

Fallo hepático fulminante: indicaciones de trasplante y resultados

A. Campillo Arregui, V. Bernal Monterde y M.T. Serrano Aulló

Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

INTRODUCCIÓN

El término *fallo hepático fulminante* lo introdujeron hace más de 30 años Trey y Davidson¹ para describir una situación clínica en la que destacaban la alteración del estado mental y la aparición de ictericia en pacientes sin enfermedad hepática preexistente. Desde entonces, se han introducido diversas modificaciones en la definición y, hasta el momento, no hay una nomenclatura que se haya aceptado de forma universal.

La hepatitis fulminante o insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) es un síndrome poco frecuente, aunque la incidencia exacta no está bien establecida. Una estimación aproximada se basa en los registros de trasplante hepático y en los estudios realizados en algunos centros. Se estima que está entre 2.300 y 2.800 casos al año en Estados Unidos, y supone el 6% de las muertes por enfermedad hepática y el 6% de las indicaciones de trasplante hepático². En Europa, y según los datos del Registro Europeo de Trasplante Hepático (www.eltr.org), la IHAG es la indicación del 9% de los trasplantes hepáticos, y en España del 5,6%, según el Registro Español de Trasplante Hepático³. Un estudio multicéntrico realizado en España, y publicado recientemente, estima una incidencia de aproximadamente 1,4 casos por millón de habitantes y año, aunque por las características del estudio es probable que esta cifra esté infravalorada⁴.

ETIOLOGÍA DE LA HEPATITIS FULMINANTE

La aparición de este síndrome es el resultado final de la actuación de diversos traumatismos hepáticos que actúan por distintos mecanismos. La etiología varía ampliamente en dependencia de factores como la localización geográfica o la edad del paciente. Los estudios realizados en los países anglosajones identificaron la sobredosis con para-

acetamol como la causa más frecuente de hepatitis fulminante, suponiendo alrededor del 40% de los casos en Estados Unidos⁵, el Reino Unido⁶ y otros países europeos⁷. En la mayoría de los casos hay una intención suicida, pero en un porcentaje que oscila entre el 8 y el 30% la ingesta de paracetamol se produce con intención terapéutica⁶.

En la India, la causa más frecuente de IHAG es la hepatitis por el virus E, prácticamente inexistente en Europa. En España la causa más frecuente es la hepatitis aguda causada por el virus de la hepatitis B, seguida de la producida por fármacos o sustancias tóxicas. Entre ellos, el paracetamol es una causa muy rara, y únicamente supone el 2,5% del total de las etiologías. Llama también la atención que, a pesar de un estudio exhaustivo para encontrar el agente etiológico, en más del 30% de los casos no es posible, y se catalogan como IHAG de causa indeterminada⁴ (fig. 1).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de IHAG exige, en primer lugar, la ausencia de enfermedad hepática previa y, en segundo, la presencia de signos clínicos y analíticos de insuficiencia hepatocelular grave, como son una tasa de protrombina inferior al 40% y la presencia de encefalopatía hepática. Bernuau et al⁸ propusieron el término *fallo hepático fulminante* para los casos en que la encefalopatía se desarrollaba en las 2 semanas de aparición de la ictericia, y *fallo hepático subfulminante* si se presentaba entre las 2 semanas y los 3 meses. De forma simultánea, el grupo del King's College Hospital (KCH) describió lo que podríamos traducir como fallo hepático de desarrollo tardío (*late onset hepatic failure*), en el que la aparición de la encefalopatía se desarrolla de forma más insidiosa, apareciendo entre las 8 y las 24 semanas posteriores a la presentación de los otros síntomas, fundamentalmente la ictericia⁹. Posteriormente, O'Grady et al¹⁰ clasificaron el fallo hepático agudo, también según el intervalo desde la ictericia hasta la encefalopatía, en hiperagudo (una semana), agudo (entre 8 y 28 días) y subagudo (entre 29 días y 12 semanas). La clasificación en estos grupos conlleva, como veremos posteriormente, variaciones pronósticas.

Correspondencia: Dra. M.T. Serrano Aulló.
Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: edutrini1@hotmail.com

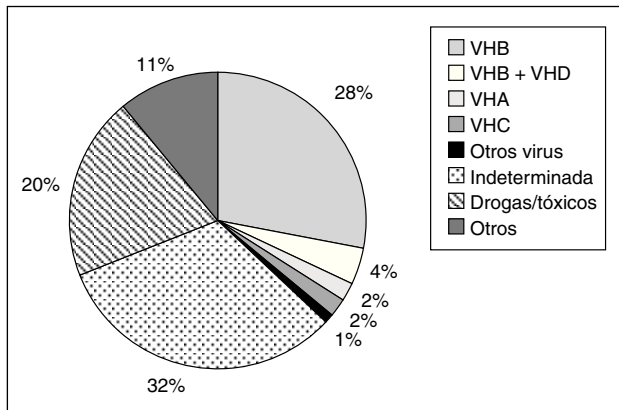


Fig. 1. Etiología de la insuficiencia hepática aguda grave en España. Datos extraídos de análisis retrospectivo realizado entre los años 1992 y 2004.

FACTORES CLÍNICOS PRONÓSTICOS

Se ha demostrado ampliamente que hay una serie de factores clínicos que se asocian con diferentes tasas de supervivencia, en los pacientes con IHAG que no se someten a trasplante hepático. Los más importantes son la etiología, el intervalo entre la ictericia y la encefalopatía y la edad del paciente.

Se ha demostrado ampliamente la variación del pronóstico según el agente causal en la hepatitis fulminante. En un trabajo reciente realizado en 17 centros estadounidenses, se observó que la IHAG asociada a intoxicación por paracetamol, hepatitis A e isquemia hepática tenía unas tasas de supervivencia libre de trasplante superiores al 60%, mientras que en la producida por reacción idiosincrásica de drogas, hepatitis B, síndrome de Budd-Chiari y etiología indeterminada, se situaba entre el 15 y el 20%⁵.

O'Grady et al¹⁰ demostraron que la supervivencia libre de trasplante en el fallo hepático fulminante dependía del intervalo entre la aparición de la ictericia y de la encefalopatía. Este hecho se ha corroborado en estudios posteriores. Así, los casos de fallo hiperagudo tienen un mejor pronóstico, con una tasa de supervivencia sin trasplante del 30%, mientras que en los casos subagudos la tasa de supervivencia es especialmente baja, aproximadamente del 14%.

Se ha propuesto la edad como otro factor pronóstico importante¹¹. Cuando está por encima de 40 años o por debajo de 10, la IHAG se asocia a un mal pronóstico. Este dato se ha confirmado posteriormente en otros estudios, aunque los rangos de edad propuestos han sido variables^{5,12}.

MODELOS MATEMÁTICOS PRONÓSTICOS

La única intervención terapéutica que ha demostrado un efecto beneficioso en el fallo hepático fulminante es el trasplante hepático. Como hemos comentado anteriormente, el pronóstico de este síndrome varía dependiendo

TABLA I. Criterios de Clichy

Valores de factor V < 20% (en < 30 años) o > 30% (en ≥ 30 años)
Encefalopatía de grados 3-4

TABLA II. Criterios del King's College Hospital

IHAG por paracetamol
pH < 7,3 (independientemente del grado de encefalopatía)
O bien los 3 criterios siguientes conjuntamente:
Encefalopatía III-IV
Creatinina sérica > 3,4 mg/dl (300 μmol/l)
Tiempo de protrombina > 100 s
IHAG por otras causas
Tiempo de protrombina > 100 s
O bien la coexistencia de 3 de los criterios siguientes:
Edad menor de 10 años o mayor de 40 años
Etiología indeterminada, drogas o enfermedad de Wilson
Intervalo entre ictericia y encefalopatía superior a 7 días
Tiempo de protrombina > 50 s
Bilirrubina sérica > 17,5 mg/dl (300 μmol/l)

IHAG: insuficiencia hepática aguda grave.

de diversos factores, pero se considera que la tasa de mortalidad, en general, sin trasplante hepático, se acerca al 80%. La IHAG progresa con gran frecuencia hacia fallo multiorgánico que, una vez establecido, contraindica la realización del trasplante. Así, a la hora de indicar si se debe llevar a cabo un trasplante hepático urgente, hay que analizar cuidadosamente el riesgo de evolución hacia fallo multiorgánico y sopesarlo con la probabilidad de supervivencia y recuperación espontánea. Esta decisión está, en gran parte, determinada por la gran escasez de órganos, el riesgo quirúrgico de la intervención y las consecuencias a largo plazo de un tratamiento inmunodepresor. Es, por lo tanto, de vital importancia reconocer cuándo la enfermedad puede ser reversible, para evitar trasplantes innecesarios, pero también cuándo no lo va a ser, para evitar que la progresión de la enfermedad contraindique la intervención o que el paciente fallezca en lista de espera.

Durante los últimos años se han analizado y utilizado diversos criterios de selección. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados presenta sesgos importantes, como un escaso número de pacientes, la realización de forma retrospectiva y el hecho de que abarcan largos períodos en los que se ha utilizado tratamiento de soporte muy diferente. A pesar de estas limitaciones, se han diseñado modelos pronósticos que se utilizan ampliamente y que en muchos casos se han validado posteriormente.

En 1986 un grupo francés publicó un estudio en el que se detectó una serie de factores pronósticos basados en el análisis de una cohorte de 115 pacientes con IHAG por hepatitis B. Estos datos clínicos y analíticos mostraron ser predictores de supervivencia en el análisis multivariable (tabla I) y se conocen como los criterios de Clichy⁸. A pesar de las limitaciones de este estudio, se trata de un solo centro, y todos los pacientes presentaban la misma etiología, estos criterios se siguen utilizando de forma amplia, fundamentalmente en centros europeos.

En 1989 el grupo del KCH de Londres publicó un estudio retrospectivo más amplio, más de 500 pacientes, que demostraba la relación de numerosas variables clínicas y analíticas con la mortalidad¹¹. Establecieron la importancia de la etiología y el modo de presentación en la probabilidad de recuperación únicamente con tratamiento médico. Se dividió a los pacientes en 2 grupos, dependiendo de si la causa de la IHAG era la intoxicación por paracetamol u otra etiología (tabla II). La ventaja de estos criterios es que se obtienen de forma fácil y rápida, lo que permite tomar decisiones con rapidez. Desde entonces, los criterios del KCH se han usado en la mayoría de los centros de trasplante y se han validado en estudios prospectivos.

Hay muy pocos estudios cuyo objetivo haya sido comparar los criterios de Clichy y los del KCH¹³, y en su mayoría indican una superioridad de los criterios propuestos por el grupo inglés.

A pesar de la gran ayuda que suponen a la hora de tomar decisiones en la clínica, estos modelos pronósticos distan de ser perfectos. Tienen una gran especificidad y son altamente predictivos de mortalidad; sin embargo, tienen bajo valor predictivo negativo, es decir, el no cumplimiento de los criterios no garantiza la supervivencia sin un trasplante, principalmente en el grupo de casos no inducidos por paracetamol.

En el año 2000 surgió un nuevo índice encaminado a estimar la supervivencia de los pacientes con hepatopatía crónica que se sometían a una derivación porto-cava transyugular: el índice MELD (*model for end-stage liver disease*). Enseguida se comenzó a utilizar este índice para priorizar a los pacientes en lista de espera de trasplante hepático y, posteriormente, se ha analizado su utilidad en los pacientes con IHAG. En un estudio realizado con 312 pacientes con fallo hepático fulminante, no inducido por paracetamol, este índice fue altamente predictivo de mortalidad a los 30 días¹⁴. Un estudio reciente realizado en la India comparó los criterios pronósticos del KCH con el índice MELD en una población con IHAG por hepatitis viral, en el que se concluía que un índice de MELD igual o superior a 33 tenía mayor sensibilidad, valor predictivo negativo y seguridad diagnóstica que los criterios KCH. Además, se observó que la presencia de 3 de los 5 indicadores clínicos pronósticos (edad \geq 50 años, grado 3 o 4 de encefalopatía, presencia de edema cerebral, protrombina \geq 35 s y creatinina \geq 1,5 mg/dl) era superior al MELD y a los criterios KCH, prediciendo la mortalidad en este grupo de pacientes¹².

En el fallo hepático fulminante inducido por paracetamol, un grupo danés ha analizado prospectivamente la utilidad del MELD en la estimación de la supervivencia de estos pacientes. Este índice se demuestra útil para predecir de forma temprana si la toxicidad por paracetamol va a evolucionar a IHAG; pero, una vez establecida la encefalopatía, no es capaz de distinguir a los pacientes que sobreviven, de los que no, al fallo hepático fulminante. Por tanto, su utilidad como indicador de trasplante hepático es limitada. Sin embargo, un descenso en el MELD, una vez establecida la encefalopatía, es fuerte-

TABLA III. Criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Al menos 2 de los criterios siguientes: Temperatura > 38 o < 36 °C Frecuencia cardíaca > 90 lat/min Taquipnea > 20 respiraciones/min o PaCO ₂ < 32 mmHg Recuento leucocitario $> 12 \times 10^3/\mu\text{l}$ o $< 4 \times 10^3/\mu\text{l}$ o $> 10\%$ de formas inmaduras
--

PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico.

mente indicativo de supervivencia en este grupo de pacientes¹⁵.

Probablemente, el mayor déficit del MELD en la IHAG es que no tiene en cuenta variables clínicas que han demostrado ser importantes en el pronóstico de estos pacientes, como son la edad o el intervalo entre ictericia y encefalopatía. Por lo tanto, en el momento actual, este índice no sustituye a los criterios tradicionales de trasplante, pero aporta una información adicional y dinámica de la evolución del paciente.

OTROS PARÁMETROS CON VALOR PRONÓSTICO

Además de estos modelos matemáticos, hay muchos otros parámetros que se han estudiado como marcadores pronósticos del fallo hepático fulminante. Una disminución del tamaño hepático demostrada por tomografía computarizada, la capacidad de eliminación de galactosa, el factor V de la coagulación y la relación entre el factor VII y el factor V, la concentración en plasma de Gc-globulina y los valores de lactato, son algunos de los marcadores más estudiados recientemente¹⁶. También la hiperfosfatemia y la elevación de alfafetoproteína se han propuesto como marcadores de regeneración hepática y, por tanto, indicadores de buen pronóstico. Otro factor pronóstico propuesto recientemente es el valor sérico de troponina I, que se ha relacionado con un riesgo mayor de desarrollar encefalopatía avanzada o de muerte. La troponina refleja un daño miocárdico subclínico, indicativo a su vez de un daño multiorgánico que en muchos casos se presenta de forma temprana y que condiciona un peor pronóstico en estos pacientes¹⁷.

En 1992 surgió en la Conferencia de Consenso de la Society of Clinical Care Medicine el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), definido como el conjunto de fenómenos clínicos y fisiológicos que resultan de la activación general del sistema inmunitario independientemente de la causa que lo origine (tabla III). En los últimos años, se ha estudiado la repercusión de estos fenómenos en el pronóstico de la hepatitis fulminante. El grupo del KCH y el Acute Liver Failure Study Group comunicaron que el SRIS es un importante factor pronóstico en los pacientes con IHAG, especialmente en el grupo cuya etiología es la sobredosis de paracetamol. Posteriormente, se encontraron los mismos hallazgos en pacientes con hepatitis fulminante no relacionada con paracetamol. Un grupo japonés observó que la presencia de SRIS afecta de manera importante al pronóstico de los pacientes con hepatitis fulminante por el virus B¹⁸.

RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN LOS PACIENTES CON IHAG

Una vez que el paciente reúne criterios que indican la necesidad de un trasplante hepático, debe ponerse en urgencia nacional o urgencia 0, lo que significa que el primer órgano disponible en el territorio nacional será adjudicado a este paciente. En España, el tiempo medio de espera para estos pacientes es de aproximadamente 40 h y alrededor del 50% recibe el órgano en las primeras 24 h. Esto hace que el número de pacientes con IHAG que pueden ser trasplantados sea superior al de otros países. En España, sólo alrededor del 7% de los pacientes con hepatitis fulminante fallece en lista de espera, mientras que esa cifra se eleva a más del 30% en Estados Unidos. A pesar de esto, en ocasiones la situación del paciente es tan crítica que el equipo médico se ve obligado a aceptar órganos subóptimos o, incluso, con incompatibilidad ABO. Todo esto hace que los resultados del trasplante hepático en este subgrupo de pacientes sean inferiores a los obtenidos con otras indicaciones. La sepsis y las complicaciones neurológicas son las causas más frecuentes de muerte en el período postrasplante temprano, y se ha descrito una incidencia mayor de fallo primario del injerto en este grupo de pacientes. Hay algunos trabajos realizados en hospitales que tienen programas de trasplante hepático de larga historia y con un gran número de pacientes, que analizan los resultados en la IHAG^{19,20}. En la mayoría de los estudios publicados, la supervivencia del paciente oscila entre el 65 y el 75% al año. El descenso más importante de la supervivencia en relación con otras indicaciones de trasplante hepático se produce de forma temprana, y muchas veces como consecuencia de las complicaciones producidas previas a la intervención. Una serie de 204 pacientes de un solo centro encontró una supervivencia del paciente al año y a los 5 años del 73 y el 67%, respectivamente, y del injerto, del 63 y el 57%, respectivamente. Además, analizaron diferentes factores pronósticos de supervivencia y observaron que los valores de creatinina antes del trasplante mostraban el mayor poder diferenciador. Otras variables, como las cifras de bilirrubina y el cociente internacional normalizado, fueron también factores predictivos de la evolución después del trasplante²⁰. Otros trabajos realizados muestran la presencia de insuficiencia renal como el único factor que disminuye la supervivencia tras realizar el trasplante. Recientemente, en un estudio llevado a cabo por un grupo inglés que analizó únicamente los resultados del trasplante hepático en pacientes con hepatitis seronegativas (no A, no B, no C, no E, y sin otro factor etiológico identificado), se encontró que la raza no caucásica y una edad del paciente mayor de 50 años fueron las variables que más se asociaban a la muerte temprana del paciente (menos de 2 meses postrasplante)²¹. También se han estudiado factores pronósticos relacionados con el donante. Así, el índice de masa corporal ≥ 35 , la edad, la presencia de esteatosis y la utilización de trasplantes segmentarios se han relacionado con una supervivencia menor².

En España, los datos recogidos y analizados en el Registro Español de Trasplante Hepático muestran una supervivencia del paciente al año y a los 5 años del 70 y el 64,9% respectivamente, y del injerto, del 64,5 y el 58,5%, respectivamente. Estos resultados son claramente inferiores a otras indicaciones al año del trasplante; sin embargo, a los 5 y 10 años, los resultados son superiores a los obtenidos en trasplantes hepáticos realizados por cirrosis por el virus de la hepatitis C o hepatocarcinoma.

OTROS TRATAMIENTOS

Como ya hemos mencionado con anterioridad, el único tratamiento que ha demostrado un incremento en la supervivencia de estos pacientes es el trasplante hepático. Sin embargo, no todos los pacientes pueden beneficiarse de este tratamiento. El estudio multicéntrico realizado en España, que ya hemos mencionado en varias ocasiones en esta revisión⁴, ha puesto de manifiesto que alrededor del 24% de los pacientes que cumplían criterios de trasplante presentaba una contraindicación para la realización de esta intervención. La mayoría de las contraindicaciones se debieron a la edad (35%) y a la adicción a drogas (22%). De estos pacientes, sólo sobrevivió el 7,8%.

En los últimos años, está surgiendo una serie de alternativas terapéuticas cuya finalidad es fundamentalmente realizar un tratamiento de soporte eficaz en espera de que se produzca la regeneración hepática. Este tipo de tratamientos podemos dividirlo en biológicos, que utilizan células hepáticas (BAL, *bioartificial liver*), y no biológicos, basados fundamentalmente en el poder detoxificante de la albúmina (MARS® y Prometheus®). Todos ellos se han utilizado en casos de fallo hepático fulminante con resultados variables y hasta el momento no disponemos de estudios controlados que evalúen su eficacia en estos pacientes⁵.

Otra posibilidad que ha surgido en los últimos años es el trasplante de hepatocitos, que consiste en utilizar células hepáticas humanas aisladas infundidas por vía portal. La ventaja de este sistema es que las células se integran en el parénquima hepático y pueden realizar todas las funciones de detoxificación y síntesis, mientras el hígado se regenera. Los inconvenientes son la gran dificultad para obtener hepatocitos humanos y la poca capacidad de estas células para, una vez integradas en el hígado, dividirse. Hasta el momento, el trasplante de hepatocitos se ha realizado en series muy cortas de pacientes con hepatitis fulminante, y fundamentalmente como puente hacia el trasplante hepático, por lo que la eficacia de esta técnica en la IHAG está aún por demostrar²².

BIBLIOGRAFÍA

1. Tray C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. En: Popper H, Schaffner F, editors. *Progress in Liver Diseases*. New York: Grune & Stratton; 1970. p. 282-98.
2. Sass DA, Shakil AO. Fulminant hepatic failure. *Liver Transpl*. 2005;11:594-605.
3. Novena Memoria de Resultados 1984-2006. Registro Español de Trasplante Hepático. Madrid: Sociedad Española de Trasplante Hepático-Organización Nacional de Trasplantes; 2006.

4. Escorsell A, Mas A, De la Mata M, and the Spanish Group for the Study of acute Liver Failure. Acute Liver Failure in Spain: Análisis of 267 cases. *Liver Transplantation*. 2007;13:1389-95.
5. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Int Med*. 2002;137:947-54.
6. O'Grady JG. Acute Liver Failure. *Postgrad Med J*. 2005;81:148-54.
7. Wei G, Bergquist A, Broomé U, Lindgren S, Wallerstedt S, Almer S, et al. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. *J Intern Med*. 2007;262:393-401.
8. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonné B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology*. 1986;6:648-51.
9. Gimson AE, O'Grady JC, Ede RJ, Portman B, Williams R. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. *Hepatology*. 1986;6:288-94.
10. O'Grady JC, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993;342:273-5.
11. O'Grady JC, Alexander GJ, Hayllar KM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97:439-45.
12. Dhiman R, 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 Transplant*. 2007;13:814-21.
13. Riordan SM, Williams R. Mechanisms of hepatocyte injury, multiorgan failure and prognostic criteria in acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 2003;23:203-15.
14. Kremers W, Van Ijperen M, Kim WR, Freeman R, Harper AM, Kamath PS, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and post-transplant survival in OPTN/UNOS Status 1 patients. *Hepatology*. 2004;39:764-9.
15. Schmidt LE, Larsen FS. MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology*. 2007;45:789-96.
16. Renner EL. How to decide when to list a patient with acute liver failure for liver transplantation? Clichy or King's College criteria or something else? *J Hepatol*. 2007;46:553-82.
17. Parekh NK, Hynan LS, De Lemos J, Lee WM. Elevated troponin I levels in acute liver failure: is myocardial injury an integral part of acute liver failure? *Hepatology*. 2007;45:1489-95.
18. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Takaguchi K, Sakaguchi K, Shiratori Y. Systemic inflammatory response syndrome strongly affects the prognosis of patients with fulminant hepatitis B. *J Gastroenterol*. 2007;42:485-92.
19. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M, et al. Orthotopic Liver Transplantation in Fulminant and Subfulminant Hepatitis. *Ann Surg*. 1995;222:109-19.
20. Farmer D, Anselmo D, Ghobrial M, Yersiz H, McDiarmid SV, Cao C, et al. Liver Transplantation for Fulminant Hepatic Failure: Experience with more than 200 patients over a 17 year period. *Ann Surg*. 2003;237:666-76.
21. Wigg A, Gunson B, Mutimer D. Outcomes following liver transplantation for seronegative acute liver failure: experience during a 12-year period with more than 100 patients. *Liver Transplant*. 2005;11:27-34.
22. Fisher RA, Strom SC. Human hepatocyte transplantation: worldwide results. *Transplantation*. 2006;82:441-9.