



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia


Revisión de conjunto

Trasplante hepático debido a fallo hepático agudo



Amelia J. Hessheimer, Lucas Nacif, Eduardo Flores Villalba y Constantino Fondevila*

Liver Transplant Unit, Department of Surgery, Hospital Clínic, CIBERehd, University of Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de noviembre de 2016

Aceptado el 19 de enero de 2017

On-line el 19 de abril de 2017

Palabras clave:

Fallo hepático agudo

Hepatitis fulminante

Trasplante hepático auxiliar

Trasplante hepático

incompatible-ABO

Trasplante hepático con donante

vivo

Síndrome de hígado tóxico

RESUMEN

Antes de que el trasplante hepático fuera una opción terapéutica ampliamente disponible, la tasa de mortalidad del fallo hepático agudo alcanzaba el 85%. En la actualidad, el fallo hepático agudo es una indicación de trasplante relativamente frecuente, pero sus resultados en este contexto son peores cuando se comparan con los de las enfermedades hepáticas crónicas. En este trabajo, tratamos las indicaciones y contraindicaciones para el trasplante hepático urgente. También examinamos el papel del trasplante hepático auxiliar, del incompatible-ABO y del trasplante hepático urgente con donante vivo, así como la utilidad de la realización de una hepatectomía total y un *shunt* portocava cuando existe síndrome de hígado tóxico en el paciente en alerta cero.

© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Liver transplantation for acute liver failure

ABSTRACT

Before liver transplantation became widely applicable as a treatment option, the mortality rate for acute liver failure was as high as 85%. Today, acute liver failure is a relatively common transplant indication in some settings, but the results of liver transplantation in this context appear to be worse than those for chronic forms of liver disease. In this review, we discuss the indications and contraindications for urgent liver transplantation. In particular, we consider the roles of auxiliary, ABO-incompatible, and urgent living donor liver transplantation and address the management of a «status 1» patient with total hepatectomy and portocaval shunt for toxic liver syndrome.

© 2017 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Acute liver failure

Fulminant hepatitis

Auxiliary liver transplantation

ABO-incompatible liver

transplantation

Living donor liver transplantation

Toxic liver syndrome

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cfonde@clinic.ub.es (C. Fondevila).<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.01.008>

0009-739X/© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

El fallo hepático agudo (FHA) es una de las situaciones más dramáticas que se observan en medicina. Un factor o suceso inductivo origina una necrosis hepática masiva y una plétora de signos y síntomas clínicos secundarios, que incluyen ictericia notable y deterioro neurológico severo, en un periodo de días o semanas. Históricamente, el pronóstico del FHA era demoledor, aunque los avances en materia de cuidados al paciente y el advenimiento y subsiguiente aplicación del trasplante hepático han supuesto mejoras considerables en cuanto a supervivencia. Aunque no existen estudios controlados y aleatorizados que demuestren con evidencia irrefutable la eficacia del trasplante hepático para tratar el FHA, dichos estudios no son justificables desde un punto de vista ético. En la actualidad, la mayor dificultad del manejo del FHA sigue siendo el conocimiento de cuándo pueden bastar los cuidados de soporte, o cuándo se hace improbable la recuperación sin trasplante. En este artículo de revisión, tratamos el modo de enfocar el dilema, así como el papel que pueden desempeñar las formas no tradicionales de trasplante hepático en este contexto.

Fallo hepático agudo

El fallo hepático agudo es un trastorno multisistémico en el que se produce una deficiencia repentina y severa de la función hepática, con o sin encefalopatía, en un paciente sin historia de enfermedad hepática crónica¹. En el mundo desarrollado, existen de 1 a 6 casos de FHA por millón de personas al año²⁻⁴. Basándonos en su presentación, el FHA puede clasificarse como hiperagudo, agudo, o subagudo, según el tiempo transcurrido entre el desarrollo de ictericia y el inicio del fallo hepático. Sin embargo, la importancia de esta clasificación reside menos en la evolución temporal y más en su asociación con la causa subyacente de la enfermedad^{5,6}.

Etiología

En general, la lesión inducida por fármacos es la causa predominante del FHA en los Estados Unidos y en la mayoría de Europa occidental, mientras que las causas virales predominan en el entorno de países en desarrollo⁷. El grupo español de estudio del FHA ha demostrado que en España no prevalece ninguna etiología particular, con los siguientes porcentajes: hepatitis vírica 37%, causa desconocida 32%, reacciones farmacológicas o tóxicas 20%, correspondiendo el resto a etiologías variadas⁴.

Aunque representa únicamente una pequeña proporción de casos en España (6%), la intoxicación por acetaminofeno/paracetamol (APAP) es la causa más común del FHA en EE. UU. y el Reino Unido, y su aparición es característicamente hiperaguda⁸. La lesión hepática es normalmente proporcional a la dosis de APAP consumida. Aunque en la actualidad la mayoría de los casos de FHA inducido por APAP se asocian a muy buenas tasas de recuperación espontánea, otros que cumplen ciertos criterios clínicos, tales como pH

arterial < 7,25-7,30 a pesar de la reanimación con líquidos, suponen un elevado riesgo de rápido deterioro y muerte^{9,10}.

Las reacciones idiosincrásicas, que se producen con fármacos diferentes a APAP, no guardan una gran relación con la cantidad consumida. Muchos casos se producen en los primeros 6 meses posteriores al inicio del consumo del fármaco. A pesar de que menos del 10% de los pacientes afectados evolucionarán a FHA, hasta el 80% de aquellos que lo hacen fallecerán, o precisarán un trasplante hepático urgente. Por lo general, el FHA inducido por fármacos se produce en pacientes mayores y cursa de forma subaguda. La ictericia profunda, la elevada tasa de aminotransferasas y la edad avanzada se asocian a unas tasas de mortalidad particularmente altas¹¹⁻¹⁴.

La hepatitis vírica se ha convertido en una causa infrecuente de FHA en EE. UU., donde aproximadamente el 8 y el 4% de los casos se deben a infecciones agudas por virus de hepatitis B (VHB) y de hepatitis A (VHA), respectivamente⁸. Sin embargo, el VHB representa el 30% del FHA en ciertas partes de Europa y es la causa principal en Asia, África subsahariana y la cuenca Amazónica^{4,15-18}. Aunque menos del 4% de los casos de infección aguda por VHB evolucionan a FHA, la tasa de mortalidad asociada al FHA inducido por VHB es superior a la asociada a la hepatitis por VHA y VHE. El VHB tiene un periodo superior de incubación y pródromo que otras causas de hepatitis vírica y se asocia en los pacientes mayores a un peor pronóstico.

De los cerca de 1,5 millones de casos de VHA agudo por año, < 1% derivan a fallo hepático. El FHA inducido por VHA es más severo en adultos, quienes desarrollan más comúnmente la enfermedad subaguda¹⁹. El VHE es la causa más común de FHA en India, Pakistán, China y el Sudeste asiático²⁰. Es más común en mujeres embarazadas, particularmente durante el tercer trimestre, y puede transmitirse verticalmente y originar FHA en el neonato. Otras causas víricas del FHA son infrecuentes e incluyen herpes simplex 1 y 2, herpesvirus humano 6, varicela zóster, Epstein Barr, citomegalovirus y parvovirus B19.

Otras causas menos comunes del FHA incluyen: envenenamiento por *Amanita phalloides*^{21,22}, enfermedad de Wilson fulminante^{23,24}, hepatitis autoinmune²⁵⁻²⁷, hígado graso agudo, hemólisis del embarazo con elevación de las enzimas hepáticas y disminución de las plaquetas (síndrome HELLP), hepatitis isquémica, trombosis aguda de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari)²⁸ e infiltración por neoplasia maligna. Dependiendo de la localización geográfica, cerca del 18-35% de los casos puede no tener una causa identificable^{4,8,19}. Los casos criptogénicos del FHA se asocian a una baja supervivencia solo con terapia médica, normalmente se presentan en forma subaguda y precisan con frecuencia un trasplante hepático urgente^{29,30}. En la [tabla 1](#) se relacionan las diferentes causas del FHA y el enfoque terapéutico inicial recomendado para cada una de ellas.

Pronóstico

Quizá el mayor dilema asociado al trasplante hepático por FHA es su indicación, ya que si esta se realiza de forma temprana existe el riesgo de practicar un trasplante a un paciente con una disfunción hepática potencialmente

Tabla 1 – Causas más frecuentes de fallo hepático agudo y enfoque terapéutico inicial recomendado para cada una de ellas

Etiología	Enfoque inicial ^a
Toxicidad APAP	Carbón activado, NAC, cuidados de soporte
Reacción farmacológica idiosincrática	Interrumpir toda la farmacología esencial
Viral	
VHB	Terapia antiviral (lamivudina, adefovir)
VHA y VHE	Cuidados de soporte
HSV y VZV	Aciclovir
Envenenamiento por <i>Amanita phalloides</i>	Penicilina G, silimarín, registro de trasplantes hepáticos
Enfermedad de Wilson fulminante	Registro de trasplantes hepáticos
Hepatitis autoinmune	Biopsia hepática, corticosteroides, registro de trasplantes hepáticos
AFLP peripuerperal/síndrome HELLP	Parto urgente, cuidados de soporte
Hepatitis isquémica	Soporte cardiovascular
Síndrome de Budd-Chiari	Descartar neoplasia, y a continuación registro de trasplantes hepáticos
Infiltración neoplásica maligna	Técnicas de imagen y biopsia hepática para confirmar diagnóstico, cuidados paliativos
Criptogénica	Biopsia hepática

AFLP: hígado graso agudo del embarazo; APAP: acetaminofeno/paracetamol; HELLP: hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, descenso de plaquetas; HSV: virus del herpes simplex; NAC: N-acetilcisteína; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHE: virus de la hepatitis E.

^a Fuente: Adaptado de Polson y Lee⁵.

reversible, y someterle de forma innecesaria a una cirugía compleja y a inmunosupresión de por vida. De igual modo, existe el riesgo de realizar un uso erróneo de un recurso finito, como en el caso de un órgano trasplantable. Por otro lado, la indicación tardía de un trasplante hepático supone el riesgo de practicar el trasplante a un paciente que ya ha desarrollado sepsis irreversible, fallo orgánico multisistémico o daño cerebral. También se corre el riesgo de muerte del paciente mientras aguarda el trasplante^{10,31-33}. Sin embargo, independientemente de la decisión última, debería someterse a evaluación a todos los pacientes que presentan FHA tan pronto como sea posible.

La supervivencia espontánea se produce en el 40-56% de los pacientes con FHA^{8,34-36}; debe identificarse tempranamente a aquellos que no logran regeneración suficiente en el curso de su enfermedad. La supervivencia sin trasplante de los pacientes con FHA es mala en las personas mayores con presentación subaguda o encefalopatía hepática severa⁸. Otras indicaciones para el trasplante hepático por FHA podrían incluir el deterioro agudo del estado mental, la disfunción orgánica multisistémica y la hipoglucemia³⁷.

La etiología del FHA es quizá el factor más importante a la hora de predecir la supervivencia espontánea. En general, los

resultados son mejores para el FHA asociado a intoxicación por APAP, VHA, isquemia hepática y embarazo ($\geq 50\%$ de supervivencia libre de trasplante) que para VHB, reacciones farmacológicas idiosincráticas, enfermedad de Wilson o causas criptogénicas ($< 25\%$ de supervivencia libre de trasplante)^{8,38}.

Se han desarrollado diversos modelos pronóstico para determinar la probabilidad de supervivencia espontánea en el FHA (tabla 2). Entre ellos, los criterios del Hospital Kings College, que incluyen modelos para etiologías APAP y no APAP, son los más comúnmente utilizados y más frecuentemente probados⁹. Incluso la puntuación Model for End-stage Liver Disease (MELD), que se introdujo y validó inicialmente como factor pronóstico en la enfermedad hepática crónica, ha resultado de utilidad para el FHA^{39,40}. En general, a pesar de que la especificidad de estos sistemas de clasificación es adecuada, todos ellos presentan una relativa falta de sensibilidad⁴¹, y la precisión varía dependiendo de la localización⁴². Los modelos dinámicos que tienen en cuenta la evolución de parámetros críticos en el tiempo constituyen un medio atractivo de selección de los pacientes de FHA que se beneficiarían del trasplante, y que permitirían evitar tener que descartar el mismo por no llegar a tiempo⁴³.

Tabla 2 – Modelos pronósticos para FHA

Variables utilizadas en modelos pronósticos de FHA no inducido por acetaminofeno					
	Kings College ⁹	Clichy-Villejuif ^{60,76}	Barcelona HCP ^{4,31}	Grupo de estudio de FHA de Japón	CPI ³⁹
PT/INR	✓			✓	✓
Nivel factor V		✓			
Bilirrubina sérica	✓			✓	
Creatinina sérica					✓
Edad	✓	✓		✓	✓
Causa	✓				
Duración de la ictericia	✓			✓	✓
Grado de encefalopatía		✓	✓	✓	✓
Edema cerebral			✓		✓

Criterios para la selección de pacientes con FHA para el trasplante hepático urgente.

CPI: indicadores pronósticos clínicos; HCP: Hospital Clínico Provincial; INR: ratio internacional normalizado; PT: tiempo de protrombina.

Trasplante hepático por fallo hepático agudo

El trasplante hepático urgente es el único tratamiento efectivo para las formas avanzadas del FHA. Dicha situación representa el 6-9% de todos los trasplantes hepáticos realizados en EE. UU. y Europa^{44,45}. En España, el FHA fue indicado en el 4,7% de los trasplantes hepáticos realizados entre 1984 y 2015, cifra que ha permanecido estable durante dicho periodo de 30 años⁴⁶. Las series han reflejado que el 25-51% de los pacientes ingresados por FHA han sido tratados finalmente mediante trasplante hepático urgente^{8,47,48}. Los criterios actuales de inclusión en registros de trasplantes de Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing para el FHA se incluyen en la [tabla 3](#). En España, los pacientes pueden incluirse en los registros de trasplantes hepáticos por FHA cuando la duración del proceso de la enfermedad es < 8 semanas y el paciente no tiene enfermedad hepática crónica subyacente⁴⁹.

Es importante identificar, e incluso eliminar de los registros, a aquellos pacientes que se encuentran demasiado enfermos para beneficiarse de un trasplante hepático. Las contraindicaciones incluyen la edad (dependiendo del centro), el cáncer extrahepático y otras situaciones que podrían repercutir en la supervivencia postrasplante, como son el fallo orgánico severo de tipo cardíaco, pulmonar, o multisistémico (infusión continua de norepinefrina > 1 µg/kg/min, PEEP > 12 cm H₂O y FiO₂ > 60%, presión arterial pulmonar media > 40 mmHg, o PaO₂/FiO₂ < 100), infección bacteriana o fúngica activa y muerte cerebral⁵⁰⁻⁵³. Algunas de las contraindicaciones más relativas —tales como la disfunción sistémica orgánica— son sensibles a la edad, ya que en los pacientes más jóvenes existe mayor probabilidad de revertir las complicaciones postoperatorias.

Consideraciones especiales para la realización del trasplante

Existen ciertos aspectos que conviene mencionar, con relación a la práctica del trasplante. En general, dada la falta de hipertensión portal y de colaterales portosistémicos de larga duración, la hemorragia intraoperatoria es infrecuente. Los

parámetros estándar de coagulación miden normal y únicamente los factores procoagulantes, aunque pueden verse reducidos también los niveles de factores anticoagulantes sintetizados hepáticamente (ej.: antitrombina y proteínas C y S). El uso de métodos viscoelásticos para estudiar más ampliamente la coagulación en este contexto indica que existe reequilibrio de hemostasia en muchos pacientes de FHA⁵⁴.

Las presiones de perfusión intracraneal y cerebral sufren un empeoramiento durante la hepatectomía del hígado nativo, mejoran durante la fase anhepática y vuelven a incrementarse durante la reperfusión⁵⁵. En la medida de lo posible, la cabeza del paciente deberá mantenerse en alto con respecto al resto del cuerpo durante la cirugía. Deberá prestarse cuidadosa atención al uso de anestésicos volátiles, que pueden originar vasodilatación cerebral⁵³. Aunque la monitorización de la presión intracraneal presenta un riesgo relativamente bajo, su beneficio es poco claro en este contexto⁵⁶. Se ha pensado que la hipotermia es una técnica que ayuda a prevenir el edema cerebral en el FHA, aunque en un ensayo multicéntrico controlado y aleatorizado no se demostró su beneficio en términos de prevención de la hipertensión intracraneal ni de mejora de la supervivencia⁵⁷.

Dada la propensión a desarrollar hipoglucemia profunda, se debería monitorizar cuidadosamente la glucosa en sangre en los pacientes con FHA, y corregirse durante la realización del trasplante. También deberán revisarse y restituirse los niveles séricos de potasio, fosfato y magnesio según sea necesario, aunque debe procederse con especial cuidado en los pacientes con fallo renal agudo. En dichos pacientes, probablemente sea necesario realizar hemofiltración venovenosa continua, o hemodiálisis.

Por último, el hígado necrótico constituye un medio excelente de crecimiento microbiano. Aunque el uso empírico de fármacos antibacterianos y antifúngicos en todos los pacientes con FHA es controvertido, muchos facultativos administran dichos agentes a todos los pacientes a los que se indica el trasplante⁶.

Resultados

Las tasas de supervivencia a un año para el trasplante hepático urgente son por lo general un 7-15% inferiores a las de las indicaciones electivas; sin embargo, son comparables a las observadas en pacientes con enfermedad hepática crónica en cuidados intensivos (64%) o con soporte vital (54%) inmediatamente anterior al trasplante^{44,45,58,59}. Según el Registro Español de Trasplante Hepático, las tasas de supervivencia de injerto y paciente tras el trasplante hepático urgente fueron del 77 y el 85% al mes, y del 70 y el 76% al año, respectivamente. Estas cifras son considerablemente inferiores a las observadas en las indicaciones de trasplante «electivo» (92% injerto y 95% paciente al mes, 81% injerto y 87% paciente al año)⁴⁶. Muchos fallecimientos se producen dentro de los 3 primeros meses y son secundarios a complicaciones neurológicas o sépticas^{10,34,60-63}.

Tres grandes estudios realizados en Europa y EE. UU. han definido las características asociadas a los malos resultados tras el trasplante hepático por FHA^{10,64,65}. La edad del receptor

Tabla 3 – Criterios de Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing para el registro de pacientes con FHA para trasplante hepático (alerta cero)

Esperanza de vida sin trasplante hepático < 7 días
Aparición de encefalopatía hepática en el plazo de 8 semanas desde el inicio de los primeros síntomas de la enfermedad hepática
Ausencia de enfermedad hepática preexistente ^a
Ingreso en la unidad de cuidados intensivos
Al menos una de las causas siguientes:
Dependencia de la ventilación
Terapia de sustitución renal con hemodiálisis intermitente, hemofiltración venovenosa continua, o hemodiálisis venovenosa continua
Ratio internacional normalizado > 2

^a Excepto para el diagnóstico de enfermedad de Wilson fulminante.

> 45-50 años fue identificada en los 3 estudios. Dichos estudios identificaron también los factores asociados a la severidad de la enfermedad en el receptor (la necesidad de soporte vasopresor, o ventilación mecánica, o creatinina > 2 mg/dL) y la calidad del injerto (edad avanzada del donante, incompatibilidad-ABO, injerto parcial, o esteatosis). Se observó que la acumulación de los factores de riesgo conllevaba una reducción progresiva de la supervivencia.

Alternativas al trasplante hepático convencional en el fallo hepático agudo

El FHA causa un estrés considerable en múltiples sistemas orgánicos, por lo que la mejor oportunidad de satisfacer de manera inmediata las necesidades metabólicas del paciente y revertir la disfunción orgánica multisistémica es utilizar un aloinjerto hepático completo de alta calidad proveniente de un donante del mismo grupo sanguíneo del paciente. Sin embargo, mientras que el paciente de FHA espera un injerto hepático adecuado y óptimo de un donante fallecido, su estado puede deteriorarse, o puede fallecer. Incluso en los centros occidentales con alto número de trasplantes, el 15-30% de los pacientes de FHA en lista de espera para trasplante hepático urgente mueren antes de que pueda realizarse la intervención^{31,61}. Por último, depende de los intensivistas y cirujanos la evaluación de los riesgos y beneficios de la espera, frente a la realización del trasplante con un injerto hepático subóptimo.

Trasplante hepático auxiliar

El trasplante hepático auxiliar (THA) consiste en el implante heterotópico u ortotópico de un injerto hepático parcial o total, junto al que se deja una parte o la totalidad del hígado nativo. El THA es una técnica inadecuada cuando la causa subyacente del fallo hepático es la enfermedad de Wilson fulminante o el síndrome de Budd-Chiari, o cuando se ha desarrollado el síndrome de hígado tóxico. En teoría, el THA debería aportar soporte hepático mientras que el hígado nativo se recupera, en cuyo momento puede retirarse la inmunosupresión y extirparse quirúrgicamente el injerto, o permitir su atrofia. En realidad, este objetivo se logra únicamente en el 25-30% de los pacientes tratados con este procedimiento⁶⁶⁻⁷⁰. Sin embargo, dejar el hígado nativo puede originar un fallo orgánico multisistémico si se necrosa o volverse fibrótico con el tiempo^{66,71}. La regeneración del hígado nativo es más probable en pacientes jóvenes (< 40 años) que padecen enfermedades víricas agudas o sobredosis de APAP, con una presentación hiperaguda⁷¹, aunque estos constituyen los mismos pacientes en los que las tasas de recuperación espontánea son también más elevadas.

Cuando el THA se realiza heterotópicamente, el injerto hepático —generalmente parcial— se implanta por debajo del hígado nativo, que se deja en su lugar. Aunque técnicamente es más fácil de realizar, el THA heterotópico se asocia a una tasa elevada de complicaciones postoperatorias⁶⁷. El injerto heterotópico puede colapsar la vena cava inferior infrahepática y compite también con el hígado nativo en cuanto a circulación portal, lo cual ralentiza la regeneración del hígado nativo y puede originar trombosis de la vena porta⁶⁷.

En el THA ortotópico, se extirpa una parte del hígado nativo, que se sustituye por un injerto parcial correspondiente (normalmente hemihígado izquierdo o segmento lateral izquierdo en niños, hemihígado derecho en adultos). La circulación se divide entonces entre los hígados auxiliar y nativo, lo que genera preocupación por la distribución final del flujo portal⁷²⁻⁷⁴. Se producen complicaciones de tipo biliar, infeccioso y neurológico, a unas tasas más elevadas que las que se producen en el trasplante hepático ortotópico estándar^{61,68}. Al igual que en el trasplante hepático de donante vivo (LDLT), debe aportarse un injerto parcial de tamaño y calidad adecuados (en general, > 1% del peso corporal del receptor). Aunque los resultados tienden a ser mejores para esta técnica que para el THA heterotópico, el THA ortotópico es técnicamente muy exigente, por lo que deben realizarlo únicamente cirujanos con experiencia en cirugía hepática y LDLT.

Trasplante hepático incompatible

Originalmente, la justificación para realizar un trasplante hepático incompatible-ABO en el contexto del FHA se ha basado en lo siguiente: 1) en presencia de ciertos indicadores clínicos, la mortalidad del FHA era virtualmente del 100%^{9,75}; 2) cuando estaba indicado, el trasplante hepático debía realizarse de inmediato para prevenir el desarrollo de secuelas neurológicas catastróficas⁷⁶ y 3) no existía terapia hepática sustitutiva de puente para un paciente de FHA en lista de espera para trasplante⁷⁷. Además, existía evidencia circunstancial y experimental que indicaba que el hígado era relativamente resistente a los efectos de la inmunidad humoral. Sin embargo, la experiencia clínica posterior ha demostrado que el rechazo hiperagudo es, de hecho, un problema serio de los hígados incompatibles-ABO, que se produce en el 20% de los receptores⁷⁸.

En general, el trasplante hepático incompatible-ABO se asocia a elevadas tasas de complicaciones del receptor, incluyendo rechazo agudo e hiperagudo, trombosis vascular, y lesión biliar^{78,79}. En este contexto, las complicaciones parecen ser relativamente resistentes a la terapia conservadora, siendo necesaria la realización de un trasplante en la mayoría de las ocasiones⁷⁸. Además, a pesar de que el uso de plasmáferesis y elevadas dosis de inmunosupresión puede contribuir a disminuir el rechazo, ello se produce a costa del incremento simultáneo de complicaciones infecciosas entre los receptores⁷⁸. El trasplante hepático incompatible-ABO se asocia también a unas tasas de supervivencia de paciente e injerto considerablemente menores: 75 y 52% frente a > 80 y 75% al mes para injertos idénticos/compatibles-ABO, según datos del Registro Español de Trasplante Hepático⁴⁶. A la vista de estos datos, muchas Organizaciones Europeas de Trasplante han abandonado la realización del trasplante hepático incompatible-ABO, incluso en situaciones de urgencia⁵⁸.

Trasplante hepático urgente de donante vivo

Se han publicado algunas series de casos sobre el uso de LDLT en pacientes con FHA⁸⁰⁻⁸⁶. La función inmediata del injerto es normalmente excelente cuando se aporta masa hepática

adecuada⁸⁴. Además, el LDLT es la única opción en países que carecen de legislación sobre muerte cerebral. Sin embargo, a fin de evitar una disfunción neurológica progresiva en el receptor, la evaluación del donante se realiza rápidamente, a veces en un tiempo corto de 6 h^{52,81,84}. Muchos donantes potenciales son hermanos, hijos o esposos, quienes se ven influidos por la posible muerte inminente del paciente. La posibilidad de realizar una selección inadecuada del donante es mayor en este contexto, así como la presencia de una coacción sutil al donante dada la gravedad de la situación.

Los pacientes tratados con trasplante hepático urgente dependen de una función del injerto inmediata y excelente en mayor medida que los pacientes tratados con procedimientos electivos. Casi todos los cirujanos que realizan trasplantes urgentes estarían de acuerdo en que en los casos de LDLT urgente se precisa garantizar un tamaño adecuado del injerto (al menos del 0,8% cuando no del 1% del peso corporal del receptor)^{81,84,86}. En los centros médicos de occidente, esto requiere con frecuencia el trasplante de un injerto de hemihígado derecho, que está asociado a unas tasas relativamente superiores de morbilidad del donante (38-44%) y a unas tasas no insignificantes de mortalidad (0,2-0,9%)⁸⁷⁻⁹².

Teniendo en cuenta todos estos factores, algunas organizaciones sanitarias han realizado recomendaciones contra el uso del LDLT en el FHA^{85,93,94}. Sin embargo, existen pocos argumentos acerca de que el LDLT urgente puede jugar un papel esencial en el contexto pediátrico, en el que el procedimiento del donante (normalmente una hepatectomía lateral izquierda) es bastante más seguro y el riesgo de muerte de los donantes es mínimo. Las tasas de supervivencia del receptor a un año oscilan entre el 67 y el 89%, por lo que el LDLT pediátrico urgente parece compensar los riesgos asociados y las cuestiones éticas^{81,95,96}.

Hepatectomía total y shunt portocava por síndrome de hígado tóxico

Una vez que un paciente con FHA es incluido en lista de espera para trasplante, los mayores obstáculos consisten en mantenerlo estable hasta que se disponga de un órgano apropiado. Mientras se espera un nuevo hígado, el hígado necrótico del paciente puede producir componentes vasoactivos tóxicos, que provocan acidosis metabólica refractaria y fallo circulatorio, renal y respiratorio en una situación conocida como «síndrome de hígado tóxico». Sin embargo, se ha propuesto que, extirpando el hígado nativo, podría interrumpirse la producción de toxinas que deterioran el resto de los sistemas del organismo. Ello se vio respaldado mediante la observación de que las presiones de perfusión intracraneal y cerebral tendían a mejorar considerablemente durante la fase anhepática del trasplante hepático^{55,97-99}. Esto ha animado a algunos grupos a practicar trasplantes hepáticos «en 2 fases» cuando existe una necrosis hepática que condiciona la aparición del síndrome de hígado tóxico.

En dicho procedimiento en 2 tiempos, se realiza una hepatectomía urgente con anterioridad a la llegada del aloinjerto para el trasplante, a menudo sin conocer si se

dispondrá de uno. Se crea un shunt portocava, dejando al paciente anhepático. Durante el periodo anhepático, el paciente se halla en situación de hemofiltración o hemodiálisis continua en la unidad de cuidados intensivos, o en el propio quirófano¹⁰⁰⁻¹⁰².

En 1993, Ringe et al. describieron la primera y más amplia serie de hepatectomía total y shunt portocava¹⁰². Se incluyó a un total de 32 pacientes consecutivos, entre los que la mayor indicación fue síndrome de hígado tóxico (N = 25), hemorragia hepática incontrolada (N = 6) y tumor no extirpable del conducto biliar proximal (N = 1). Trece pacientes fallecieron en fase anhepática, sin reflejar ninguno de ellos signos de estabilización o mejora tras la hepatectomía, y 19 pacientes fueron trasplantados tras un tiempo anhepático medio de 16,5 h (rango 6,6-41,5). Diez de ellos sobrevivieron (31%) y 9 fallecieron, siendo la sepsis la causa de muerte en 7. Los autores apuntaron que, a pesar de que muchos pacientes con traumatismo insalvable y hepatectomía temprana sobrevivieron, la isquemia hepática prolongada y la necrosis hepática extensa conllevaron un incremento del riesgo de muerte debida a sepsis, aun cuando el trasplante hepático pudo realizarse con éxito.

La hepatectomía total y el shunt portocava deben realizarse con anterioridad al inicio de la infección y del fallo orgánico multisistémico e irreversible; sin embargo, el conocimiento de cuándo practicarlo es difícil. En general, la mejora de los parámetros hemodinámicos o la acidosis metabólica y la falta de signos manifiestos de infección al realizar la hepatectomía parecen ser los factores predictivos más importantes del resultado exitoso del trasplante hepático en un segundo tiempo^{102,103}.

Conclusiones

El trasplante hepático ha mejorado considerablemente el pronóstico del FHA pero la mayor dificultad a la que se enfrenta el facultativo reside en el conocimiento del momento adecuado para indicarlo. La valoración continua de la evolución del paciente es esencial para evitar el desarrollo de complicaciones, que afectarán negativamente al curso postoperatorio, o descartarán el trasplante. La mejor opción terapéutica del tratamiento quirúrgico del FHA sigue siendo el trasplante hepático ortotópico con un injerto completo. El THA deberá realizarse con cautela y únicamente en centros con amplia experiencia en cirugía hepática. Deberán evitarse los injertos incompatibles-ABO, en la medida de lo posible. El LDLT urgente plantea dudas, aunque puede ser una buena opción para niños y la única opción para adultos en ciertas partes del mundo. Por último, en ciertos pacientes, la realización oportuna de una hepatectomía y shunt portocava puede resultar beneficiosa, aunque el conocimiento del momento adecuado de practicarla resulta difícil.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: Pediatric aspects. *Semin Liver Dis.* 1996;16:349-55.
- Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2459-63.
- Brandsaeter B, Hockerstedt K, Friman S, Ericzon BG, Kirkegaard P, Isoniemi H, et al. Fulminant hepatic failure: Outcome after listing for highly urgent liver transplantation-12 years experience in the nordic countries. *Liver Transpl.* 2002;8:1055-62.
- Escorsell A, Mas A, de la MM. Acute liver failure in Spain: Analysis of 267 cases. *Liver Transpl.* 2007;13:1389-95.
- Polson J, Lee WM. AASLD position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology.* 2005;41:1179-97.
- Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:542-53.
- Williams R. Classification, etiology, and considerations of outcome in acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 1996;16:343-8.
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002;137:947-54.
- O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989;97:439-45.
- Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, Sizer E, Heneghan MA, Bowles M, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: A single centre experience. *J Hepatol.* 2009;50:306-13.
- Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology.* 2002;36:451-5.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005;129:512-21.
- Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology.* 2005;42:481-9.
- Bjornsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis.* 2006;38:33-8.
- Acharya SK, Batra Y, Hazari S, Choudhury V, Panda SK, Dattagupta S. Etiopathogenesis of acute hepatic failure: Eastern versus Western countries. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17 Suppl 3:S268-73.
- Ichai P, Samuel D. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl.* 2008;14 Suppl 2:S67-79.
- Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro Surveill.* 2008;13.
- Zanetti AR, van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: A historical overview. *Vaccine.* 2008;26:6266-73.
- Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet.* 2010;376:190-201.
- Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: An emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:698-709.
- Klein AS, Hart J, Brems JJ, Goldstein L, Lewin K, Busuttil RW. Amanita poisoning: Treatment and the role of liver transplantation. *Am J Med.* 1989;86:187-93.
- Rengstorff DS, Osorio RW, Bonacini M. Recovery from severe hepatitis caused by mushroom poisoning without liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:392-6.
- Berman DH, Leventhal RI, Gavalier JS, Cadoff EM, van Thiel DH. Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology.* 1991;100:1129-34.
- Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology.* 2003;37:1475-92.
- Viruet EJ, Torres EA. Steroid therapy in fulminant hepatic failure secondary to autoimmune hepatitis. *P R Health Sci J.* 1998;17:297-300.
- Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2002;36:479-97.
- Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2002;22:365-78.
- Ringe B, Lang H, Oldhafer KJ, Gebel M, Flemming P, Georgii A, et al. Which is the best surgery for Budd-Chiari syndrome: Venous decompression or liver transplantation? A single-center experience with 50 patients. *Hepatology.* 1995;21:1337-44.
- Bernal W. Changing patterns of causation and the use of transplantation in the United Kingdom. *Semin Liver Dis.* 2003;23:227-37.
- Wei G, Kalaitzakis E, Bergquist A, Bjornsson E. Long-term follow-up of patients with acute liver failure of indeterminate aetiology. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:984-91.
- Castells A, Salmeron JM, Navasa M, Rimola A, Salo J, Andreu H, et al. Liver transplantation for acute liver failure: Analysis of applicability. *Gastroenterology.* 1993;105:532-8.
- Aldersley MA, O'Grady JG. Hepatic disorders. Features and appropriate management. *Drugs.* 1995;49:83-102.
- Devlin J, Wendon J, Heaton N, Tan KC, Williams R. Pretransplantation clinical status and outcome of emergency transplantation for acute liver failure. *Hepatology.* 1995;21:1018-24.
- Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis.* 2003;23:217-26.
- Stravitz RT. Critical management decisions in patients with acute liver failure. *Chest.* 2008;134:1092-102.
- Marudanayagam R, Shanmugam V, Gunson B, Mirza DF, Mayer D, Buckels J, et al. Aetiology and outcome of acute liver failure. *HPB (Oxford).* 2009;11:429-34.
- Khanna A, Hemming AW. Fulminant hepatic failure: When to transplant. *Surg Clin North Am.* 2010;90:877-89.
- O'Grady J. Modern management of acute liver failure. *Clin Liver Dis.* 2007;11:291-303.
- Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, Bhalla A, Sharma N, Ahluwalia J, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: An assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. *Liver Transpl.* 2007;13:814-21.
- Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, Trentadue JJ, Podesta LG, Villamil FG. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl.* 2007;13:822-8.
- Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: A systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med.* 2003;31:299-305.
- Blei AT. Selection for acute liver failure: Have we got it right? *Liver Transpl.* 2005;(11 Suppl 2):S30-4.
- Kumar R, Shalimar, Sharma H, Goyal R, Kumar A, Khanal S, et al. Prospective derivation and validation of early dynamic model for predicting outcome in patients with acute liver failure. *Gut.* 2012;61:1068-75.

44. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl.* 2003;9:1231-43.
45. Freeman RB Jr, Steffick DE, Guidinger MK, Farmer DG, Berg CL, Merion RM. Liver and intestine transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant.* 2008;8(4 Pt 2):958-76.
46. Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria de resultados 2015 [consultado 3 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx>
47. Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 2008;28:142-52.
48. O'Grady JG. Postoperative issues and outcome for acute liver failure. *Liver Transpl.* 2008;14 Suppl 2:S97-101.
49. Organización Nacional de Trasplantes. Trasplante hepático criterios de distribución 2016 [consultado 3 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/CriteriosdeDistribucion.aspx>
50. Lidofsky SD, Bass NM, Prager MC, Washington DE, Read AE, Wright TL, et al. Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 1992;16:1-7.
51. McCashland TM, Shaw BW Jr, Tape E. The American experience with transplantation for acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 1996;16:427-33.
52. Liou IW, Larson AM. Role of liver transplantation in acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 2008;28:201-9.
53. Steadman RH, van Rensburg A, Kramer DJ. Transplantation for acute liver failure: Perioperative management. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15:368-73.
54. Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, Sterling RK, Puri P, Fuchs M, et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasia as assessed by thromboelastography. *J Hepatol.* 2012;56:129-36.
55. Keays R, Potter D, O'Grady J, Peachey T, Alexander G, Williams R. Intracranial and cerebral perfusion pressure changes before, during and immediately after orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Q J Med.* 1991;79:425-33.
56. Karvellas CJ, Fix OK, Battenhouse H, Durkalski V, Sanders C, Lee WM. Outcomes and complications of intracranial pressure monitoring in acute liver failure: A retrospective cohort study. *Crit Care Med.* 2014;42:1157-67.
57. Bernal W, Murphy N, Brown S, Whitehouse T, Bjerring PN, Hauerberg J, et al. A multicentre randomized controlled trial of moderate hypothermia to prevent intracranial hypertension in acute liver failure. *J Hepatol.* 2016;12.
58. Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Caine RY, et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet.* 2000;356:621-7.
59. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: A disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl.* 2004;10:886-97.
60. Devictor D, Desplanques L, Debray D, Ozier Y, Dubousset AM, Valayer J, et al. Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children. *Hepatology.* 1992;16:1156-62.
61. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg.* 1995;222:109-19.
62. Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: Summary of a workshop. *Hepatology.* 1995;21:240-52.
63. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl.* 2004;10:1018-23.
64. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Risk stratification of adult patients undergoing orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation.* 2006;81:195-201.
65. Germani G, Theodoridou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: Outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol.* 2012;57:288-96.
66. Pereira SP, McCarthy M, Ellis AJ, Wendon J, Portmann B, Rela M, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for acute liver failure. *J Hepatol.* 1997;26:1010-7.
67. Van HB, de BJ, Boudjema K, Williams R, Corsmit O, Terpstra OT, Auxiliary versus orthotopic liver transplantation for acute liver failure. EURALT Study Group. European Auxiliary Liver Transplant Registry. *J Hepatol.* 1999;30:699-705.
68. Azoulay D, Samuel D, Ichai P, Castaing D, Saliba F, Adam R, et al. Auxiliary partial orthotopic versus standard orthotopic whole liver transplantation for acute liver failure: A reappraisal from a single center by a case-control study. *Ann Surg.* 2001;234:723-31.
69. Boudjema K, Bachellier P, Wolf P, Tempe JD, Jaeck D. Auxiliary liver transplantation and bioartificial bridging procedures in treatment of acute liver failure. *World J Surg.* 2002;26:264-74.
70. Jaeck D, Pessaux P, Wolf P. Which types of graft to use in patients with acute liver failure? (A) Auxiliary liver transplant (B) Living donor liver transplantation (C) The whole liver. (A) I prefer auxiliary liver transplant. *J Hepatol.* 2007;46:570-3.
71. Chenard-Neu MP, Boudjema K, Bernuau J, Degott C, Belghiti J, Cherqui D, et al. Auxiliary liver transplantation: Regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure—a multicenter European study. *Hepatology.* 1996;23:1119-27.
72. Broering DC, Walter J, Bassas AF. Overcoming the portal steal phenomenon in auxiliary partial orthotopic liver transplantation by modulation of the venous outflow of the native liver. *Liver Transpl.* 2005;11:1140-3.
73. Kasahara M, Takada Y, Egawa H, Fujimoto Y, Ogura Y, Ogawa K, et al. Auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation: Kyoto University experience. *Am J Transplant.* 2005;5:558-65.
74. Hasegawa K, Sugawara Y, Makuuchi M. Which is better to overcome the portal steal phenomenon in auxiliary partial orthotopic liver transplantation: Inflow or outflow occlusion? *Liver Transpl.* 2006;12:692-3.
75. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonne B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology.* 1986;6:648-51.
76. Bismuth H, Samuel D, Gugenheim J, Castaing D, Bernuau J, Rueff B, et al. Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann Intern Med.* 1987;107:337-41.
77. Berk PD, Goldberg JD. Charcoal hemoperfusion. Plus ça change, plus c'est la même chose. *Gastroenterology.* 1988;94(5 Pt 1):1228-30.
78. Farges O, Kalil AN, Samuel D, Saliba F, Arulnaden JL, Debat P, et al. The use of ABO-incompatible grafts in liver transplantation: A life-saving procedure in highly selected patients. *Transplantation.* 1995;59:1124-33.
79. Toso C, Al Qahtani M, Alsaif FA, Bigam DL, Meeberg GA, James Shapiro AM, et al. ABO-incompatible liver transplantation for critically ill adult patients. *Transpl Int.* 2007;20:675-81.
80. Miwa S, Hashikura Y, Mita A, Kubota T, Chisuiwa H, Nakazawa Y, et al. Living-related liver transplantation for

- patients with fulminant and subfulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1999;30:1521-6.
81. Uemoto S, Inomata Y, Sakurai T, Egawa H, Fujita S, Kiuchi T, et al. Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation*. 2000;70:152-7.
 82. Nishizaki T, Hiroshige S, Ikegami T, Uchiyama H, Hashimoto K, Soejima Y, et al. Living-donor liver transplantation for fulminant hepatic failure in adult patients with a left-lobe graft. *Surgery*. 2002;131(1 Suppl):S182-9.
 83. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Yong BH, Fung AS, Wong J. Right-lobe live donor liver transplantation improves survival of patients with acute liver failure. *Br J Surg*. 2002;89:317-22.
 84. Lee SG, Ahn CS, Kim KH. Which types of graft to use in patients with acute liver failure? (A) Auxiliary liver transplant (B) Living donor liver transplantation (C) The whole liver. (B) I prefer living donor liver transplantation. *J Hepatol*. 2007;46:574-8.
 85. Campsen J, Blei AT, Emond JC, Everhart JE, Freise CE, Lok AS, et al. Outcomes of living donor liver transplantation for acute liver failure: The adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study. *Liver Transpl*. 2008;14:1273-80.
 86. Ikegami T, Taketomi A, Soejima Y, Yoshizumi T, Sanefuji K, Kayashima H, et al. Living donor liver transplantation for acute liver failure: A 10-year experience in a single center. *J Am Coll Surg*. 2008;206:412-8.
 87. Patel S, Orloff M, Tsoulfas G, Kashyap R, Jain A, Bozorgzadeh A, et al. Living-donor liver transplantation in the United States: Identifying donors at risk for perioperative complications. *Am J Transplant*. 2007;7:2344-9.
 88. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH, et al. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008;135:468-76.
 89. Ozkardesler S, Ozzeybek D, Alaygut E, Unek T, Akan M, Astarcioglu H, et al. Anesthesia-related complications in living liver donors: The experience from one center and the reporting of one death. *Am J Transplant*. 2008;8:2106-10.
 90. El Meteini M, Hamza A, Abdalaal A, Fathy M, Bahaa M, Mukhtar A, et al. Biliary complications including single-donor mortality: Experience of 207 adult-to-adult living donor liver transplantations with right liver grafts. *HPB (Oxford)*. 2010;12:109-14.
 91. Iida T, Ogura Y, Oike F, Hatano E, Kaido T, Egawa H, et al. Surgery-related morbidity in living donors for liver transplantation. *Transplantation*. 2010;89:1276-82.
 92. Reichman TW, Fox A, Adcock L, Wright L, Abbey SE, Levy G, et al. Anonymous living liver donation: Donor profiles and outcomes. *Am J Transplant*. 2010;10:2099-104.
 93. Council of Europe Committee of Ministers. No R(97)16 of the Committee of Ministers to Member States on Liver transplantation from living related donors. Estrasburgo, France: COE Public Access Collection; 1997.
 94. Novello AC. New York State Committee on Quality Improvement in Living Donor Liver Donation. Troy, NY: Nueva York State Health Department. 2002.
 95. Emond JC, Heffron TG, Kortz EO, Gonzalez-Vallina R, Contis JC, Black DD, et al. Improved results of living-related liver transplantation with routine application in a pediatric program. *Transplantation*. 1993;55:835-40.
 96. Spital A. More on parental living liver donation for children with fulminant hepatic failure: Addressing concerns about competing interests, coercion, consent and balancing acts. *Am J Transplant*. 2005;5:2619-22.
 97. Ringe B, Lubbe N, Kuse E, Frei U, Pichlmayr R. Management of emergencies before and after liver transplantation by early total hepatectomy. *Transplant Proc*. 1993;25(1 Pt 2):1090.
 98. So SK, Barteau JA, Perdrizet GA, Marsh JW. Successful retransplantation after a 48-hour anhepatic state. *Transplant Proc*. 1993;25:1962-3.
 99. Guirl MJ, Weinstein JS, Goldstein RM, Levy MF, Klintmalm GB. Two-stage total hepatectomy and liver transplantation for acute deterioration of chronic liver disease: A new bridge to transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:564-70.
 100. Kondrup J, Almdal T, Vilstrup H, Tygstrup N. High volume plasma exchange in fulminant hepatic failure. *Int J Artif Organs*. 1992;15:669-76.
 101. Davenport A, Will EJ, Davidson AM. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med*. 1993;21:328-38.
 102. Ringe B, Lubbe N, Kuse E, Frei U, Pichlmayr R. Total hepatectomy and liver transplantation as two-stage procedure. *Ann Surg*. 1993;218:3-9.
 103. Ferraz-Neto BH, Moraes-Junior JM, Hidalgo R, Zurstrassen MP, Lima IK, Novais HS, et al. Total hepatectomy and liver transplantation as a two-stage procedure for toxic liver: Case reports. *Transplant Proc*. 2008;40:814-6.