

Trasplante hepático

INDICACIONES

INMUNOSUPRESIÓN *pág. 164*

COMPLICACIONES PRECOCES *pág. 170*

COMP. TARDÍAS *pág. 176*

VÍCTOR VARGAS
Y LLUIS CASTELLS

Servicio de Medicina Interna.
Hepatología.
Hospital Vall d'Hebron.
Universidad Autónoma
de Barcelona.

Indicaciones de trasplante hepático en el adulto

Puntos clave

Dada la discrepancia entre el número de posibles receptores de un trasplante y los donantes, la selección de candidatos es de vital importancia.

A pesar del incremento de la lista de espera, los pacientes no deben ser incluidos anticipadamente.

La estadificación de Child-Pugh (B o C) y la aparición de complicaciones son los criterios básicos para trasplantar a los pacientes con cirrosis hepática.

Para obtener una buena supervivencia debe aplicarse una política restrictiva en las indicaciones de pacientes con hepatocarcinoma, excluyendo a los de gran tamaño y con multinodularidad.

El trasplante hepático (TH) se considera el tratamiento de elección para aquellas enfermedades hepáticas en situación terminal, y se ha convertido en un procedimiento habitual en muchos centros hospitalarios. Desde que en 1984 se realizara el primer TH en España, el número anual de trasplantes efectuados ha aumentado progresivamente¹. Esta gran actividad ha sido posible, entre otros factores, gracias al hecho de que España se ha convertido en el país con mayor índice de donación de órganos del mundo^{1,2}. A pesar de este incremento en las donaciones, el número de pacientes candidatos a un TH sigue excediendo al número de donantes, y un 10-15% de los pacientes fallecen o son excluidos de la lista de espera por desarrollar complicaciones que contraindican el TH³. Por dicho motivo, resulta de vital importancia la selección de los candidatos a fin de obtener el máximo rendimiento de los órganos trasplantados.

Criterios de asignación de órganos y selección de receptores

Uno de los mayores problemas que se derivan del aumento de las listas de espera es el establecer qué criterios deben seguirse para la mejor asignación de los órganos generados. Los pacientes que presentan una insuficiencia hepática aguda o que necesitan un retrasplante urgente en las primeras horas post-TH tienen prioridad absoluta para cualquier donante generado⁴. Los criterios seguidos en la lista de espera de un TH electivo varían según los diferentes centros, pero en general el más utilizado es el orden cronológico de entrada en lista de espera. Pueden utilizarse otros criterios como la estadificación de la United Network for Or-

gan Sharing (UNOS) en EE.UU.⁵, que asigna los hígados de acuerdo con la similitud del grupo sanguíneo, tiempo en lista de espera y grado de urgencia médica. Recientemente se ha postulado la utilización en pacientes con cirrosis de un nuevo índice pronóstico, denominado MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*)⁶ que utiliza como variables la cifra de creatinina, bilirrubina, el tiempo de protrombina y la etiología de la cirrosis⁷. Según estos resultados, se ha sugerido que el MELD podría ser útil para priorizar en lista aquellos pacientes con un mayor riesgo de muerte a corto plazo⁸. En general, la indicación del TH se realizará cuando la probabilidad de supervivencia con el tratamiento convencional sea claramente inferior a la esperada con el TH. La supervivencia esperable con el TH en la mayoría de los pacientes, a pesar de que varía según la etiología de la enfermedad de base, suele ser del 75-85% al año, y del 60-70% a los 5 años. En contrapartida, la probabilidad de supervivencia con el tratamiento convencional dependerá de la hepatopatía de base y de la descompensación que presente el paciente.

Indicaciones

Existen diferentes grupos de enfermedades hepáticas con indicación de TH (tabla 1): cirrosis hepática de origen no biliar, enfermedades colestásicas crónicas, tumores hepáticos, insuficiencia hepática aguda y enfermedades metabólicas o trastornos vasculares.

Se han establecido criterios mínimos para incluir a un paciente en lista de espera⁹, pero existen diferencias entre los diversos centros. La clasificación de Child-Pugh (tabla 2) suele ser la más utilizada para la indicación del trasplante por su sencillez y su relación con la supervivencia de los pacientes con cirrosis. A continuación

Lectura rápida



El TH se considera el tratamiento de elección para aquellas enfermedades hepáticas en situación terminal.

Dado que el número de pacientes candidatos a recibir un TH excede al número de donantes, resulta de vital importancia la selección de los candidatos a fin de obtener el máximo rendimiento del órgano trasplantado.

En general, la indicación del trasplante se realizará cuando la probabilidad de supervivencia con el tratamiento convencional sea claramente inferior a la esperada con el trasplante.

En la cirrosis hepática de origen no biliar, la indicación del trasplante vendrá determinada por la existencia de complicaciones que conlleven un mal pronóstico, como la ascitis refractaria, síndrome hepatorenal, peritonitis bacteriana espontánea o encefalopatía hepática.



Tabla 1. Indicaciones de trasplante hepático en adultos

1. Enfermedades colestásicas crónicas no congénitas

Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria

2. Cirrosis hepática de origen no biliar

Cirrosis alcohólica
Cirrosis posthepatítica por virus de la hepatitis B y/o C
Cirrosis autoinmune
Cirrosis criptogenética

3. Tumores hepáticos

Hepatocarcinoma

4. Insuficiencia hepática aguda

Hepatitis virales
Hepatitis toxicomedicamentosas
Hepatitis autoinmune
Causa desconocida

5. Enfermedades metabólicas y trastornos vasculares

Enfermedades metabólicas

Hemocromatosis
Enfermedad de Wilson
Déficit de alfa-1-antitripsina
Polineuropatía amiloidótica familiar

Trastornos vasculares

Síndrome de Budd-Chiari
Hipertensión portal idiopática

comentaremos varios de los criterios que más se aceptan entre los grupos de trasplante.

Cirrosis hepática de origen no biliar

La indicación del TH en este grupo vendrá determinada por la existencia de una serie de complicaciones, la aparición de las cuales conlleva un mal pronóstico.

Ascitis. En relación con la ascitis, hay una serie de situaciones que se asocian indefectiblemente con un mal pronóstico y son indicaciones claras de TH^{10,11}. Éstas son: la ascitis refractaria al tratamiento diurético, una excreción urinaria de sodio inferior a 2 mEq/día, la presencia de hiponatremia (< 133 mEq/l), la presencia de una peritonitis bacteriana o el desarrollo de un síndrome hepatorenal.

Encefalopatía hepática (EH). La presencia de EH, ya sea con un factor desencadenante o espontánea, representa un signo de insuficiencia hepatocelular con mal pronóstico, por lo que algunos autores consideran su presencia como indicación de TH¹². Cuando se acompaña de hiponatremia (Na < 135 mEq/l) o insuficiencia renal (creatinina > 1,5 mg/dl), o cuando la EH es recidivante o crónica condicionando un deterioro importante de la calidad de vida, representa una clara indicación de TH.

Hemorragia digestiva por varices esofágicas. La indicación del TH no se realizará hasta que se haya controlado la hemorragia. En estos pacientes, el factor pronóstico más importante de supervivencia tras un episodio de hemorragia digestiva alta por varices esofágicas es el grado de severidad de la hepatopatía de base valorado por medio de la clasificación de Child-Pugh. Por tanto, se indicará el TH en aquellos pacientes en estadio de Child-Pugh B avanzado (> 8 puntos) o C determinado a los 30 días del episodio hemorrágico.

Tabla 2. Clasificación de Child-Pugh

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (mg/dl) (en pacientes con CBP o CEP)	< 2 (< 4)	2-3 (4-10)	> 3 (> 10)
Albúmina (g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
T. Quick-alargado en seg (o INR)	1-3 (< 1,7)	4-6 (1,7-2,3)	> 6 (> 2,3)
Ascitis	No	Ligera o controlada medicamente	Moderada o grave
Encefalopatía	No	1-2	3-4

Clase y puntuación: A: 5-6 puntos; B: 7-9 puntos; C: 10-15 puntos.
CBP: Cirrosis biliar primaria
CEP: Colangitis esclerosante primaria

Enfermedades colestásicas crónicas no congénitas

La supervivencia en estas enfermedades puede predecirse con bastante seguridad a través de modelos pronósticos, y éstos tienen un papel en la indicación de TH. Cuando la supervivencia esperada con el modelo pronóstico sea inferior a la obtenida por el trasplante, puede estar indicado el TH.

En la *cirrosis biliar primaria*, el modelo pronóstico más utilizado es el de la Clínica Mayo a partir de variables clinicoanalíticas que incluyen edad, presencia de edemas o ascitis, bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina¹³⁻¹⁵. Ante un índice de Mayo $\geq 7,5$ debe considerarse la posibilidad de trasplante. Este índice se ha simplificado recientemente¹⁶.

En otros centros no se utilizan factores matemáticos, y se considera el trasplante cuando el nivel de bilirrubina sea superior a 100 $\mu\text{mol/l}$ ($\approx 6 \text{ mg/dl}$) de bilirrubina o el paciente presente descompensaciones como la ascitis, hemorragia por varices no controlable médicamente o por escleroterapia, osteodistrofia grave, prurito intratable o astenia invalidante¹⁷.

La *colangitis esclerosante primaria (CEP)* es otra enfermedad colestásica en la que hay varios modelos matemáticos de supervivencia basados en variables clínicas biológicas e histológicas. Recientemente se ha desarrollado un modelo basado únicamente en variables clinicobiológicas, que incluyen bilirrubina, cifra de AST, hemorragia por varices y nivel de albúmina¹⁸. Si no se utilizan estos modelos, puede considerarse el trasplante cuando presente complicaciones clínicas o niveles de bilirrubina similares a los que se utilizan para indicar el trasplante en la cirrosis biliar primaria. En la CEP también será indicación de trasplante la presencia de episodios de colangitis de repetición. Hay que tener presente que estos pacientes tienen un riesgo aumentado de desarrollar colangiocarcinoma, y esto puede ser un factor a considerar para indicar el trasplante de forma algo más precoz.

Tumores hepáticos

El *carcinoma hepatocelular (CHC)* es el tumor más frecuente en los pacientes con cirrosis hepática. La aplicación de una política restrictiva en la indicación del TH es el factor más importante para conseguir unas tasas de supervivencia a los 5 años del 75% con una tasa de recidiva inferior al 10%^{19,20}. En la actualidad, la mayoría de grupos aceptan para el TH aquellos pacientes con tumores únicos de hasta 5 cm de diámetro o hasta un máximo de tres nódulos, todos ellos inferiores a 3 cm, sin invasión vascular y sin metástasis a distancia¹⁹.

En relación a otros tumores, el *colangiocarcinoma* presenta una tasa de recidiva postras-

plante muy elevada, por lo que en la mayoría de centros se considera una contraindicación²¹. Asimismo, los pacientes con tumores hepáticos metastásicos tampoco son tributarios para el TH, a excepción de los neuroendocrinos²².

Insuficiencia hepática aguda (IHA)

Son varios los criterios que se utilizan para indicar el trasplante en esta enfermedad. Los más conocidos son los propuestos por el King College²³. Usa variables clínicas y de laboratorio de fácil realización y que son aplicables en cuanto el paciente ingresa en el hospital. Si la IHA se produce por ingesta de paracetamol, el valor del pH arterial puede usarse como único criterio con independencia del grado de encefalopatía; en aquéllos que han desarrollado encefalopatía, ésta puede usarse como criterio en combinación con los valores del tiempo de protrombina y la creatinina sérica. En los pacientes en los que la IHA no se ha producido por la ingesta de paracetamol, la etiología, edad, velocidad de inicio de encefalopatía y el grado de insuficiencia hepática (valorado por el tiempo de protrombina, y bilirrubina sérica) son los valores usados para la indicación de trasplante (tabla 3).

Tabla 3. Criterios del Hospital King College para el trasplante hepático en la insuficiencia hepática aguda

Por paracetamol:

- PH $< 7,3$ (independientemente del grado de encefalopatía)
- Tiempo de protrombina $> 6,5$ (INR) y creatinina sérica $> 3,4 \text{ mg/dl}$ si están en un grado III-IV de encefalopatía

Causa distinta del paracetamol:

- Tiempo de protrombina $> 6,5$ (INR)
- Tres de los siguientes criterios:
 1. Etiología: hepatitis noA-noB (indeterminada), halotano, o por reacción idiosincrática a fármacos
 2. Edad < 10 años o > 40 años
 3. Intervalo del inicio de la ictericia a la caída en encefalopatía > 7 días
 4. Tiempo de protrombina $> 3,5$ (INR)
 5. Bilirrubina sérica $> 17,6 \text{ mg/dl}$

Lectura rápida



En la cirrosis de etiología alcohólica, para indicar el trasplante se requiere abstinencia superior a 6 meses, ausencia de enfermedad concomitante y ambiente sociofamiliar favorable.

En las enfermedades colestásicas crónicas existen diferentes modelos de supervivencia que sirven para indicar el trasplante, pero el nivel de bilirrubina puede ser un buen índice para indicar el trasplante.

En la colangitis esclerosante, la indicación de trasplante debe ser más precoz por el riesgo a desarrollar colangiocarcinoma.

En los pacientes con carcinoma hepatocelular se indicará el trasplante en tumores únicos menores de 5 cm o hasta un máximo de 3 nódulos menores de 3 cm, sin invasión vascular ni metástasis.



Lectura rápida



La política restrictiva en la indicación de trasplante en hepatocarcinomas ha logrado altas tasas de supervivencia con bajas tasas de recidivas.

En los pacientes con insuficiencia hepática aguda existen criterios para indicar el trasplante en fases precoces, antes de que existan complicaciones irreversibles.

Los parámetros utilizados con mayor frecuencia para indicar el trasplante en la insuficiencia hepática aguda son: tiempo de protrombina, bilirrubina, etiología, edad, intervalo entre ictericia e inicio de encefalopatía.

En algunas enfermedades metabólicas, el trasplante hepático soluciona de forma definitiva la enfermedad.



Otros centros pueden utilizar otros criterios. Así, el grupo de Clichy basa la indicación de trasplante en la presencia de encefalopatía y en el nivel del factor V. Se incluyen en lista a aquellos pacientes con encefalopatía (confusión o coma) junto con un factor V por debajo del 20% del normal en menores de 30 años o por debajo del 30% en pacientes de más de 30 años, independientemente de su etiología²⁴⁻²⁶.

En general, y especialmente en los casos de insuficiencia hepática de curso subagudo o subfulminante (hay más de 8 semanas entre el inicio de la ictericia y el desarrollo de encefalopatía)^{27,28}, se considera la inclusión en programa de trasplante cuando no existe mejoría clínica o analítica tras un período de 7-10 días o cuando, después de una mejoría, existe una nueva recaída.

Enfermedades metabólicas o trastornos vasculares

Hay un grupo de enfermedades metabólicas o trastornos vasculares (tabla 4) que en su evolución pueden ocasionar una IHA (p. ej., enfer-

medad de Wilson o Síndrome de Budd-Chiari) o desarrollar una cirrosis hepática, en cuyo caso las indicaciones serán las mismas que en las cirrosis hepáticas de origen no biliar. Una indicación relativamente reciente de trasplante son trastornos metabólicos hepáticos con afectación exclusivamente extrahepática. Uno de éstos es la polineuropatía amiloidótica familiar en la que el depósito de la transtirretina ocasiona una polineuropatía severa²⁹ y la hiperoxaluria primaria.

Contraindicaciones para el trasplante hepático

Hay contraindicaciones generales para cualquier paciente con independencia de la etiología de su enfermedad, y otras específicas para determinados grupos de pacientes (tabla 4). Como contraindicaciones generales se consideran: edad avanzada (> 65-70 años), trombosis completa del árbol espleno-mesentérico-portal, existencia de enfermedad extrahepática grave (cardiorrespiratoria, neurológica o psiquiátrica), presencia de infección extrahepática grave y no controlada, imposibilidad para seguir el tratamiento y los controles posteriores al TH, existencia de enfermedad metastásica hepática o extensión extrahepática de un CHC y la presencia de un colangiocarcinoma. En relación con las contraindicaciones específicas, se encuentran las siguientes: el alcoholismo activo o factores de riesgo de recidiva del alcoholismo (abstinencia inferior a 6 meses, ambiente sociofamiliar desfavorable); infección por el VHB con signos de replicación activa (DNA-VHB positivo); se recomienda conseguir la negativización del DNA-VHB previa al trasplante con tratamiento antiviral (p. ej., lamivudina). En la actualidad, el TH en pacientes anti-VIH positivo en nuestro país sólo se indicará dentro de estudios protocolizados.

Tabla 4. Contraindicaciones para el trasplante hepático

Contraindicaciones generales:

- Edad avanzada (> 65-70 años)
- Trombosis completa del árbol espleno-mesentérico-portal
- Enfermedad extrahepática grave (cardiorrespiratoria, neurológica o psiquiátrica)
- Infección extrahepática grave
- Imposibilidad para seguir el tratamiento y los controles postrasplante
- Enfermedad metastásica hepática o extensión extrahepática de un CHC
- Colangiocarcinoma

Contraindicaciones específicas

Pacientes alcohólicos:

- Alcoholismo activo o factores de riesgo de recidiva del alcoholismo (abstinencia inferior a 6 meses, ambiente sociofamiliar desfavorable)
- Deterioro neuropsicológico importante

Pacientes con infección por el VHB

- Signos de replicación viral activa pretrasplante (HBeAg y/o DNA-VHB positivos)

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante

1. Organización Nacional de Trasplantes. Trasplante Hepático. España, 1997.
2. Rimola A. Trasplante Hepático. Med Clin (Barc) 1999;112:270-6.

Bibliografía recomendada

Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JJ, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.

En este artículo se define la puntuación de Child-Pugh. Estaba destinada a conocer el grado de función hepática y supervivencia de pacientes cirróticos sometidos a una transección de varices, pero desde entonces esta puntuación se ha utilizado como medidor de la función hepática en muchas otras situaciones, incluyendo la selección de pacientes para el trasplante hepático.

Bismuth H. Consensus Conference on indications of liver transplantation. *Hepatology* 1994;20(1, part 2):1S-68S.

Este suplemento recoge en 13 artículos los resultados de una conferencia de consenso sobre indicaciones de trasplante hepático que tuvo lugar en 1993. En ella se sentaron las bases de la mayoría de indicaciones, y ha servido como guía en la selección de candidatos en estos últimos años.

Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transplant Surg* 1997;3:628-37.

Este artículo resume una reunión de la American Society of Transplants Physicians y de la American Association for the Study of Liver Diseases en la que se formularon unos criterios mínimos para incluir a los pacientes con enfermedad hepática grave en listas de trasplante. Se formulan estos criterios mínimos para ayudar, pero no reemplazar, al buen juicio clínico de los profesionales en distintos centros.

Devlin J, O'Grady. Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a clinical guideline. *Gut* 1999;45(Suppl VI):VI1-VI22.

Excelente guía clínica que resume las principales indicaciones y contraindicaciones del TH, con un buen resumen de recomendaciones estratificadas según categorías de evidencia.

Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.

Este artículo representó la demostración de que la indicación del TH en el CHC debe limitarse a tumores de pequeño tamaño (< 5 cm o hasta un máximo de 3 nódulos todos ellos < 3 cm) para asegurar unas tasas de supervivencia similares a otras indicaciones de TH.

O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-50.

Después de realizar un análisis de 588 casos de insuficiencia hepática aguda y determinar aquellos factores de mal pronóstico, los autores establecen un índice pronóstico que resulta de gran utilidad para determinar el mejor momento para la indicación del TH en los casos de insuficiencia hepática aguda.

3. Everhart JE, Lombardero M, Retre KM, Zetterman RK, Wiesner RH, Lake JR, et al. Increased waiting time for liver transplantation results in higher mortality. *Transplantation* 1997;64:1300-6.
4. Matesanz R, Miranda B. Organ donation for transplantation: The Spanish Model. Madrid: Grupo Aula Médica, S.A., 1996.
5. United Network for Organ Sharing. <http://www.unos.org>.
6. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter-Borg PL. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-71.
7. Kamath PS, Wiener RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
8. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001;7:567-80.
9. ●● Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transplant Surg* 1997;3:628-37.
10. Llach J, Ginés P, Arroyo V, Rimola A, Titó L, Badalamenti S, et al. 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;94:482-7.
11. Titó L, Rimola A, Ginés P, Llach J, Arroyo V, Rodés J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8:27-31.
12. ● Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-5.
13. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989;10:1-7.
14. ● Murtaugh PA, Dickson ER, Van Dam GM, Malinchoc M, Grambsch PM, Langworthy AL, et al. Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated patient visits. *Hepatology* 1994;20(1 Pt 1):126-34.
15. ● Markus BH, Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Mazzaferro V, Klintmalm GB, et al. Efficiency of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1989;320:1709-13.
16. Kim WR, Wiesner RH, Poterucha JJ, Therneau TM, Benson JT, Krom RA, et al. Adaptation of the Mayo primary biliary cirrhosis natural history model for application in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000;6:489-94.
17. Benhamou JP. Indications for liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;20(1, part 2):11S-3S.
18. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, Poterucha JJ, Benson JT, Malinchoc MS, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:688-94.
19. ● Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
20. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, García-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: The TNM classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998;27:1572-7.
21. ●● Carithers RL. Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:122-35.
22. Lehnert T. Liver Transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: An analysis of 103 patients. *Transplantation* 1998;66:1307-12.
23. ●● O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.
24. Bernau J, Goudeau A, Poynard T. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648-51.
25. Pauwels A, Mostefa KN, Florent C, et al. Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria. *J Hepatol* 1993;17:124-7.
26. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Williams R, Pereira SP. Liver transplantation in Europe for patients with acute liver failure. *Semin Liv Dis* 1996;16:415-25.
27. Gimson AES, O'Grady J, Ede RJ, et al. Late onset-hepatic failure; clinical, serological and histological features. *Hepatology* 1986;6:288-94.
28. Grady JG, Schalm H, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-5.
29. Parrilla P, Ramírez P, Andreu LF, Bueno SF, Robles R, Miras M, et al. Long-term results of liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy type I. *Transplantation* 1997;64:646-9.