

Revisión de conjunto

Complicaciones biliares tras el trasplante hepático

Laura Lladó^{a,*}, Joan Fabregat^a, Emilio Ramos^a, Carme Baliellas^b, Jaume Torras^a
y Antoni Rafecas^a

^a Departamento de Cirugía, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

^b Departamento de Hepatología, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de julio de 2011

Aceptado el 3 de octubre de 2011

On-line el 5 de diciembre de 2011

Palabras clave:

Trasplante hepático

Vía biliar

Endoscopia

Colangio-resonancia

RESUMEN

Las complicaciones biliares postrasplante hepático han sido desde los inicios de su historia tema de gran interés por su elevada incidencia, y su influencia en la morbi mortalidad. La fístula biliar es actualmente infrecuente, y su manejo sencillo. La estenosis anastomótica mantiene una incidencia del 10-15%. Si bien se considera que el tratamiento de elección actual es mediante CPRE, el tratamiento quirúrgico (hepaticoyunostomía) sigue teniendo un papel relevante. Las estenosis no-anastomóticas tienen una incidencia del 5-10%, se relacionan con factores isquémicos o inmunológicos y su tratamiento habitualmente es el retrasplante. La coledocolitiasis tiene una incidencia del 5-10%, siendo el tratamiento de elección la CPRE. Sin embargo, el tratamiento de las complicaciones biliares, deberá ser individualizado. Debemos tener en cuenta el momento del diagnóstico, la función hepática, el estado general del paciente, y la disponibilidad y experiencia del equipo en las diferentes opciones terapéuticas.

© 2011 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Biliary complications after liver transplant

ABSTRACT

There have been biliary complications since the beginning of liver transplants, and is a topic of great interest due to its high incidence, as well as their influence on morbidity and mortality. The biliary fistula is currently uncommon and its management is straightforward. Anastomotic stenosis continues to have an incidence of 10-15%. Although the current treatment of choice is endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), surgical treatment (hepatico-jejunostomy) continues to have an important role. Non-anastomotic stenosis has an incidence of 5-10%, and is associated with ischaemic or immunological factors, and usually involves a re-transplant. Choledocholithiasis has an incidence of 5-10%, with the treatment of choice being ERCP. However the treatment of biliary complications should be individualised. We must take into account, liver function, the general health status of the patient, and the availability and experience of the team in the different therapeutic options.

© 2011 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Liver transplant

Bile duct

Endoscopy

Cholangio-resonance

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 31513llg@comb.cat (L. Lladó).

0009-739X/\$ - see front matter © 2011 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.ciresp.2011.10.007

Desde sus inicios en los años 60 el trasplante hepático (TH) ha pasado de ser un procedimiento experimental a un procedimiento estándar para el tratamiento de pacientes con enfermedad hepática terminal. El desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores, las mejoras en el manejo perioperatorio y la estandarización del procedimiento quirúrgico han permitido alcanzar los resultados actuales de calidad en el trasplante, con una mortalidad postoperatoria inferior al 10% y supervivencias a 5 años superiores al 75%¹. Desde el punto de vista técnico, de las cuatro anastomosis que se realizan durante el implante del injerto: arteria hepática, vena porta, vena cava/suprahepáticas y vía biliar, esta última ha sido considerada desde los inicios «el talón de Aquiles» del trasplante². A pesar de la estandarización de la técnica, la mejoría en los métodos de preservación y la mejoría global de los resultados del trasplante, la incidencia de complicaciones biliares sigue siendo un problema relevante dada su elevada incidencia y su influencia en la morbimortalidad³⁻⁶. Por otra parte su manejo sigue siendo objeto de controversia en la literatura.

La incidencia global de complicaciones biliares varía del 10 al 30% según las series³⁻⁶. La incidencia global en nuestra experiencia tras 1.000 TH es del 23%⁷. Las complicaciones biliares tras el trasplante se pueden clasificar en 5 grandes grupos: 1) fístula biliar, 2) estenosis anastomótica (EA), 3) estenosis no anastomótica (ENA), 4) coledocolitiasis, 5) otras complicaciones. En esta revisión comentaremos cada una de ellas de forma independiente, dado que tienen diferente incidencia, factores de riesgo, diagnóstico, manejo y evolución. Nos centraremos en los puntos de mayor interés, o controversia, como es el manejo terapéutico. Por otra parte, en general nos referiremos a las complicaciones biliares postrasplante de donante cadáver. Otras opciones técnicas, como pueden ser el donante vivo, o la técnica de *split* podrían tener otras consideraciones, que por motivos de extensión, no comentaremos en esta revisión.

Antes de describir cada una de los tipos de CB revisaremos algunos aspectos generales.

Aspectos técnicos

La técnica de reconstrucción biliar ha variado desde los inicios del TH, siendo fruto de diversas modificaciones. Ello muestra una vez más la preocupación que ha existido siempre en los grupos de trasplante en disminuir la incidencia y gravedad de las CB. Ya desde los años 80, la hepático-hepaticostomía termino-terminal (H-H T-T) se ha estandarizado como la técnica más habitual⁸. Asimismo la reconstrucción con hepaticoyeyunostomía se considera de elección en los casos de desproporción de la vía biliar del donante y el receptor, trasplante por colangitis esclerosante, atresia de vía biliar, colangiocarcinoma de vía biliar y en algunos casos, de retrasplante. Otras opciones técnicas como la utilización de la vesícula en la reconstrucción biliar están abandonadas. La hepático-hepaticostomía latero-lateral propuesta por el grupo de Neuhaus et al.⁹ no ha mostrado beneficios significativos en otras experiencias¹⁰. Finalmente, una vez aceptada la H-H T-T como la técnica estándar, quedaba por validar la utilidad real del uso del tubo de Kehr, preconizado en los inicios de la

técnica¹¹. Estudios aleatorizados han demostrado que el uso sistemático del tubo de Kehr no está justificado^{12,13}. Igualmente diversos metaanálisis concluyen que no hay evidencia a favor del uso de tubo de Kehr¹⁴⁻¹⁶. Si bien su uso puede disminuir la incidencia de estenosis, las complicaciones globales no mejoran de forma global.

Vallera et al.¹⁷ publicaron una interesante revisión en los años 90, cuyas conclusiones son aún válidas. Así en primer lugar querríamos destacar desde el punto de vista técnico que para la realización de la anastomosis es importante evitar una disección excesiva de los ductos e intentar obtener una vía biliar del donante corta para asegurar la correcta vascularización. Se recomienda realizar la sutura mediante material reabsorbible, monofilamento de 5/0 o 6/0. Asimismo se acepta que la distancia entre los puntos debe ser de 2 mm. No se han demostrado diferencias en la incidencia de CB, entre la realización de sutura continua o puntos sueltos¹⁸. Su indicación dependerá del diámetro de la vía biliar, aconsejándose la sutura con puntos sueltos en caso de diámetros pequeños.

Factores de riesgo generales

Si bien la etiopatogenia de los diferentes tipos de complicación biliar muestra sus peculiaridades, en general los factores de riesgo de las CB pos-TH se pueden agrupar en tres grupos fundamentales^{19,20}: 1) técnicos/vascularización, 2) inmunológicos, 3) daño postreperusión.

Tal como hemos comentado en el apartado anterior, desde el punto de vista técnico el aspecto fundamental es conservar una correcta vascularización. Respecto a la vascularización nos referiremos tanto a nivel local, en evitar una disección excesiva al realizar la anastomosis, como también la correcta preservación de la vascularización arterial a través de la arteria hepática. Cualquier factor que afecte a la correcta irrigación arterial puede influir en el desarrollo de CB. Así la trombosis arterial es uno de los principales factores de riesgo de CB pos-TH. Asimismo la alteración del flujo arterial, por factores como fenómenos de robo o estenosis de tronco celíaco, pueden influir en el desarrollo de CB.

En la literatura se han descrito diversos factores de riesgo de CB pos-TH con un probable papel inmunológico como son la infección CMV, el *mismatch* grupo ABO, el *mismatch* Rh²¹, la indicación de TH por colangitis esclerosante o incluso la recidiva VHC.

Finalmente las alteraciones de la microcirculación ocasionadas por los fenómenos de isquemia-reperusión parecen tener un papel fundamental en el desarrollo de CB pos-TH^{20,22}. En este sentido diversos estudios han mostrado el tiempo de isquemia, especialmente en donantes añosos, como un factor de riesgo independiente^{23,24}. Se consideraba que el daño era principalmente por la alteración en la microcirculación. En este sentido algún grupo propone maniobras como la perfusión arterial en banco²⁵. Sin embargo en estudios recientes otros factores como la alteración en la composición de las sales biliares parecen tener gran relevancia²⁶⁻²⁸.

Una vez descritos estos aspectos generales, revisaremos el diagnóstico y manejo de cada una de las CB pos-TH de forma independiente.

Fístula biliar

La fístula biliar tras el TH se consideraba clásicamente una de las complicaciones más frecuentes, con una incidencia del 10-19%. Su incidencia ha disminuido de forma significativa en los últimos años.

El diagnóstico suele ser durante el postrasplante inmediato, siendo infrecuente el desarrollo de fístula tardía. Si el paciente es aún portador de un drenaje el diagnóstico se evidencia por salida de bilis por el drenaje. Si el paciente ya no es portador de drenaje o la fístula no está correctamente drenada puede presentar síntomas en forma de fiebre, dolor abdominal o incluso alteración de pruebas hepáticas. En caso de que el paciente sea portador de Kehr, la colangiografía transkehr permitirá confirmar el diagnóstico.

Para completar el estudio diagnóstico se realiza una ecografía abdominal y/o TAC que evalúa la posibilidad de biloma y permite en caso necesario la colocación de un drenaje percutáneo. Asimismo es fundamental para confirmar la correcta vascularización del injerto.

La fuga biliar se origina en la mayor parte de casos a nivel de la anastomosis biliar, a nivel de la inserción del tubo de Kehr, o a nivel del remanente cístico. Es mucho más infrecuente la necrosis masiva de la vía biliar, o la fuga a nivel de la zona de biopsia. En los casos de injertos parciales la superficie de transección es otro posible foco de fuga.

El tratamiento de la fuga biliar suele consistir simplemente en su correcto drenaje. En pacientes portadores de Kehr, la apertura del mismo puede resolver el problema. En casos de fuga persistente puede ser útil la realización de CPRE para papilotomía y/o colocación de *stent*²⁹. En caso de imposibilidad de correcto drenaje y por tanto desarrollo de biloma será necesaria cirugía para drenaje de la fuga biliar y evitar complicaciones sépticas. La necesidad de reconstrucción de la anastomosis biliar por fuga y/o dehiscencia completa es infrecuente. En estos casos será recomendable la reconversión a hepaticoyeyunostomía, una vez resuelto el problema séptico.

Así pues actualmente la fístula biliar tiene una baja incidencia, y poca influencia en la morbimortalidad postrasplante inmediato. Sin embargo, sí que hay que tener en cuenta su influencia en el desarrollo posterior de estenosis de la vía biliar.

Estenosis anastomótica

A pesar de la estandarización de la técnica quirúrgica, y las mejoras en la preselección y selección de donantes, la incidencia de EA postrasplante se ha mantenido muy estable a lo largo de los últimos años siendo de aproximadamente el 10-15% en la mayor parte de centros, en el caso de trasplante con donante cadavérico^{7,30,31}.

Las EA se clasifican según el momento de aparición en precoces (hasta 6 meses pos-TH) o tardías (> 6 meses pos-TH)³¹.

El primer signo de sospecha de EA suele ser la alteración analítica en los controles habituales, especialmente colostasis. En este sentido la elevación de fosfatasa alcalina es la determinación más sensible, mientras que la elevación de bilirrubina es más específica^{32,33}. La primera prueba

diagnóstica a realizar es la ecografía, que puede objetivar dilatación de vía biliar y por otra parte permite evaluar la permeabilidad vascular. Sin embargo hay que considerar que la ecografía tiene baja sensibilidad (40-60%)^{34,35} en el diagnóstico de CB, dado que la vía biliar del injerto hepático no se dilata de igual forma que un hígado no trasplantado³⁵. La prueba diagnóstica con mayor sensibilidad y especificidad es la colangiorresonancia magnética (CRM)³⁵⁻³⁷, con la ventaja respecto la CPRE de que no es invasiva. En nuestra opinión la CRM es el *gold standard* en el diagnóstico de las CB³⁶.

Cualquier EA clínicamente relevante, es decir con alteración analítica, debe ser tratada. Las opciones terapéuticas incluyen el tratamiento endoscópico (CPRE), el tratamiento radiológico percutáneo (CTPH), y el tratamiento quirúrgico (hepaticoyeyunotomía). Cada una de ellas tiene diferentes ventajas e inconvenientes.

El tratamiento endoscópico es considerado actualmente el tratamiento de elección en la mayor parte de centros^{4,38-42}. Si bien inicialmente su eficacia era reducida (0-40%) por lo que era utilizada de elección en escasos centros⁴¹, en la actualidad su eficacia es del 60-75%. Aunque no está estandarizado, el manejo habitual más resolutivo consiste en la realización de varios procedimientos con dilatación, y colocación de *stents* que se retiran tras 3-6 meses⁴²⁻⁴⁴. Ello requiere una media de 3-4 sesiones, con una morbilidad del 30%. La recidiva se describe en el 20-30% de los casos. Así pues es un procedimiento complejo, no exento de morbilidad. Las estenosis tardías (> 6 meses) son las que responden peor, requieren más procedimientos y presentan más recidivas.

El tratamiento percutáneo mediante CTPH obtiene resultados similares, con un porcentaje de éxito del 60-70%, y morbilidad similar⁴⁵. Así pues, la elección de uno u otro acceso depende fundamentalmente de la disponibilidad y experiencia de cada centro.

Finalmente el tratamiento quirúrgico más aceptado consiste en la realización de una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux. No hay estudios aleatorizados que comparen sus resultados con los procedimientos radiológicos o percutáneos. Solo el trabajo de Kuo et al.⁴⁶, comparó los diferentes procedimientos demostrando que el tratamiento quirúrgico tiene mejores resultados a largo plazo. Posteriormente, Davidson et al.⁴⁷ publicaron la única serie referente a la HY postrasplante, mostrando una morbilidad del 26%, y una mortalidad del 6%.

Así pues, el manejo de la EA postrasplante es complejo, y no exento de morbilidad. De forma global, se acepta el manejo endoscópico como de primera elección, si bien no hay que descartar el tratamiento percutáneo según la disponibilidad y experiencia del centro. Sin embargo, en nuestra experiencia⁷ nosotros añadiríamos que en caso de estenosis tardías, y/o especialmente estenosis asociadas a molde biliar supraestenótico (fig. 1), el tratamiento de primera elección es la cirugía (si no hay otra contraindicación quirúrgica). La fig. 2 muestra el algoritmo terapéutico de nuestro centro en el manejo de la EA.

Estenosis no-anastomóticas

Englobamos en este apartado todas aquellas estenosis no localizadas a nivel de la anastomosis, que son también

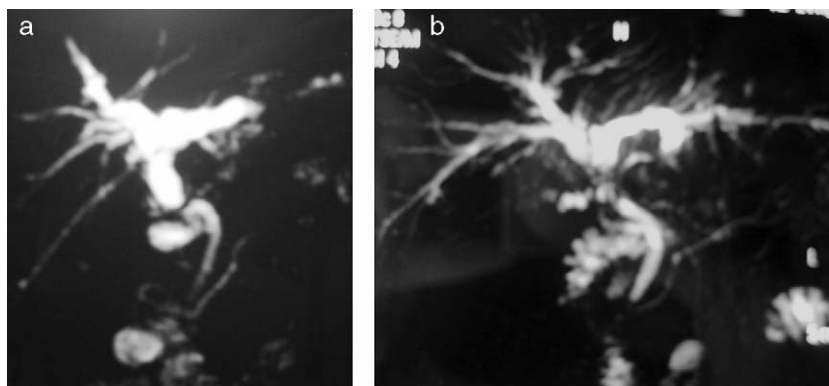


Figura 1 – Imagen de colangiorrsonancia magnética: a) Estenosis anastomótica corta sin barro biliar. b) Estenosis anastomótica con molde biliar supraanastomótico.

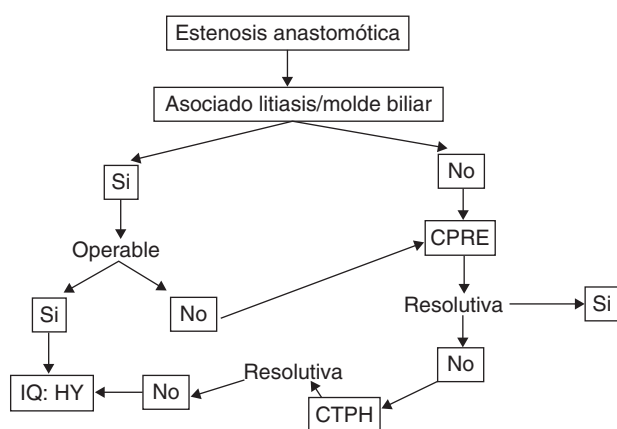


Figura 2 – Algoritmo terapéutico de manejo de las estenosis anastomóticas en el Hospital Universitario de Bellvitge.

denominadas en la literatura estenosis de tipo isquémico (*ischemic-type strictures*) estenosis intrahepáticas, o clásicamente colangitis isquémica postrasplante^{50,51}. Su incidencia es del 5-15% según las series^{3,4,7,48-51}.

Si bien inicialmente se consideraba que se debían a la trombosis de la arteria hepática, solo el 40-50% de las ENA se asocian a dicha trombosis.

Algunos autores establecen una clasificación detallada según diferentes zonas de la vía biliar⁴⁹, pero desde el punto de vista práctico la clasificación en «hiliar» o difusa^{36,50} (fig. 3) es a nuestro modo de ver la más útil, y por otra parte refleja la diferente fisiopatología de estos dos tipos de estenosis.

Por otra parte el momento de presentación también parece relacionarse con la etiopatogenia, y con el pronóstico. Así las ENA de inicio precoz, considerándose como tales las que se presentan antes de un año postrasplante, parecen estar más relacionadas con factores isquémicos⁵⁰. Estos factores isquémicos pueden ser trombosis de la arteria hepática, o daño isquémico durante la preservación. Dentro de los factores de tipo isquémico cabe destacar el tiempo de isquemia, el tipo de solución de preservación (siendo preferible las de baja viscosidad) y el donante a corazón parado. Característicamente, las ENA de inicio precoz suelen ser del tipo «hiliar».

Las ENA tardías, es decir, las que se presentan más allá del primer año postrasplante, se relacionan más con factores inmunológicos como pueden ser componentes de autoinmunidad previos (trasplante por hepatitis autoinmune o colangitis esclerosante primaria, infección por citomegalovirus, rechazo...) ^{51,52}. Característicamente las ENA tardías suelen afectar de forma más difusa la vía biliar intrahepática, con el aspecto radiológico característico de estenosis y dilataciones intrahepáticas difusas.

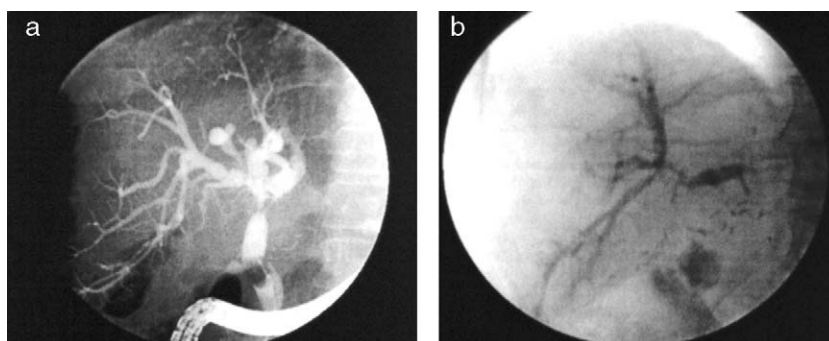


Figura 3 – Imagen de colangiorrsonancia magnética: a) Estenosis no anastomótica tipo hiliar. b) Estenosis anastomótica tipo difuso.

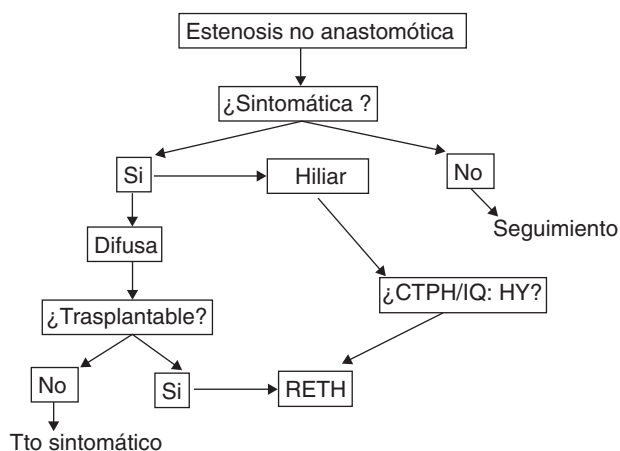


Figura 4 – Algoritmo terapéutico de manejo de las estenosis no anastomóticas en el Hospital Universitario de Bellvitge.

El diagnóstico, al igual que en las EA, suele ser determinado por alteraciones analíticas en forma de colostasis. Durante la evolución, pueden presentarse colangitis de repetición, y finalmente la evolución puede ser a cirrosis biliar secundaria.

Una vez más la ecografía puede no ser diagnóstica, siendo la CRM la prueba diagnóstica de elección. Asimismo cabe destacar que algunos pacientes están inicialmente asintomáticos, sin repercusión analítica, siendo diagnosticados tras la realización de CRM rutinarias. Este aspecto es de gran relevancia, pues ha sido descrito que hasta un 25-30% de los pacientes con diagnóstico radiológico de ENA no presentarán progresión radiológica ni clínica^{51,52}. Parece que en general la forma hiliar, sin afectación de ramas intrahepáticas periféricas, podría tener mejor pronóstico.

De forma general aquellos pacientes con diagnóstico radiológico de ENA, pero asintomáticos, pueden ser seguidos sin tratamiento. Es usual en la mayor parte de centros el tratamiento con ácido ursodeoxicólico, si bien no ha sido demostrada su eficacia en estudios controlados.

En caso de presentar ya alteración analítica, las opciones terapéuticas incluyen el tratamiento endoscópico, radiológico, quirúrgico (hepaticoyeyunostomía) o el trasplante. Las opciones radiológicas o endoscópicas, solo tendrán papel en caso de estenosis focales, que son infrecuentes. Los casos de ENA de tipo hiliar pueden ser manejados mediante tratamiento endoscópico o radiológico, según la experiencia del centro, o mediante hepaticoyeyunostomía especialmente si ya se asocia a molde biliar.

Sin embargo, una gran parte de ENA son de tipo difuso. Si bien muchos grupos proponen el manejo radiológico/endoscópico inicial, en nuestra opinión es preferible el trasplante de forma preferente, si es posible. La manipulación previa solo contribuye a incrementar las complicaciones sépticas, sin alterar la necesidad de trasplante.

La fig. 4 muestra el algoritmo terapéutico de nuestro centro en el manejo de la ENA.

Las ENA son la complicación biliar más temida, dada la dificultad en prevenirla, el difícil manejo y el mal pronóstico. Así, si bien otro tipo de complicaciones biliares no parece influir en la supervivencia del paciente, ni del injerto, las ENA se

asocian a una necesidad de retrasplante del 60-70%, y a pesar de ello, con una mortalidad próxima al 50%.

Coledocolitiasis y otras complicaciones

Dentro del capítulo de otras complicaciones biliares, se describe habitualmente la disfunción del esfínter de Oddi. Este ha sido siempre un diagnóstico controvertido. Hipotéticamente se debería a la denervación de la vía biliar, y el tratamiento de elección consistiría en una papilotomía.

Otras complicaciones infrecuentes descritas en la literatura, especialmente en forma de casos, son el mucocelo, hemobilia (secundaria a biopsias o colangiografía percutánea...), y el molde biliar (casts)^{3,4,6}.

De forma global podríamos concluir que las complicaciones biliares siguen siendo un tema de gran interés en el manejo del TH. Su diagnóstico se basa en un seguimiento estricto, siendo la CRM la técnica diagnóstica de elección. Su tratamiento requiere un manejo individualizado. Se deberá tener en cuenta el momento del diagnóstico, la situación de la función hepática, el estado general del paciente y la disponibilidad y experiencia del equipo en las diferentes opciones terapéuticas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Trasplante hepático. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Acceso al trasplante hepático, indicaciones controvertidas, priorización de la lista de espera e indicadores de calidad. *Cir Esp.* 2008;83:20-300.
2. Putnam CW, Beart RW, Bell Jr RH, Starzl TE. The Achilles' heel of liver transplantation is bile duct reconstruction. *Hepatic Transplantation*, 1975. *Postgrad Med J.* 1976;52: 104-8.
3. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, Haagsma EB. Biliary complications after liver transplantation: a review. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:89-101.
4. Pascher A, Neuhaus P. Biliary complications after deceased-donor orthotopic liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13:487-96.
5. Engleshe MJ, Dimick J, Mathur A, Ads Y, Welling TH, Pelletier SJ, et al. Who pays for biliary complications following liver transplant?. A business case for quality improvement. *Am J Transplant.* 2006;6:2978-82.
6. Moser MAJ, Wall WJ. Management of biliary problems after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7:546-52.
7. Lladó L, Fabregat J, Ramos E, Baliellas C, Torras J, Julià D, et al. Papel de la cirugía en el manejo de las complicaciones biliares tras el trasplante hepático. *Cir Esp.* 2010;87:364-71.
8. Lladó L, Figueras J. Techniques of orthotopic liver transplantation. *HPB.* 2004;6:69-75.
9. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H. Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholestomy in 300 orthotopic liver transplants. *Ann Surg.* 1994;219:426-34.

10. Davidson BR, Rai R, Kurzawinski TR, Selves L, Farouk M, Dooley JS, et al. Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to-side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation. *Br J Surg.* 1999;86:447-52.
11. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack J. Evolution of liver transplantation. *Hepatology.* 1982;2:614.
12. Amador A, Charco R, Martí J, Navasa M, Rimola A, Calatayud D, et al. Clinical trial on the cost-effectiveness of T-tube use in an established deceased donor liver transplantation program. *Clin Transpl.* 2007;21:548-53.
13. Scatton O, Meunier B, Cherqui D, Boillot O, Sauvenet A, Boudjema K, et al. Randomized trial of choledochocostomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation. *Ann Surg.* 2001;233:432-7.
14. Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Radtke A, Molmenti EP, Goumas K, Mylona S, et al. Orthotopic liver transplantation: T-tube or not T-tube? Systematic review and meta-analysis of results. *Transplantation.* 2009;87:1672-80.
15. Riediger C, Muller MW, Michalski ChW, Huser N, Schuster T, Kleeff J, et al. T-tube or no t-tube in the reconstruction of the biliary tract during orthotopic liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl.* 2010;16:705-17.
16. Colagrossi Paes-Barbosa F, Massarollo PC, Bernardo WM, Ferreira FG, Barbosa FK, Raslan M, et al. Systematic review and meta-analysis of biliary reconstruction techniques in orthotopic deceased donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011;18:525-36.
17. Vallera RA, Cotton PB, Clavien PA. Biliary reconstruction for liver transplantation and management of biliary complications: overview and survey of current practices in the United States. *Liver Transpl Surg.* 1995;1:143-52.
18. Castaldo ET, Pinson CW, Feurer ID, Wright JK, Gorden DL, Kelly BS, et al. Continuous versus interrupted suture for end-to-end biliary anastomosis during liver transplantation gives equal results. *Liver Transpl.* 2007;13:234-8.
19. Grief F, Bronsther OL, Van Thiel DH, Cassavilla A, Iwatsuki S, Tzakis A, et al. The incidence, timing and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg.* 1994;219:40-5.
20. Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transpl.* 2003;3:885-90.
21. Busquets J, Castellote J, Torras J, Fabregat J, Ramos E, Lladó L, et al. Liver transplantation across Rh blood group barriers increases the risk of biliary complications. *J Gastrointestinal Surg.* 2007;11:458-63.
22. Busquets J, Figueras J, Serrano T, Torras J, Ramos E, Rafecas A, et al. Postreperfusion biopsies are useful in predicting complications after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7:432-5.
23. Welling TH, Heidt DG, Engleshe MJ, Magee JC, Sung RS, Campbell DA, et al. Biliary complications following liver transplantation in the model for end-stage liver disease era: effect of donor, recipient, and technical factors. *Liver Transpl.* 2008;14:73-80.
24. Scotte M, Dousset B, Calmus Y, Conti F, Houssin D, Chapuis Y. The influence of cold ischemia time on biliary complications following liver transplantation. *J Hepatol.* 1994;21:340-6.
25. Moench C, Moench K, Lohse AW, Thies J, Otto G. Prevention of ischemic-type biliary lesions by arterial back-table pressure perfusion. *Liver Transpl.* 2003;9:285-9.
26. Buis CI, Geuken E, Visser DS, Kuipers F, Haagsma EB, Verkade HJ, et al. Altered bile composition after liver transplantation is associated with the development of nonanastomotic biliary strictures. *J Hepatol.* 2009;50:69-79.
27. Yska MJ, Buis CI, Monbaliu D, Schuur TA, Gouw AS, Kahmann ON, et al. The role of bile salt toxicity in the pathogenesis of bile duct injury after non-heart-beating porcine liver transplantation. *Transplantation.* 2008;85:1625-31.
28. Hertl M, Harvey PR, Swanson PE, West DD, Howard TK, Shenoy S, et al. Evidence of preservation injury to bile ducts by bile salts in the pig and its prevention by infusions of hydrophilic salts. *Hepatology.* 1995;21:1130-7.
29. Johnston TD, Reddy KS, Khan TT, Ranjan D. ERCP in the management of early versus late biliary leaks after liver transplantation. *Int Surg.* 2006;91:301-5.
30. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transplantation.* 2008;14:759-69. 4.
31. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, Van der Jagt E, Limburg AJ, Van der Berg AP, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl.* 2006;12:726-35.
32. Shastri YM, Hoepffner NM, Akoglu B, Zapletal C, Bechstein WO, Caspary WF, et al. Liver biochemistry profile, significance and endoscopic management of biliary tract complications post orthotopic liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2007;13:2819-25.
33. Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P, Dechene A, Malago M, Broelsch CE, et al. Diagnosis of biliary strictures after liver transplantation: which is the best tool? *World J Gastroenterol.* 2005;11:2945-8.
34. Kok T, Van der Sluis A, Klein JP, Van der Jagt EJ, Peeters PM, Sloof MJ, et al. Ultrasound and cholangiography for the diagnosis of biliary complications after orthotopic liver transplantation: a comparative study. *J Clin Ultrasound.* 1996;24:103-15.
35. St Peter S, Rodriguez-Davalos MI, Rodriguez-Luna HM, Harrison EM, Moss AA, Mulligan DC. Significance of proximal biliary dilatation in patients with anastomotic strictures after liver transplantation. *DigDis Sci.* 2004;49:1207-11.
36. Valls C, Alba E, Cruz M, Figueras J, Andía E, Sanchez A, et al. Biliary complications after liver transplantation: diagnosis with MR cholangiopancreatography. *AJR.* 2005;184:812-20.
37. Aufort S, Molina E, Assenat E, Rigole H, Bauret P, Calvet C, et al. Value of MRCP for diagnosis of biliary complications after liver transplantation. *J Radiol.* 2008;89:221-7.
38. Koneru B, Sterling MJ, Bahramipour PF. Bile duct strictures after liver transplantation: a changing landscape of the Achillesheel. *Liver Transpl.* 2006;12:702-4.
39. Lee SH, Ryu JK, Woo SM, Yoo JW, Kim YT, Yoon YB, et al. Optimal interventional treatment and long-term outcomes for biliary stricture after liver transplantation. *Clin Transpl.* 2008;22:484-93.
40. Londoño MC, Balderramo D, Cárdenas A. Management of biliary complications after orthotopic liver transplantation: the role of endoscopy. *W J Gastroenterol.* 2008;14:493-7.
41. Pasha SF, Harrison ME, Das A, Nguyen CC, Vargas HE, Balan V, et al. Endoscopic treatment of anastomotic biliary strictures after donor liver transplantation: outcomes after maximal stent therapy. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:44-51.
42. Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P, Malago M, Broelsch CE, Teichel U, et al. Ballon dilatation vs ballon dilatation plus endoprotheses for treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:88-94.
43. Solmi L, Cariani G, Leo P, Miracolo A, Nigro G, Roda E. Results of endoscopic retrograde cholangiopancreatography after orthotopic liver transplantation: our experience. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:1004-8.

44. Holt AP, Thorburn D, Mirza D, Gunson B, Wong T, Haydon G. A prospective study of standardized nonsurgical therapy in the management of biliary anastomotic strictures complicating liver transplantation. *Transplantation*. 2007;84:857-63.
45. Vanderbroucke F, Plasse M, Dagenais M, Lapointe R, Letourneau R, Roy A. Treatment of post liver transplantation bile duct stricture with self-expandable metallic stent. *HPB (Oxford)*. 2006;8:202-5.
46. Kuo PC, Lewis WD, Stokes K, Plestow D, Simpson MA, Jenkins RL. A comparison of operation, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and percutaneous transhepatic cholangiography in biliary complications after hepatic transplantation. *J Am Coll Surg*. 1994;179:177-81.
47. Davidson BR, Rai R, Nandy A, Doctor N, Burroughs A, Rolles K. Results of choledocojejunostomy in the treatment of biliary complications after liver transplantation in the era of nonsurgical therapies. *Liver Transpl*. 2000;6:201-6.
48. Nishida S, Nakamura N, Kadono J, Komokata T, Sakata R, Madariaga JR, et al. Intrahepatic biliary strictures after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13:511-6.
49. Lee HW, Suh KS, Shin WY, Cho EH, Yi NJ, Lee JM, et al. Classification and prognosis of intrahepatic biliary stricture after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2007;13:1736-42.
50. Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, Porte RJ. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13:517-24.
51. Verdonk RC, Buis CI, Van der Jagt E, Gouw AS, Limburg AJ, Sloof MJ, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation. Part 2: Management, outcome, and risks factors disease progression. *Liver Transplantation*. 2007;13:725-32.
52. Buis CI, Verdonk RC, Van de Jagt E, Van der Hilst C, Sloff MJH, Haagsma EB, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation. Part 1: Radiological features and risk factors for early vs late presentation. *Liver Transplantation*. 2007;13:708-18.