

3 - Nº 6

B., Gui-  
linto nelle  
Vol. 36,

ionnement  
neurs tra-  
1979.

obronchial  
ible bron-  
Atsumi K.  
soc. Laser

under neo-  
ts on 700  
ntion Bru-

TRABAJO ORIGINAL

CAUSAS DE MUERTE POSTERIOR AL TRASPLANTE HEPATICO EN NIÑOS TRATADOS CON CICLOSPORINA Y ESTEROIDES

Dres. F. Adrián Casavilla \* MAAC, Delawir Kahn \*\*, Carlos Esquivel \*\*\*, Leonard Makowka \*\*\*, Guillermo Cervio \*\*, Manuel Madrigal Torres \*\*, Eduardo Yunis \*\*\*\* y Thomas Starzl \*\*\*\*\*

DE LA DIVISIÓN DE TRASPLANTES, DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, "PRESBYTERIAN AND CHILDRENS' HOSPITALS", UNIVERSIDAD DE PITTSBURGH, PENSILVANIA, ESTADOS UNIDOS

RESUMEN

Se analiza una serie de 227 niños sometidos a trasplante ortotópico de hígado entre marzo de 1980 y febrero de 1986. Fallecieron durante el período en estudio 70 pacientes (31,7 %); 9 fueron excluidos del análisis (4 murieron dentro de las primeras 24 hs postoperatorias y 5 cuyo deceso ocurrió fuera de nuestra institución). La insuficiencia hepática por trombosis arterial, falla primaria del funcionamiento del hígado o rechazo inmunológico del mismo, motivó 25 muertes de los 61 restantes, 21 murieron por sepsis generalizada, mientras que 7 fallecieron por sangrado incontrolable y 8 fueron atribuidas a un variado grupo de causas. Los índices de mortalidad de los pacientes sometidos a 1, 2 y 3 trasplantes fueron del 20, 38 y 50 % respectivamente. El 85,2 % de las muertes se produjo durante el 1º semestre posterior al trasplante hepático inicial. La insuficiencia hepática fue la principal causa de muertes tempranas y las tardías se debieron en su mayoría a sepsis. El estudio de las causas de muerte posterior al trasplante hepático, revela que ciertos avances en determinadas áreas conducirían a mejores resultados.

SUMMARY

A series of 227 children that underwent orthotopic liver transplantation between March 1980 and February 1986 is analyzed. Seventy (31.7 %) patients died during the study period. Four patients who died within 24 hs of the initial liver transplant and 5 who died outside of our institution were excluded from the analysis. Liver failure, related to either thrombosis of the hepatic artery, primary non-function of the graft or immunologic rejection accounted for 25 deaths. In 21 patients death was related to overwhelming sepsis while 7 died from excessive bleeding. Eight of the deaths were due to a miscellaneous group of causes. The mortality rates in patients who underwent 1, 2 and 3 transplants were 20, 38 and 50 % respectively. The 85.2 % of the deaths occurred within 6 months after the initial liver transplant. Liver failure was the cause of the majority of the early deaths whereas the later deaths were more likely due to sepsis. This detailed analysis of the causes of death has revealed that advances in certain areas could lead to even better results.

Palabras clave: hígado - trasplante - tratamiento medicamentoso - causas de mortalidad

Rev. Argent. Cirug., 56: 249-254, 1989.

- \* Instructor de Cirugía.
- \*\* Cirujano visitante.
- \*\*\* Profesor Asistente de Cirugía.
- \*\*\*\* Jefe del Departamento de Patología, "Childrens' Hospital". Profesor de Patología.
- \*\*\*\*\* Jefe de la División. Profesor de Cirugía.

Recibido para su publicación el 6 de abril de 1989.

El primer trasplante ortotópico de hígado en el hombre fue realizado en la ciudad de Denver en marzo de 1963<sup>22</sup>; los resultados obtenidos en Denver y Cambridge hasta fines de la década del '70 fueron desalentadores, con sólo un 25% de supervivencia al año<sup>2-5-21</sup>.

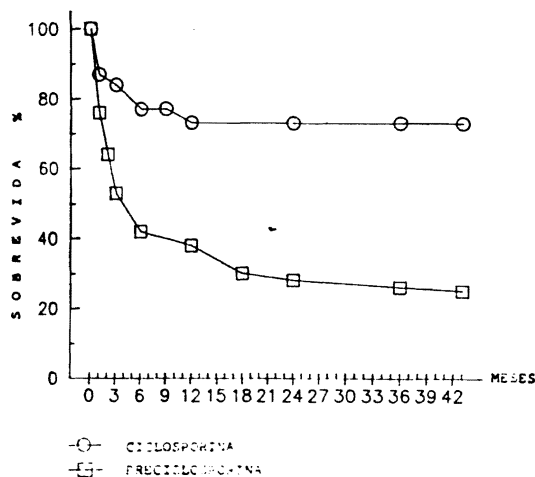


Gráfico 1. — Comparación de supervivencia entre pacientes sometidos a trasplante hepático y tratados mediante inmunosupresión convencional (cuadrados) y trasplantados durante la era de la ciclosporina (círculos).

Los motivos que favorecieron una marcada mejoría a partir de 1980, incluyeron una depurada técnica quirúrgica<sup>20</sup>, el uso de la bomba venosa durante la fase anhepática<sup>19</sup>, refinamientos en la reconstrucción biliar<sup>11</sup>, perfeccionamientos en el método de procuración y preservación hepática<sup>23</sup> y agresividad ante la eventual indicación de una reintervención quirúrgica o un retrasplante<sup>18</sup>. Sin embargo, la contribución más trascendente ha sido la

introducción de la ciclosporina como agente inmunosupresor en el año 1976<sup>1-3-4</sup>. La combinación de ciclosporina y esteroides en el tratamiento de pacientes (adultos y niños) hepatotrasplantados fue adoptada en marzo de 1980<sup>24</sup>, alcanzando una supervivencia al año superior al 70%<sup>12-21-27-28</sup> (gráfico 1).

Este trabajo representa un análisis retrospectivo de las causas de muerte del trasplante hepático en niños tratados con un régimen inmunosupresor de ciclosporina y esteroides.

#### MATERIAL Y MÉTODO

Nuestra serie incluye 227 niños, entre 7 meses y 18 años de edad, con una media de 6,7 años, sometidos a trasplante ortotópico de hígado entre el 1º de marzo de 1980 y el 28 de febrero de 1986. Nuestros métodos de selección de pacientes, técnica quirúrgica y protocolo de inmunosupresión, como así también el seguimiento postoperatorio han sido publicados<sup>20-21-27</sup>.

El 52,8% de las indicaciones de trasplante hepático corresponden a atresias e hipoplasias de las vías biliares, las que sumadas a los desórdenes congénitos del metabolismo (deficiencia de alfa 1 antitripsina, enfermedad de Wilson, tirosinemia, glucogenosis, hipercolesterolemia), representan un 73,9% de los pacientes<sup>12</sup>. El 26,1% restante incluye los pacientes portadores de cirrosis (postnecrótica, autoinmune, idiopática), colestasis familiar, insuficiencia hepática aguda, hepatitis neonatal y otras hepatopatías (cuadro 1). Todos los pacientes padecían una hepatopatía progresiva e irreversible, cuya evolución natural hubiese sido fatal debido a la insuficiencia hepática.

CUADRO 1

| Indicaciones                                | Casos      | Mortalidad * |              |
|---------------------------------------------|------------|--------------|--------------|
|                                             |            | Casos        | %            |
| Atresias e hipoplasias de las vías biliares | 120        | 32           | 26,6         |
| Desórdenes metabólicos congénitos           |            |              |              |
| Déficit de alfa-1 antitripsina              | 30         | 6            |              |
| Enfermedad de Wilson                        | 6          | 2            |              |
| Glucogenosis                                | 5          | 2            |              |
| Tirosinemia                                 | 5          | 1            |              |
| Otros                                       | 2          | 0            | 22,9         |
| Cirrosis                                    |            |              |              |
| Postnecrótica                               | 10         | 3            |              |
| Autoinmune, idiopática, otras               | 16         | 0            | 11,5         |
| Colestasis familiar intrahepática           | 10         | 3            | 30           |
| Insuficiencia hepática aguda                |            |              |              |
| Hepatitis fulminante                        | 3          | 3            |              |
| Inducida por drogas                         | 2          | 2            | 100          |
| Hepatitis neonatal                          | 7          | 0            | 0            |
| Otras **                                    | 11         | 6            | 54,5         |
| <b>Total</b>                                | <b>227</b> | <b>61</b>    | <b>26,87</b> |

\* Fueron excluidos 9 pacientes.

\*\* Fibrosis congénita, tumores, trauma, colangitis esclerosante, Budd-Chiari.

## RESULTADOS

Fallecieron 70 de los 227 pacientes trasplantados (30,8%); 9 fueron excluidos del análisis por disponer de datos insuficientes para precisar la causa de muerte (4 murieron dentro del período perioperatorio inicial inmediato y 5 fuera de Pittsburgh). Los 61 pacientes restantes (35 del sexo femenino) forman la base del análisis de las causas de muerte, las que se determinaron mediante la evolución clínica y los hallazgos de autopsia en 43 pacientes, y solamente el criterio clínico en los 18 restantes en quienes no se realizó el estudio autopsico correspondiente (cuadro 1).

*Causas de muerte*

Aunque muchos factores contribuyeron, sólo la principal causa fue la atribuida a cada paciente (cuadro 2).

*Insuficiencia hepática:* fue la principal causa de muerte en 25 pacientes (cuadro 2). Representó la

CUADRO 2

*Causas de muerte*

|                                                       | Casos     | %          |
|-------------------------------------------------------|-----------|------------|
| Insuficiencia hepática .....                          | 25        | 41         |
| Trombosis de arteria hepática ....                    | 11        |            |
| Falla primaria del funcionamiento hepático .....      | 9         |            |
| Rechazo severo .....                                  | 5         |            |
| Infección .....                                       | 21        | 34,4       |
| Bacteriana .....                                      | 8         |            |
| Viral .....                                           | 6         |            |
| Micótica .....                                        | 6         |            |
| Otras .....                                           | 1         |            |
| Hemorragias .....                                     | 7         | 11,5       |
| Intraoperatoria .....                                 | 4         |            |
| Ruptura de aneurisma micótico ....                    | 3         |            |
| Varias .....                                          | 8         | 13,1       |
| Enfermedad linfoproliferativa .....                   | 2         |            |
| Hepatoma recurrente .....                             | 1         |            |
| Infarto de intestino delgado .....                    | 1         |            |
| Insuficiencia cardíaca post-trasplante cardíaco ..... | 1         |            |
| Hiperkalemia .....                                    | 1         |            |
| Muerte cerebral postoperatoria .....                  | 2         |            |
| <b>Total .....</b>                                    | <b>61</b> | <b>100</b> |

etapa terminal en pacientes portadores de trombosis de la arteria hepática, falla primaria hepática o rechazo inmunológico. La trombosis de la arteria hepática fue responsable de 11 de las muertes; su diagnóstico fue determinado mediante ultrasonido Doppler, angiografía o ambos, con satisfactorio grado de precisión y confirmado en aquellos pacientes sometidos a autopsia. Uno de ellos desarrolló una hepatitis a clostridium y falleció durante la laparotomía exploradora. Otro caso de trombosis arterial presentó un absceso hepático por bilirragia y moderado rechazo; 2 con diagnóstico de trombosis arterial se complicaron, con hemorragia masiva de várices esofágicas en 1 y sepsis generalizada en otro. La oclusión arterial fue atribuida en 2 pacientes a una complicación técnica por torsión y vasoespasma arterial.

Nueve pacientes murieron antes del mes postoperatorio, por insuficiencia hepática, resultante de una falla primaria en el funcionamiento del órgano injertado, ésta se refiere a aquellos hígados trasplantados que no funcionaron a pesar de la permeabilidad de todos los vasos y la falta de evidencia histológica de rechazo; 6 fueron retrasplantados, 5 de ellos fallecieron por daño cerebral irreversible dentro de las 72 hs post-retrasplante y 1 falleció por paro cardíaco durante el retrasplante. Los 3 restantes murieron en la espera de un órgano disponible.

El rechazo severo determinó 5 muertes, todos los pacientes padecieron múltiples complicaciones infecciosas (hepatitis a citomegalovirus, neumonía a citomegalovirus, peritonitis a cándida, sepsis a *Escherichia coli*). El criterio histológico utilizado para su diagnóstico ha sido ya documentado<sup>7-9</sup>. Señalaremos que el rechazo agudo se caracterizó por un infiltrado inflamatorio mixto, predominantemente portal, con o sin disrupción de la lámina limitante, asociado a una injuria de los conductos biliares y ocasionalmente endotelitis de las venas. El rechazo crónico consistió ya sea en un daño característico de las arterias de mediano calibre con células espumosas subendoteliales e hiperplasia fibrosa de la íntima, o puentes fibrosos periportales asociados a la desaparición de los conductos biliares interlobulares y colestasis canalicular centrilobular.

*Infección:* fue reconocida como causa de muerte cuando representaba el diagnóstico de autopsia más significativo o, en caso de ser documentada como el factor de deterioro clínico más importante, cuando se identificaba el agente etiológico previo al deceso. La sepsis grave fue responsable de 21

muerter, en su mayoría debida a la asociación de agentes etiológicos (bacterias mixtas, virus y hongos).

En 8 pacientes el principal componente fue bacteriano; 4 relacionados a perforaciones intestinales y filtraciones anastomóticas, 2 septicemias a estafilococos, una de las cuales presentó un foco de endocarditis, y 2 con abscesos hepáticos y arteria hepática permeable confirmada por angiografía.

Las infecciones micóticas determinaron 6 muertes, 3 por candidiasis y 2 por aspergilosis generalizadas; el 6º paciente presentó una sepsis mixta a aspergillus y cándida asociadas a una hepatitis a citomegalovirus.

La infección viral como factor predominante fue responsable de 6 muertes tardías: 4 citomegalovirus diseminadas, 1 hepatitis fulminante por adenovirus y 1 caso de varicela padecida 12 meses posterior al trasplante hepático. La incidencia de adenovirus en niños trasplantados fue de 8,4%<sup>14</sup>. Un marcado número de muertes estuvieron asociadas a infecciones virales localizadas en sus formas de hepatitis y neumonía. Un paciente que cursaba un cuadro clínico-humoral de rechazo crónico falleció 9 meses posterior al trasplante por una infección a pneumocistis carinii.

**Hemorragia:** 7 pacientes murieron, 3 por la ruptura de un aneurisma micótico ubicado a nivel del injerto arterial; 2 con sepsis intraabdominal y otro portador de un absceso que comprimía la vena porta, fallecieron por sangrado incontrolable durante la laparotomía exploradora. El paciente restante murió por hemorragia durante su retrasplante.

**Varias causas:** este grupo incluyó 2 síndromes linfoproliferativos relacionados al virus Epstein-Barr, 1 infarto intestinal debido a una hernia interna, 1 hepatoma recurrente, insuficiencia cardíaca en 1 paciente que recibió trasplante hepático y cardíaco combinados, y 1 hiperkalemia posterior a una funduplicatura de Nissen. Dos pacientes presentaron evidencias de muerte cerebral en el período postoperatorio, 1 de los cuales padecía una anomalía congénita de la vena cava superior.

#### *Causas de muerte e intervalo entre trasplante hepático y fallecimiento*

Fallecieron dentro del 1º mes posterior al trasplante hepático inicial 27 pacientes (44,2%) y den-

tro de los primeros 6 meses 52 (85,2%). Sólo 3 pacientes (4,9%) murieron después del año (gráfico 2). La insuficiencia hepática determinó 18 de las 27 muertes ocurridas en el 1º mes post-trasplante (66,6%); sólo 3 superaron el 1º trimestre. Todos los pacientes que padecieron una falla primaria en el funcionamiento del órgano injertado, murieron durante el 1º mes postoperatorio.

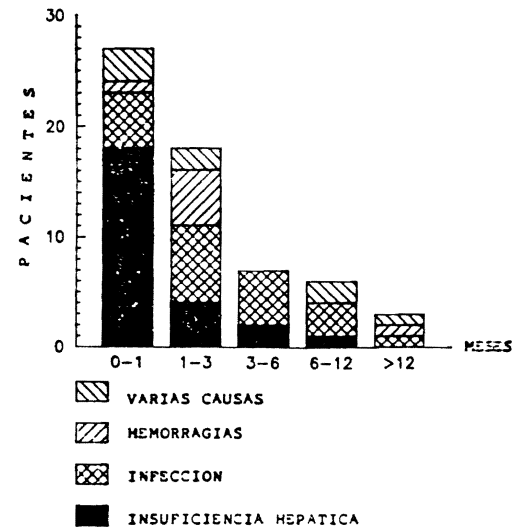


Gráfico 2. — Relación de las causas de muerte con el lapso entre el trasplante hepático inicial y el fallecimiento.

La sepsis fue la principal responsable de las muertes tardías. El lapso entre el trasplante y el fallecimiento en aquellos pacientes que desarrollaron infecciones virales diseminadas superó el mes postoperatorio, como así también 6 de los 7 decesos por sangrado.

**Retrasplantes y muertes:** sobre 150 pacientes sometidos a un sólo trasplante hepático, 30 fallecieron (20%), mientras que en el mismo período 63 pacientes fueron trasplantados 2 veces y 14 requirieron 3 trasplantes, presentando una mortalidad del 38 y 50% respectivamente.

**Muertes en pacientes menores de 1 año de edad:** en los sometidos a trasplante hepático no presentó diferencias estadísticamente significativas con aquella población de niños mayores de 1 año; sin embargo, la morbilidad se incrementó considerablemente<sup>10</sup>.

ólo 3 pa-  
ño (grá-  
nó 18 de  
post-tras-  
trimestre.  
falla pri-  
injertado,  
o.

MESES

con el lapso  
de crecimiento.

ble de las  
plante y el  
desarrolla-  
peró el mes  
los 7 dece-

pacientes so-  
30 fallecie-  
período 63  
y 14 requi-  
ortalidad del

1 año de  
hepático no  
significativas  
es de 1 año;  
entó conside-

## DISCUSIÓN

Los resultados del trasplante hepático han mejorado en los últimos años, con una sobrevida al año superior al 70%. Sin embargo ciertos avances en determinadas áreas conducirían a mejores resultados.

Las principales causas de muerte en los 61 pacientes disponibles para su análisis incluyeron: insuficiencia hepática (debida a trombosis de la arteria hepática, falla primaria en el funcionamiento del órgano injertado y rechazo inmunológico severo), sepsis generalizada, hemorragias incoercibles y variadas etiologías.

La trombosis de la arteria hepática, cuya etiopatogenia es desconocida, posee diversas formas clínicas de presentación y suele remedar otros cuadros clínicos. Los pacientes padecen fiebre, elevación de sus transaminasas, necrosis hepática o de los conductos biliares con la consiguiente bilirragia y eventual bacteriemia. Se complica con infecciones o hemorragias y conduce al requerimiento de un retrasplante o a la muerte; no obstante, ciertos pacientes pueden sobrevivir por períodos prolongados. Su incidencia posterior al trasplante varía entre 3,7 y 10,7%<sup>15</sup> y la mortalidad en niños aún retrasplantados es de 37,5%<sup>26</sup>. Problemas técnico-quirúrgicos, fenómenos inmunológicos y excesiva corrección de la coagulación juegan un papel importante en el desarrollo de la trombosis de la arteria hepática; estudios más profundos sobre su etiología y patogenia reducirían la incidencia de esta importante y devastadora complicación.

Los factores conocidos causantes de una falla primaria hepática incluyen: inestabilidad del paciente donante, inadecuada preservación del órgano y tiempos de isquemia prolongados; sin embargo, el porcentaje con que estos factores contribuyen permanece aún incierto y su predicción es imposible<sup>16</sup>. Los pacientes cursan con elevación progresiva de bilirrubina y transaminasas, severa coagulopatía, hipoglucemia, insuficiencia renal y encefalopatía. El tratamiento de elección consiste en un retrasplante urgente y aún así, la mortalidad es elevada.

El perfeccionamiento en la selección y el manejo de los pacientes donantes, como así también en el método de obtención y preservación hepática, reduciría el índice de fallas primarias en el funcionamiento del hígado. Nuevas soluciones preservadoras se encuentran bajo estudio en la actualidad<sup>13</sup>.

El rechazo severo, refractario al tratamiento y que conduce al paciente a la insuficiencia hepática y a la muerte, no es habitual; sin embargo, agentes inmunosupresores más selectivos y menos tóxicos prevendrían o tratarían los episodios de rechazo sin comprometer al receptor, disminuyendo de esta manera los efectos adversos y las complicaciones asociadas a una excesiva inmunosupresión<sup>25</sup>.

Las infecciones oportunistas son complicaciones temibles en la evolución de pacientes inmunosuprimidos y muchas veces representan el resultado de un exceso en el tratamiento inmunosupresor. Las infecciones bacterianas se presentan habitualmente durante el 1º mes posterior al trasplante y lo hacen en forma de abscesos intraperitoneales, intrahepáticos o neumonías.

Las infecciones micóticas se asocian a un alto grado de morbimortalidad<sup>8</sup>. Los factores de riesgo que predisponen su desarrollo son: gran pérdida de sangre perioperatoria, cirugía del tracto gastrointestinal, prolongada internación en la sala de cuidados intensivos, altas dosis de esteroides, e intensa y continua antibioticoterapia.

Las hepatitis a adenovirus o citomegalovirus en presencia de un episodio de rechazo previamente establecido representan una combinación alarmante, ya que ambos tratamientos son relativamente opuestos. La introducción de nuevos agentes antivirales como el Ganciclovir (DHPC), permitirían un tratamiento más específico.

El retrasplante es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes portadores de trombosis de la arteria hepática o mal funcionamiento primario del injerto. Opuestamente a lo observado en la población adulta<sup>6-18</sup>, el retrasplante se vio asociado a un incremento de la mortalidad. Este contraste en los resultados se atribuyó a que el niño tolera menos las complicaciones, el tiempo de espera de un nuevo hígado es mayor y su estado clínico al momento del retrasplante suele ser crítico.

Muchos niños que requieren un retrasplante urgente suelen deteriorarse durante la espera de un donante pediátrico; la carencia de suficientes donantes pediátricos continúa siendo un elemento en contra para mejorar los resultados de sobrevida. El uso de hígados de donantes adultos parcialmente reducidos por resección haría posible el retrasplante en estos niños en más óptimas condiciones con el consiguiente mejor resultado<sup>17</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Borel J. F., Feurer C., Gubler H. U. et al.: *Biological effects of cyclosporin a new antilymphocytic agent*. Agents and Actions, 6: 468, 1976.
2. Calne R. Y., McMaster P., Portman B. et al.: *Observations on preservation, bile drainage and rejection in 64 human orthotopic liver allografts*. Ann. Surg., 186: 282, 1977.
3. Calne R. Y., Rolles K., Thiru S. et al.: *Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers*. Lancet, 2: 1033, 1979.
4. Calne R. Y., White D. J., Thiru S. et al.: *Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors*. Lancet, 2: 1323, 1978.
5. Calne R. Y. and Williams R.: *Liver transplantation in man - I observations on technique and organization in five cases*. Br. Med. J., 4: 535, 1968.
6. Cuevas-Mons V., Martínez A. J., Dekker A. et al.: *Adult liver transplantation: an analysis of the early causes of death in 40 consecutive cases*. Hepatology, 6: 495, 1986.
7. Demetris A. J., Lasky S., Van Thiel D. H. et al.: *Pathology of hepatic transplantation: A review of 62 adult allograft recipients immunosuppressed with Cyclosporine/steroid regimen*. Am. J. Pathol., 118: 151, 1985.
8. Drummer J. S., Hardy A., Poorsattas A. et al.: *Infections in kidney heart, and liver transplant recipients on cyclosporine*. Transplantation, 36: 259, 1983.
9. Eggiak H. F., Hofstee N., Gips C. H. et al.: *Histopathology of serial liver biopsies from liver transplant recipients*. Am. J. Pathol., 114: 18, 1984.
10. Esquivel C. O., Koneru B., Karrer F. et al.: *Liver transplantation before 1 year of age*. J. Pediatrics, 110: 545, 1987.
11. Iwatsuki S., Shaw B. W., Starzl T. E. et al.: *Biliary tract complications in liver transplantation under cyclosporine-steroid therapy*. Transplant. Proc., 15: 1288, 1983.
12. Iwatsuki S., Starzl T. E., Todo S. et al.: *Experience in 1.000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: a survival report*. Transplant. Proc., 20 (1): 498, 1988.
13. Jamieson N. V., Sundberg R., Lidell S. et al.: *Successful 24 hour liver preservation: a preliminary report*. Transplant. Proc., 20 (1): 945, 1988.
14. Koneru B., Jaffe R., Esquivel C. O. et al.: *Adenoviral infections in pediatric liver transplant recipients*. JAMA, 258: 489, 1987.
15. Lerut J. P., Gordon R. D., Iwatsuki S. et al.: *Human orthotopic liver transplantation: surgical aspects in 393 consecutive grafts*. Transplant. Proc. 20 (1): 603, 1988.
16. Makowka L., Gordon R. D., Todo S. et al.: *Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation*. Transplant. Proc., 19: 2378, 1987.
17. Salizzoni M., Yandza T., Kestens P. J. et al.: *Indication, technique and results of liver graft volume reduction before orthotopic liver transplantation in children*. Transplant. Proc., 1988 (in press).
18. Shaw B., W., Gordon R. D., Iwatsuki S. et al.: *Hepatic retransplantation*. Transplant Proc., 17: 264, 1985.
19. Shaw B. W., Martin D. J., Márquez J. M. et al.: *Venous bypass in clinical liver transplantation*. Ann. Surgery, 200: 524, 1984.
20. Starzl T. E., Iwatsuki S., Esquivel C. O. et al.: *Refinements in the surgical technique of liver transplantation*. Seminars Liver Disease, 5: 349, 1985.
21. Starzl T. E., Iwatsuki S., Van Thiel D. H. et al.: *Evolution of liver transplantation*. Hepatology, 2: 614, 1982.
22. Starzl T. E., Marchioro T. L., Van Kadula K. N. et al.: *Homotransplantation of the liver in humans*. Surg. Gyn. & Obst., 117: 659, 1963.
23. Starzl T. E., Miller C., Broznick B. et al.: *An improved technique for multiple organ harvesting*. Surg. Gyn. & Obst., 165: 343, 1987.
24. Starzl T. E., Weil R., Iwatsuki S. et al.: *The use of cyclosporin A and prednisone in cadaver kidney transplantation*. Surg., Gyn. & Obst., 151: 17, 1980.
25. Starzl T. E., Makowka L., Todo S. et al.: *FK 506 a potential breakthrough in immunosuppression*. Symposium. Transplant. Proc., 19 (6): 3, 1987.
26. Tzakis A. G., Gordon R. D., Shaw B. W. et al.: *Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era*. Transplantation, 40: 667, 1985.
27. Van Thiel D. H., Schade R. R., Cavalier J. S. et al.: *Medical aspects of liver transplantation*. Hepatology, 4: 795, 1984.
28. Zitelli B. J., Malatack J. J., Urbach A. H. et al.: *Pediatric hepatology: a 3 year experience with pediatric liver transplantation with cyclosporine and steroids*. In: *Anesthesia and liver transplantation*. Univ. Pittsburgh, September, 1984.