepancias de si la etiología de la enfermedad de base incidiría o no en ésta. Si al momento de indicar un ReTH consideramos el sistema de puntuación MELD, éste sólo nos permitiría predecir mortalidad, pero no dar prioridad en la lista de espera. El retrasplante debe ser precoz, y los pacientes deben estar en buenas condiciones físicas, con bajas concentraciones de bilirrubina y creatinina, y los donantes deben ser jóvenes.

Considerando el incremento progresivo de la mortalidad en lista de espera para TH, como consecuencia directa de un desequilibrio entre el número creciente de potenciales candidatos a trasplante y el número de donantes, parece necesario definir cuáles son los resultados mínimos aceptables para indicar ReTH y llegar así a un consenso que nos ayude a decidir qué sujeto es candidato a recibirlo.

Palabras clave: Retrasplante. Trasplante hepático. Indicaciones. Resultados. Pronóstico.

INDICATIONS AND RESULTS OF LIVER RETRANSPLANTATIONS

Liver retransplantation (re-LT) is the only therapeutic option for irreversible failure of the graft. It currently makes up 2.9% to 24.0% of all liver transplants. It is technically very difficult and has a high index of immediate complications, underlined by the fact that 50% of the deaths after this procedure occur in the first three months; and that in general, the results of re-LT are worse than those of primary LT. Re-LT can be early (when it is performed during the first 30 days) or delayed. The reasons for early re-LT are: loss of primary function of the graft, complications for technical reasons, acute resistant rejection and infection problems of biliary origin. Those of delayed are: chronic rejection, liver arterial thrombosis, biliary complications and recurrence of the primary disease.

In general, when a patient has an irreversible rejection of the graft, the indication for a re-LT is indisputable, but there are discrepancies on whether or not the aetiology of the basic disease has to have a bearing on this. If we take into account the MELD scoring system, when considering the indications for re-LT, this only allows us to predict mortality, but not to give priority on a waiting list. Patients must be retransplanted early, in good physical condition, with a low bilirubin and creatine level; and the donors must be young.

Taking into account the continuing increase in mortality as a direct result of the imbalance between the growing number of potential candidates and the number of donors, it seems necessary to define what are the minimally accepted results to indicate a re-LT and thus arrive at a consensus that will help us decide which subject is a candidate to receive it.

Key words: Retransplantation. Liver transplant. Indications. Results. Prognosis.

Correspondencia: Dr. A. Moya.
Unidad de Cirugía y trasplante Hepático.
Hospital Universitario La Fe
Avda. Campoamor, 21, 46009 Valencia. España
Correo electrónico: moya_ang@gva.es

Aspectos teóricos

El trasplante hepático (ReTH) es la única opción terapéutica para el fracaso irreversible del injerto. En la actualidad el ReTH constituye del 2,9 al 24% de todos los trasplantes hepáticos¹⁻³. En el registro de la United Network for Organs Sharing (UNOS), desde 1987 a 2001 hay 34.267 trasplantes hepáticos (TH); 30.078 (87,8%) son trasplantes primarios y 4.189 (12,2%), ReTH⁴. De igual manera, en los datos del European Liver Transplant Registry (ELTR)⁵, sobre 68.480 TH, 7.066 (10,3%) son ReTH. En el Registro Español de Trasplante Hepático, hasta el año 2005 se habían registrado 12.678 TH, de los cuales 1.149 son ReTH, lo que representa el 9,1% del total⁶.

El ReTH técnicamente es muy difícil y conlleva un elevado índice de complicaciones inmediatas, en que destacan la hemorragia intraabdominal y, sobre todo, la infección postoperatoria, que conducen a la sepsis y el fallo multiorgánico. Tardíamente, predominan los fenómenos de recurrencia de la enfermedad de base y el rechazo crónico. Es importante destacar que el 50% de las muertes tras este procedimiento se produce en los primeros 3 meses y que, en general, los resultados del ReTH son peores que los del TH primario⁷.

Según algunos autores, el ReTH puede clasificarse en: precoz y tardío^{8,9}. Se entiende por ReTH precoz aquel que se realiza durante los primeros 30 días; representa el 50,7% de los ReTH⁵. Estos ReTH precoces, a su vez, se pueden subdividir en urgentes, cuando se realiza en los primeros 7 días, y urgentes diferidos, si el ReTH se efectúa después del séptimo día del primer TH. Los resultados dependen en gran medida del factor tiempo; así en la publicación de Busuttil et al¹⁰ el riesgo relativo (RR) de mortalidad de los sujetos sometidos a un ReTH antes de la primera semana o después de los 30 días desde el primer TH fue 1 y 0,85, respectivamente, y esta tasa es mucho mayor en los sujetos que se someten a un ReTH entre el día 7 y 30 después del primer TH (RR = 1,69). Esta diferencia se traduce en cambios en la supervivencia a 5 años, que para los ReTH es del 52,5 y el 57% antes de 7 días y después de 30 días, respectivamente, y, por el contrario, de solamente el 39,7% en los ReTH entre la primera semana y antes de 30 días.

Las causas de ReTH precoz son: falta de función primaria del injerto (NFP), complicaciones por causas técnicas, rechazo agudo resistente (RAR) y problemas infecciosos de origen biliar.

La NFP, representa el 26,1% de los ReTH en la literatura revisada (tabla 1)^{1,3,8,9,11-20}. Es un proceso que se inicia inmediatamente tras la operación y que obliga a un ReTH urgente en el 80% de los casos, o que se inicia como una disfunción grave del injerto y sin recuperar la función normal, por lo que ante el deterioro progresivo del sujeto obliga a la sustitución diferida del órgano (20%)⁵. La causa de este proceso es desconocida, pero alteraciones en la microcirculación del hígado parecen influir en la aparición de este proceso patológico²¹.

Entre las complicaciones por causas técnicas destacan la trombosis de la arteria hepática (TAH), que representa el 22% de los casos de ReTH revisados (tabla 1). En un 31% de los casos se inicia antes del mes con una reper-

cusión clínica importante en el paciente, lo que obliga al ReTH precoz. El resto aparece en forma más tardía, incluso años después, y en muchas ocasiones no hay repercusión clínica evidente, por lo que, tras el diagnóstico, es más difícil establecer la indicación de ReTH^{22,23}.

El RAR que obligue a un ReTH actualmente es excepcional debido a los nuevos fármacos y esquemas de inmunosupresión de que disponemos. Igualmente los problemas infecciosos biliares que conduzcan al ReTH son raros en las fases precoces, ya que las lesiones biliares estructurales en estas primeras semanas suelen manejarse con otros procedimientos menos invasivos.

El ReTH tardío es aquel que se lleva a cabo a partir de los 30 días tras el TH. Por regla general, suelen ser una cirugía diferida (no urgente) y suponen el 49,3% de los ReTH⁵. De acuerdo con lo publicado por Zimmerman et al²⁴, si el intervalo entre el primer TH y el ReTH es mayor de 1 año, la supervivencia a 5 años llega al 83%.

Los motivos de ReTH tardío son: rechazo crónico (RC), TAH, complicaciones biliares y recidiva de la enfermedad primaria.

El RC representa el 20% de los ReTH (tabla 1). Aparece en el 10-46% de los sujetos, pero su incidencia puede aumentar en los sujetos trasplantados por RC²⁵. Aparece más frecuentemente cuando el TH inicial se indica por motivos inmunológicos, como colangitis esclerosante primaria (CEP) y cirrosis biliar primaria (CBP), en las que la incidencia puede alcanzar un 43%²². El RC puede complicar el tratamiento antiviral tras el TH en pacientes con cirrosis por el virus de la hepatitis C (VHC). En estos casos, la incidencia alcanza hasta el 6% en algunas series²⁶.

La TAH tardía aparece en el 3,8-4,7% de los casos^{22,23}. En el análisis univariable de Oh et al²³, los factores predictores de riesgo para TAH fueron utilizar un donante de sexo femenino o citomegalovirus (CMV) negativo, un receptor positivo para VHC, y las asociaciones de donante femenino para receptor masculino y un donante CMV negativo para receptor CMV negativo. En el análisis multivariable, los factores independientes de riesgo de TAH fueron utilizar donantes de sexo femenino para receptores masculinos (*odds ratio* [OR] = 2,26) y donantes con CMV negativo para receptores también con CMV negativo (OR = 1,97).

Las complicaciones biliares representan un 5,4% de los ReTH (tabla 1). Aparecen entre un 5 y un 35% de los TH e incluyen la estenosis de la anastomosis biliar, las fístulas biliares y la estenosis no anastomótica de la vía biliar (ENA), que representan el 33% de los casos y son la causa principal de ReTH²⁷. La incidencia exacta de las ENA, como indicación de ReTH, varía entre el 5 y el 10%, se produce por dos motivos fundamentales, como la TAH y las lesiones biliares de tipo isquémico (LBTI). Éstas son alteraciones que, en los estudios de imagen, remedian las imágenes de tipo isquémico, que se relacionan con estenosis de la arteria hepática o procesos microvasculares, correlacionados con isquemia fría o caliente prolongada, con el tipo de solución de preservación, con los donantes a corazón parado y con la utilización de dopamina en el donante. También se ha atribuido a causas inmunológicas, como grupos ABO incompatibles, indicación del TH por CEP y hepatitis autoinmunitaria (HAI), RC y polimorfismo de quimiocinas. Asimismo

TABLA 1. Revisión de literatura: tasas de trasplante hepático y sus causas

Autor (año de publicación)	Número y tasas de ReTH					Causas de ReTH						
	TH (n)	ReTH (n)	Tasa ReTH (%) [*]	DPI, n (%)	RAR, n (%)	TAH, n (%)	TVP, n (%)	CB, n (%)	RC, n (%)	RE, n (%)	EdN, n (%)	Otras, n (%)
Kim et al ²⁰ (1999)	447	46	11,5	10 (21,7)	5 (10,9)	4 (8,7)		9 (19,6)	12 (26,1)			6 (13)
Sánchez-Bueno et al ²¹ (2000)	300	40	15,4	9 (22,5)	2 (5)	10 (25)	3 (7,5)		12 (30)	4 (10)		
Kashyap et al ³ (2001)	4.000	774	24	249 (32,2)	38 (4,9)	214 (27,6)		22 (2,8)	113 (14,6)	44 (5,7)		94 (12,1)
De Carlis et al ⁸ (2001)	504	41	8,9	19 (46,3)	1 (2,4)	12 (29,3)			6 (14,6)	3 (7,3)		
Azoulay et al ¹⁵ (2002)	1.176	139	13,4	35 (25,2)		16 (11,5)			56 (40,3)	28 (20,1)		4 (2,9)
Jiménez et al ¹⁶ (2002)	406	41	11,2	6 (14,6)	1 (2,4)	6 (14,6)	2 (4,9)		18 (43,9)	6 (14,6)		2 (4,9)
Meneu et al ^{17,18} (2002)	1.087	122	12,6	39 (32)		21 (17,2)			41 (33,6)			21 (17,2)
Bilbao et al ¹⁴ (2003)	718	74	11,5	12 (16,2)	2 (2,7)	16 (21,6)		7 (9,5)	24 (32,4)	7 (9,5)		6 (8,1)
Postma et al ¹³ (2004)	410	55	15,5	5 (9,1)	1 (1,8)	15 (27,3)	1 (1,8)	13 (23,6)	17 (30,9)	3 (5,5)		
Reed et al ⁹ (2005)	1.003	90	9,9	28 (31,1)		15 (16,7)	7 (7,8)	3 (3,3)	9 (10)	15 (16,7)		13 (14,4)
Landaverde et al ¹² (2005)	936	50	5,6	13 (26)		12 (24)			5 (10)	20 (40)		
Gustafsson et al ¹ (2006)	474	55	13,1	4 (7,3)	6 (10,9)	15 (27,3)	3 (5,5)		15 (27,3)	1 (1,8)	1 (1,8)	10 (18,2)
Shen et al ¹¹ (2006)	1.510	80	5,6	7 (8,8)		12 (15)	5 (6,3)	36 (45)	6 (7,5)	12 (15)		2 (2,5)
Total	13.578	1.673	13,8	436 (26,1)	56 (3,3)	368 (22)	21 (1,3)	90 (5,4)	334 (20)	143 (8,5)	1 (0,1)	158 (9,4)

CB: complicación biliar; DPI: disfunción primaria del injerto; EdN: enfermedad de novo; RAR: rechazo agudo resistente; RC: rechazo crónico; RE: recidiva de la enfermedad; ReTH: re-trasplante hepático; TAH: trombosis de la arteria hepática; TH: trasplante hepático; TVP: trombosis de la vena porta.

^{*}Tasa ReTH: número de ReTH por cada 100 TH primarios.

se ha indicado que estas lesiones se produzcan por sales biliares del donante²⁷. Las lesiones por colangitis de repetición, en algunos casos, pueden dar imágenes difíciles de distinguir de las lesiones isquémicas. En un estudio, Guichelaar et al²⁸ comunican que la TAH y la CEP serían las causas con mayor riesgo relativo para producir ENA, con cifras de 7,53 y 3,72, respectivamente.

La recidiva de la enfermedad primaria representa el 8,5% de los ReTH y la principal causa es la recidiva de la cirrosis por VHC, que representa casi el 50% de los TH (tabla 1). La indicación del ReTH por recurrencia del VHC ha aumentado con el transcurso de los años, que pasó de un 7% en 1990 a un 38% en 1995²⁹. La reinfección del injerto por el VHC es universal y se acompaña de daño histológico. En torno a un tercio de los sujetos trasplantados desarrollan una cirrosis del injerto en 5 años. Una vez establecida la cirrosis por VHC del injerto, la tasa de descompensación es alta en un corto período, un 42% de los casos en 1 año (en sujetos no trasplantados es del 28% a 10 años). Desafortunadamente, no hay una terapia antiviral profiláctica efectiva contra el VHC y el tratamiento antiviral tiene una eficacia limitada en el tras el trasplante hepático (aproximadamente, el 40% en los genotipos 1). Los pacientes con cirrosis recurrente, que no responden a los antivirales, necesitan un ReTH, ya que sin éste la supervivencia a 3 años es de sólo el 10% una vez se produce la primera descompensación.

Desde el punto de vista conceptual, hay una cierta resistencia de los equipos de trasplante para indicar el ReTH en estos pacientes, sobre todo en aquellos con recidiva agresiva del VHC, por los malos resultados. Esto está conduciendo al retraso en su indicación e incluso a que no se acepte^{26,30-35}. Esta reticencia a ofrecer el ReTH a pacientes con recurrencia de la enfermedad de base se debe a que la mortalidad por ReTH en VHC se incrementa a partir de los 3 meses (especialmente después del año 2000). La mayor parte de los pacientes con ReTH tendrán recidivas y necesitarán trasplantes o morirán.

Para el registro de la UNOS el VHC tiene peor pronóstico, con una pérdida del injerto en un 20-30% más que en los sin VHC^{2,35}. Pero hay discordancias respecto a estos resultados, y es así como en el trabajo de Jain et al³⁶, donde se compara a un grupo de pacientes trasplantados por VHC (19 casos) con otro sin VHC (49 casos), se observa que la mortalidad es mayor en el segundo grupo (el 37 frente al 45%), y que la supervivencia a 3 años, para el injerto (el 56 frente al 46%) y para el paciente (el 62 frente al 52%), fue mejor para el grupo con VHC. Hay que resaltar en este trabajo que los donantes del grupo con VHC son más jóvenes de forma estadísticamente significativa. Diversos autores consideran que es la condición física y no la etiología lo que determina el pronóstico³³. En este sentido, el ReTH precoz antes de la aparición de la insuficiencia renal y la elevación de la bilirrubina conlleva mejores resultados. Igualmente, se acepta que los sujetos con genotipo 1 y alta carga viral (> 800.000 U/ml) del VHC y sin respuesta o con intolerancia al tratamiento con interferón son malos candidatos al ReTH³⁷.

En un trabajo reciente³⁵, retrospectivo de registro (Organ Procurement and Transplantation Network), los autores investigan los factores de riesgo de mortalidad después del ReTH en sujetos con VHC en comparación con un grupo sin VHC. El porcentaje de muerte bruta es mayor en los sujetos con VHC (26 frente a 8,8 muertes/100 pacientes/año) y la supervivencia fue estadísticamente menor a 5 años (el 44,8 frente al 56,3%; $p = 0,001$). Tras ajustar por covariables, los pacientes con VHC tienen un 30% mayor riesgo de mortalidad que los sin VHC. Las covariables asociadas con mayor mortalidad fueron la mayor edad del receptor, las concentraciones elevadas de creatinina, la estancia en unidad de cuidados intensivos antes del trasplante y la edad del donante mayor de 60 años. En este sentido, la utilización de donantes menores de 40 años se asocia con un descenso significativo del riesgo relativo de mortalidad.

La recurrencia de la cirrosis por el virus de la hepatitis B (VHB), hoy en día, es altamente improbable debido al éxito de la profilaxis y el tratamiento antiviral^{38,39}.

La recurrencia de las enfermedades de probable origen inmunitario también es posible. Se estima que la colangitis esclerosante primaria (CEP) recurre entre el 11 y el 12,4%, y de éstas, se trasplanta del 4 al 7%^{40,41}. Igualmente, la tasa de recurrencia de la cirrosis biliar primaria que obliga al ReTH se sitúa en torno al 10%²⁰. A su vez, la recurrencia de la hepatitis autoinmunitaria es progresiva a lo largo del tiempo tras el TH y se estima un riesgo del 8% en el primer año, que se puede incrementar hasta un 68% al quinto año⁴². Un estudio a 10 años con 17 sujetos objetivó una recurrencia del 40%; fue necesario el ReTH en un 7%⁴³. La cirrosis criptogénica también recurre en el injerto, y alcanza tasas del 5,6%, de las que en un 1,5% se precisa de ReTH⁴⁴.

A igualdad de MELD, los resultados son mejores en los TH primarios que en los ReTH⁴⁵. Pero la supervivencia de los pacientes tras el ReTH varía según la clasificación MELD, de forma que en los sujetos con valores por debajo de 20 la supervivencia es aceptable a 1 y 5 años, independientemente de que sean portadores de VHC o no; por el contrario, si el MELD se sitúa entre 20 y 25, la supervivencia es significativamente peor en los sujetos con VHC en relación con aquellos sin VHC. Si el MELD es mayor de 25, la supervivencia es mala en cualquier grupo de pacientes, que se reduce a menos del 60% al año y a menos del 40% a 5 años, e incluso desciende en casi 20 puntos más al año (42%) y 5 años (21%) si el MELD supera los 30 puntos⁴⁶. Por ello, y con el objetivo de mejorar los resultados, la tendencia actual es indicar el ReTH a los pacientes con MELD por debajo de 25.

Conclusiones

En general, cuando un sujeto presenta un fallo irreversible del injerto, la indicación de ReTH no se discute, pero hay discrepancias de si la etiología de la enfermedad de base incidiría o no en ésta, principalmente cuando hay infección por el VHC.

Si al momento de indicar un ReTH consideramos el sistema de puntuación MELD, éste sólo nos permitiría predecir mortalidad, pero no dar prioridad en la lista de espera. Por otra parte, sería aconsejable trasplantar a los sujetos con infección por el VHC cuando el MELD es de menos de 20 puntos, y a los no infectados por el VHC, con MELD menor de 25 puntos, ya que hay evidencia de mayor mortalidad con puntuaciones mayores que las cifras antes señaladas.

El trasplante se debe realizar de forma precoz, los pacientes tienen que tener buenas condiciones físicas, con concentraciones de bilirrubina y creatinina bajas, y los donantes deben ser jóvenes, a ser posible menores de 40 años.

Considerando el incremento progresivo de la mortalidad en lista de espera para TH como consecuencia directa de un desequilibrio entre el número creciente de potenciales candidatos a trasplante y el número de donantes, parece necesario definir cuáles son los resulta-

dos mínimos aceptables para indicar ReTH y llegar así a un consenso que nos ayude a decidir qué sujeto es candidato a recibirlo.

Se aplicó una escala, previamente validada⁴⁷, para medir la calidad metodológica de los artículos revisados, y se observó que la gran mayoría presentaba un bajo nivel metodológico, por tanto, las conclusiones que se obtengan de ellos sólo podrían ser consideradas con un grado de recomendación C.

Bibliografía

- Gustafsson BI, Backman L, Friman S, Herlenius G, Lindner P, Mjornstedt L, et al. Retransplantation of the liver. *Transplant Proc.* 2006;38:1438-9.
- Roayaie S, Schiano TD, Thung SN, Emre SH, Fishbein TM, Miller CM, et al. Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:1428-36.
- Kashyap R, Jain A, Reyes J, Demetris AJ, Elmagd KA, Dodson SF, et al. Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up. *Transplant Proc.* 2001;33:1486-7.
- Yoo HY, Maheshwari A, Thuluvath PJ. Retransplantation of liver: primary graft nonfunction and hepatitis C virus are associated with worse outcome. *Liver Transpl.* 2003;9:897-904.
- Registro europeo de trasplante hepático (ELTR) [actualizado Jun 2007; citado 15 Jul 2007]. Disponible en: <http://www.eltr.org>
- Registro español de trasplante hepático 1984-2005. Octava memoria de resultados [citado 15 Jul 2007]. Disponible en: <http://www.ont.es/RETH/ficherosGeneral/MEMORIARETH2005.pdf>
- Pfützmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, Schumacher G, Neuhaus R, Neuhaus P. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transpl.* 2007;13:248-57.
- De Carlis L, Slim AO, Giacomoni A, DiBenedetto F, Pirota V, Lauterio A, et al. Liver retransplantation: indications and results over a 15-year experience. *Transplant Proc.* 2001;33:1411-3.
- Reed A, Howard RJ, Fujita S, Foley DP, Langham MR, Schold JD, et al. Liver retransplantation: a single-center outcome and financial analysis. *Transplant Proc.* 2005;37:1161-3.
- Busutil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg.* 2005;241:905-16.
- Shen ZY, Zhu ZJ, Deng YL, Zheng H, Pan C, Zhang YM, et al. Liver retransplantation: report of 80 cases and review of literatura. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006;5:180-4.
- Landaverde C, Berenguer M, Aguilera V, San Juan F, Prieto M, Berenguer J. Retrasplante hepático: análisis de los resultados en 50 pacientes. *Med Clin (Barc).* 2005;124:721-5.
- Postma R, Haagsma EB, Peeters PM, Van den Berg AP, Slooff MJ. Retransplantation of the liver in adults: outcome and predictive factors for survival. *Transpl Int.* 2004;17:234-40.
- Bilbao I, Figueras J, Grande L, Cleries M, Jaurrieta E, Visa J, et al. Risk factors for death following liver retransplantation. *Transplant Proc.* 2003;35:1871-3.
- Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, Delvart V, Castaing D, Adam R, et al. Decision for retransplantation of the liver: an experience- and cost-based analysis. *Ann Surg.* 2002;236:713-21.
- Jiménez M, Turrión VS, Lucena JL, Alvira LG, Ardaiz J. Late liver retransplantation versus early liver retransplantation: indications and results. *Transplant Proc.* 2002;34:304-5.
- Meneu Díaz JC, Moreno González E, Vicente E, García I, Nuno J, Loinaz C, et al. Early mortality in liver retransplantation: a multivariate analysis of risk factors. *Transplant Proc.* 2002;34:301-2.
- Meneu Díaz JC, Vicente E, Moreno González E, Jiménez C, Nuno J, López-Hervas P, et al. Indications for liver retransplantation: 1087 orthotopic liver transplantation between 1986 and 1997. *Transplant Proc.* 2002;34:306.
- Sanchez-Bueno F, Acosta F, Ramírez P, Robles R, Rodríguez JM, Munitiz V, et al. Incidence and survival rate of hepatic retransplantation in a series of 300 orthotopic liver transplants. *Transplant Proc.* 2000;32:2671-2.
- Kim WR, Wiesner RH, Poterucha JJ, Therneau TM, Malinchoc M, Benson JT, et al. Hepatic retransplantation in cholestatic liver disea-

- se: impact of the interval to retransplantation on survival and resource utilization. *Hepatology*. 1999;30:395-400.
21. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transpl*. 2007;13:227-33.
22. Leonardi MI, Boin I, Leonardi LS. Late hepatic artery thrombosis after liver transplantation: clinical setting and risk factors. *Transplant Proc*. 2004;36:967-9.
23. Oh CK, Pelletier SJ, Sawyer RG, Dacus AR, McCullough CS, Pruett TL, et al. Uni- and multi-variate analysis of risk factors for early and late hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation*. 2001;71:767-72.
24. Zimmerman MA, Ghobrial RM. When shouldn't we retransplant? *Liver Transpl*. 2005;11 Suppl 2:S14-20.
25. Clemente G, Duran F, Loinaz C, Casanovas T, Rímola A, Jara P, et al. Late orthotopic liver retransplant: indications and survival. *Liver Transplant Spanish Group*. *Transplant Proc*. 1999;31:511-4.
26. Berenguer M, Palau A, Fernandez A, Benlloch S, Aguilera V, Prieto M, et al. Efficacy, predictors of response, and potencial risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transplant*. 2006;12:1067-76.
27. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, Haagsma EB. Biliary complications after liver transplantation: a review. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41 Suppl 243:89-101.
28. Guichelaar MM, Banse J, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3:885-90.
29. Rosen HR, Martin P. Hepatitis C infection in patients undergoing liver retransplantation. *Transplantation*. 1998;66:1612-6.
30. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol*. 2000;32:673-84.
31. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology*. 2000;32:852-8.
32. Berenguer M, Prieto M, Palau A, Rayón JM, Carrasco D, San Juan F, et al. Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrhosis. *Liver Transpl*. 2003;9:228-35.
33. Neff GW, O'Brien CB, Nery J, Shire NJ, Nishida S, DelaGarza J, et al. Factors that identify survival after liver retransplantation for allograft failure caused by recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl*. 2004;10:1497-503.
34. Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol*. 2001;35:666-78.
35. Pelletier SJ, Schaubel DE, Punch JD, Wolfe RA, Port FK, Merion RM. Hepatitis C is a risk factor for death after liver retransplantation. *Liver Transpl*. 2005;11:434-40.
36. Jain A, Orloff M, Abt P, Kashyap R, Lansing K, Romano J, Bozorgzadeh A. Survival outcome after hepatic retransplantation for hepatitis C virus-positive and -negative recipients. *Transplant Proc*. 2005;37:3159-61.
37. Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology*. 1999;29:365-70.
38. Yao FY, Saab S, Bass NM, Hirose R, Ly D, Terrault N, et al. Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. *Hepatology*. 2004;39:230-8.
39. Kotlyar DS, Campbell MS, Reddy KR. Recurrence of diseases following orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1370-8.
40. Solano E, Khakhar A, Bloch M, Quan D, McAlister V, Ghent C, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplant Proc*. 2003;35:2431-4.
41. Jacob DA, Neumann UP, Bahra M, Klupp J, Puhl G, Neuhaus R, et al. Long-term follow-up after recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation in 100 patients. *Clin Transplant*. 2006;20:211-20.
42. Prados E, Cuervas-Mons V, DelaMata M, Fraga E, Rimola A, Prieto M, et al. Outcome of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation*. 1998;66:1645-50.
43. Duclos-Vallee JC, Sebach M, Rifai K, Johanet C, Ballot E, Guettier C, et al. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut*. 2003;52:893-7.
44. Sanjeevi A, Lyden E, Sunderman B, Weseman R, Ashwathnarayan R, Mukherjee S. Outcomes of liver transplantation for cryptogenic cirrhosis: single-center study of 71 patients. *Transplant Proc*. 2003;35:2977-80.
45. Burton JR Jr, Sonnberg A, Rosen HR. Retransplantation for recurrent hepatitis C in the MELD era: maximizing utility. *Liver Transpl*. 2004;10 Suppl 2:S59-64.
46. Watt KD, Lyden ER, McCashland TM. Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame? *Liver Transpl*. 2003;9:1019-24.
47. Manterola C, Pineda V, Vial M, Losada H, Muñoz S. Revisión sistemática de la literatura. Propuesta metodológica para su realización. *Rev Chil Cir*. 2003;55:204-8.