

Enfermedad Coronaria Obstructiva en Hepatópatas Crónicos que aguardan Trasplante Hepático

Moacir Fernandes de Godoy^{1,2}, Patricia de Oliveira Roveri¹, Marcio Antonio dos Santos², Flavio Correa Pivatelli², Rita de Cássia Martins Alves da Silva², Renato Ferreira da Silva²

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP)¹; Fundação Faculdade Regional de Medicina (FUNFARME)², São José do Rio Preto, SP – Brasil

Resumen

Fundamento: La insuficiencia hepática avanzada (IHA) generalmente cursa con hipocolesterolemia. A pesar de eso, una parcela de los pacientes con IHA desarrolla coronariopatía obstructiva de grado importante con consecuente aumento de riesgo o incluso contraindicación para trasplante hepático.

Objetivos: Analizar la contribución de los factores de riesgo clásicos para la enfermedad arterial coronaria (EAC) en pacientes portadores de IHA con y sin coronariopatía obstructiva.

Métodos: Evaluación de los factores de riesgo para EAC en 119 pacientes, en un servicio de referencia para trasplante hepático, con las siguientes características: más de 40 años de edad, portadores de IHA y sometidos a cinecoronariografía.

Resultados: Coronariopatía obstructiva fue detectada en 21 (17,6%) de los casos. Estos pacientes presentaban realmente niveles bajos de colesterol, siendo de $129,0 \pm 53,5$ mg/dL con mediana de 117,0 mg/dL en los hepatópatas con coronarias normales y $135,4 \pm 51,7$ mg/dL con mediana de 122,0 mg/dL en los hepatópatas con coronariopatía obstructiva ($P=0,8215$). En la regresión logística multivariada, la edad, el sexo, el índice de masa corporal, así como las presencias de diabetes, de tabaquismo y de estilismo no tuvieron significancia estadística aislada en la diferenciación entre los grupos. También no hubo asociación con la etiología de la IHA. A su vez, la hipertensión arterial se mostró relevante en la asociación con EAC ($P=0,0474$).

Conclusión: Sólo la hipertensión arterial fue factor de riesgo con significancia estadística para el desarrollo de EAC en pacientes con IHA aguardando trasplante hepático. Por ser un factor de riesgo cambiante, este hallazgo orienta hacia una práctica de actitudes terapéuticas en la tentativa de evitarse o retardar el desarrollo de la EAC en estos pacientes. (Arq Bras Cardiol 2011; 96(1): 26-30)

Palabras clave: Enfermedad de la arteria coronaria; hepatopatías, trasplante de hígado, factores de riesgo.

Introducción

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es la causa más común de isquemia del miocardio, pudiendo culminar en infarto del miocardio, además de ser la principal causa de muerte en la civilización occidental. La EAC se caracteriza por la formación de depósitos de grasa (ateromas) en la pared de las arterias, obstruyendo gradualmente su luz, principalmente en las de medio calibre, entre las que están las coronarias¹.

Los factores de riesgo para EAC incluyen hipercolesterolemia, con aumento de los niveles de la lipoproteína de baja densidad (LDL) plasmática, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, obesidad, sedentarismo, niveles séricos de triglicéridos aumentados, predisposición genética, edad y sexo masculino, entre los que se destaca la hipercolesterolemia¹.

Los altos niveles séricos de LDL también son capaces de aumentar la capacidad de adhesión de los monocitos circulantes, que se adhieren a las células endoteliales lesionadas, son atraídos por quimiotaxia para la región subendotelial, se acumulan y se vuelven macrófagos, que fagocitan LDL hasta convertirse en “células espumosas” o *foam cells*. Esos macrófagos son, aún, responsables de la liberación de diversos factores de crecimiento, que actúan en las células musculares lisas y fibroblastos, formando más tejido conectivo y originando placas fibrosas¹.

Una tercera acción de los elevados niveles de LDL se produce sobre las plaquetas. Tras la lesión endotelial, como resultado de la retracción de las células endoteliales, las plaquetas pueden entrar en contacto con las células espumosas, lo que culmina con la adhesión, la agregación y, finalmente, la formación de un trombo mural, que ocluye la luz de la arteria. Este ciclo todo que lleva a la formación de las placas ateromatosas puede repetirse continuamente, propiciando oclusión progresiva del vaso¹.

La insuficiencia hepática, en contrapartida, es una enfermedad que se caracteriza por una severa pérdida de la función del hígado, debido a algún tipo de disturbio como hepatitis virales, cirrosis y hepatopatía medicamentosa o alcohólica².

Correspondencia: Moacir Fernandes de Godoy •

Rua Garabed Karabashian 570 - Mansur Daud - 15070-600 - São José do Rio Preto, SP – Brasil

E-mail: moacirgodoy@cardiol.br, mfgodoy@netsite.com.br

Artículo recibido el 11/07/09; revisado recibido el 16/06/10;

aceptado el 17/06/10.

El hígado es el local más activo de metabolismo del colesterol y, en casos de insuficiencia hepática avanzada, la pérdida de función de este órgano lleva a la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol.

La mortalidad de la insuficiencia hepática varía entre el 40% y el 80%, y el trasplante de hígado consiste en la única alternativa terapéutica capaz de proporcionar al paciente portador de esta enfermedad una mejora significativa de la sobrevida³. El trasplante es el tratamiento establecido para enfermedades avanzadas del hígado e insuficiencia hepática, de modo que, en los Estados Unidos, se llevan a cabo 4.000 trasplantes de hígado anualmente⁴.

La cirrosis hepática puede ser de origen alcohólica. Se sabe que la ingesta moderada de alcohol tiene efecto benéfico sobre la aterosclerosis, por elevar los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) plasmática, lo que sería más una contraindicación para la ocurrencia de enfermedad arterial coronaria en pacientes con insuficiencia hepática. La función del HDL consiste en hacer el transporte reverso del colesterol, llevándolo de los tejidos al hígado, donde se metaboliza y se excreta¹. Eso explica porque los niveles adecuados de HDL reducen los riesgos para aterosclerosis.

Con base en estos datos, no sería esperado encontrar aterosclerosis en pacientes con insuficiencia hepática a espera de trasplante de hígado. Sin embargo, se encontró una prevalencia general de un 16,2% de enfermedad arterial coronaria severa (obstrucción mayor que el 70% de las coronarias) en pacientes superior a 50 años en evaluación preoperatoria para trasplante de hígado, diagnosticada por cateterismo⁵. Plotkin et al⁶ encontraron, con base en cateterismo cardíaco y en ecocardiograma de estrés con dobutamina, el 5% de enfermedad arterial coronaria significativa (con obstrucción del 70% o más de las coronarias) en pacientes con más de 40 años⁶.

Se sabe que la mortalidad quirúrgica de hepatópatas crónicas sometidos a trasplante hepático es mayor en la presencia de coronariopatía obstructiva, y esta mortalidad por enfermedad cardiovascular continua a expresarse en el postoperatorio tardío de los trasplantados⁷.

La enfermedad arterial coronaria diagnosticada en pacientes en evaluación preoperatoria para trasplante de hígado, a pesar de ser muchas veces considerada como una contraindicación absoluta, no necesita necesariamente ser encarada como tal, sin embargo se tiene en cuenta que los riesgos de morbilidad y mortalidad en trasplantes de hígado en pacientes con enfermedad arterial coronaria son aumentados significativamente, y se elevan igualmente en los casos en que el trasplante se lleva a cabo tras tratamiento medicamentoso o quirúrgico de la enfermedad arterial coronaria⁸. Sin embargo, no hay aún definición respecto a que factor de riesgo que mejor predice la presencia de coronariopatía obstructiva en pacientes con insuficiencia hepática avanzada⁹.

Así, el objetivo del presente estudio fue analizar a pacientes con insuficiencia hepática avanzada con y sin diagnóstico de enfermedad arterial coronaria asociada, en búsqueda de los factores de riesgo que podrían justificar el desarrollo de las obstrucciones.

Materiales y métodos

Se revisaron 119 prontuarios de pacientes con más de 40 años, portadores de insuficiencia hepática avanzada (IHA), que aguardaban en una *fila de trasplante* de hígado y que habían sido sometidos a cateterismo cardíaco como parte de los procedimientos de evaluación clínica preoperatoria. El protocolo de evaluación clínica pretrasplante hepático en nuestro servicio incluía la realización de cateterismo cardíaco en todos los pacientes con más de 40 años, una vez que la prueba de esfuerzo muchas veces es inviable en este grupo, además de esto, muy frecuentemente están en uso de vasodilatadores y betabloqueantes.

Para calcularse la frecuencia con que la coronariopatía puede producirse, se tomaron en consideración solamente a los pacientes con obstrucción coronaria con el 50% o más de la luz de una rama principal comprometida como mínimo.

En el análisis estadístico, las variables cuantitativas continuas con distribución gaussiana se estudiaron con auxilio de la prueba *t* de Student, mientras que las cualitativas nominales (o ordinales) o las cuantitativas sin distribución gaussiana se estudiaron con auxilio de la prueba exacta de Fisher o prueba de Mann-Whitney. La evaluación se complementó con una prueba de regresión logística múltiple.

Los niveles de cohorte utilizados fueron: colesterol total superior a 200mg/dl, HDL abajo de 40mg/dl, LDL superior a 130mg/dl y triglicéridos superior a 150mg/dl. Se consideraron como hipertensos a los pacientes con presión arterial sistólica de 140mmHg o mayor; o con presión arterial diastólica de 90mmHg o mayor; o, entonces, en uso de medicación hipotensora. Se definieron como diabéticos a los pacientes con niveles de glucemia superiores a 126mg/dL o en uso de hipoglucemiantes orales o insulina. Se consideraron como fumadores a los pacientes que fumaban cualquier cantidad de cigarrillos o que habían abandonado hasta menos de un año antes de la cinecoronariografía. Fueron considerados etilistas los que consumían más que dos dosis de alcohol al día. Para la utilización en la regresión logística, la edad se consideró hasta 55 años (0) y más que 55 años (1); el IMC fue considerado hasta 29,9 kg/m² (0) y 30 o más kg/m² (1). Los valores de lípidos no se incluyeron en la regresión logística, ya que como regla general estaban frecuentemente bien debajo de los límites máximos de la normalidad.

Para analizar las causas de insuficiencia hepática avanzada, los pacientes se dividieron en cuatro grupos: portadores de virus (incluyendo virus B, virus C o ambos), etilistas, pacientes con asociación de virus y alcohol y pacientes con insuficiencia hepática idiopática o criptogénica. Se admitió error alfa del 5%, y se tomó en consideración significantes valores de $P \leq 0,05$. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Institución.

Resultados

La ocurrencia de coronariopatía en los 119 pacientes con edad superior a 40 años y portadores de insuficiencia hepática avanzada fue del 17,6% (21 casos).

El sexo y los niveles séricos de colesterol y sus fracciones no fueron factor de riesgo significativo para la presencia de enfermedad obstructiva coronaria. Se comprobó que esos pacientes con insuficiencia hepática avanzada presentaban realmente niveles bajos de colesterol. Por una parte, para el grupo de pacientes normales, la media y la desviación estándar para el colesterol total fue de $129,0 \pm 53,5$ mg/dL con mediana de 117,0 mg/dL. Por otra parte, en el grupo de coronariópatas, estos valores fueron respectivamente de $135,4 \pm 51,7$ mg/dL con mediana de 122,0 mg/dL ($P=0,8215$; prueba de *Mann-Whitney*). Los demás resultados se encuentran en la Tabla 1. En la regresión logística multivariada, se incluyó la edad, el sexo, el IMC y las presencias de hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo y etilismo. Por medio de ese primero análisis, se obtuvieron valores de P abajo de 0,20 solamente para edad, sexo, hipertensión y diabetes. Una nueva formulación solamente con estas cuatro variables mostró que edad, sexo y diabetes fueron poco relevantes para la ocurrencia de EAC en hepatópatas severos. A su vez, con valor de P de 0,0474, la hipertensión arterial se halló relevante para la presencia de EAC.

Edad (media y desviación estándar, en año); IMC (media y desviación estándar en kg/m^2 ; hipertensión, diabetes, tabaco y etilismo en cantidad total de casos y porcentaje; colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol y triglicéridos en mg/dL.

La ecuación final quedó así representada: $\text{logit } Y = -3,727304 + 0,966403 [\text{edad}] + 1,102597 [\text{sexo}] + 1,032956 [\text{hipertensión}] + 0,990118 [\text{diabetes}]$.

Por fin, no hubo relación alguna establecida entre las causas de la insuficiencia hepática avanzada y el desarrollo de enfermedad arterial coronaria. Esto significa que ninguna de las etiologías de la insuficiencia hepática avanzada en especial predispone al desarrollo de coronariopatía.

Discusión

La ocurrencia de coronariopatía encontrada en este estudio (17,6%) fue equivalente a la tasa de un 16,2% encontrada por Carey WD et al., que consideraron solamente a pacientes con edad superior a 50 años, con obstrucción severa de las arterias coronarias⁵. La prevalencia del 5%, resultado de los estudios de Plotkin et al⁶ sobre pacientes con más de 40 años con obstrucción coronaria significativa, fue mucho menor que la obtenida en este estudio. Esta prevalencia de un 17,6% es preocupante porque los riesgos de morbilidad y mortalidad de los pacientes con enfermedad arterial coronaria, una vez sometidos al trasplante de hígado, son significativamente aumentados, aun cuando la enfermedad arterial coronaria es tratada con medicamentos o cirugía antes del trasplante de hígado.⁸

La edad es sabidamente un factor de riesgo inmutable para el desarrollo de EAC¹, de modo que su prevalencia

Tabla 1 - Características clínicas de los 119 pacientes con insuficiencia hepática avanzada sometidos a la cinecoronariografía como evaluación preoperatoria para trasplante hepático

	Grupo Total	Coronariópatas	S/ Obstrucciones	Valor P	Prueba
Nro. Casos	119	21	98		
Edad	59,9(6,6)	62,2(5,9)	59,4(6,6)	0,0838	Mann-Whitney
Sexo Masc	90[75,6%]	18[85,7%]	72[73,5%]	0,2782	Fisher Exact test
IMC	26,2(4,7)	26,3(4,3)	26,2(4,8)	0,9917	Mann-Whitney
Hipertensión	36[30,3%]	10[47,6%]	26[26,5%]	0,0995	Fisher Exact test
Diabetes	19[16,0%]	6[28,6%]	13[13,3%]	0,1587	Fisher Exact test
Tabaco	56[47,1%]	10[47,6%]	46[46,9%]	0,9548	Fisher Exact test
Etilismo	82[68,9%]	16[76,2%]	66[67,3%]	0,5928	Fisher Exact test
Etiología					
Alcohol	30	6	24	0,7827	Fisher Exact test
Virus B	5	1	4	1,000	Fisher Exact test
Virus C	23	4	19	1,000	Fisher Exact test
Alcool+Virus	44	8	36	1,000	Fisher Exact test
Miscelánea	17	2	15	0,7338	Fisher Exact test
Colesterol Total	130,1(53,0)	135,4(51,7)	129,0(53,5)	0,8215	Mann-Whitney
HDL Colesterol	42,1(31,8)	38,6(7,7)	42,6(34,0)	0,4378	Mann-Whitney
LDL Colesterol	71,8(34,6)	69,6(30,7)	72,2(35,3)	0,9999	Mann-Whitney
Triglicéridos	74,5(38,4)	85,2(40,6)	72,4(37,7)	0,2178	Mann-Whitney

Edad (media y desviación estándar, en año); IMC (media y desviación estándar en kg/m^2 ; hipertensión, diabetes, tabaco y etilismo en cantidad total de casos y porcentaje; colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol y triglicéridos en mg/dL.

aumenta con la edad. En los pacientes analizados, la edad no se presentó como un factor de riesgo para desarrollo de EAC.

De igual manera, pertenecer al sexo masculino también constituye un factor de riesgo inmutable para EAC. Sin embargo, en este trabajo, no fue significativa la diferencia en la prevalencia de coronariopatía en individuos del sexo masculino o femenino, portadores de insuficiencia hepática avanzada. Este hecho se debe posiblemente a los mayores niveles de estrógeno encontrados en pacientes cirróticos⁴.

El IMC es una medición de la obesidad, que es un factor de riesgo para EAC, además de estar asociado a aumento de mortalidad tras un eventual trasplante de hígado¹⁰. Sin embargo, en los pacientes de este estudio, no hubo diferencia significativa entre la obesidad en los pacientes con o sin coronariopatía. De igual manera, el tabaquismo, conocido factor de riesgo para EAC, no fue mucho diferente en los grupos de pacientes con insuficiencia hepática avanzada con EAC o sin EAC.

La diabetes, a su vez, también no se presentó como factor de riesgo para EAC en pacientes con insuficiencia hepática avanzada. Este es un resultado inesperado, una vez que la diabetes suele asociarse a otras comorbilidades, como obesidad, hipertensión arterial y la propia EAC. Sabiéndose que el diabetes generalmente se desarrolla con alteraciones micro y macrovasculares y con un mayor riesgo de aterosclerosis¹¹, sería esperado que el diabetes se confirmara como factor de riesgo para EAC, aun en los pacientes con insuficiencia hepática avanzada.

Con relación al etilismo, se sabe que la ingesta moderada de alcohol reduce el riesgo de aterosclerosis por aumentar los niveles de HDL. Sin embargo, en cantidades excesivas, el alcohol lleva a la hipertensión arterial y a un mayor riesgo de oclusión arterial¹². A pesar de esto, el etilismo no se confirmó como factor de riesgo para EAC en los pacientes analizados.

La hipertensión arterial es un potente factor de riesgo cardiovascular, que puede propiciar el desarrollo de la aterosclerosis¹³. Además de esto, se agrava por el abuso de alcohol¹² y muchas veces está asociada a la diabetes¹¹. Como regla general, son encontrados niveles de presión más bajos en los pacientes cirróticos^{13,14}.

Con relación a los niveles séricos de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos, no se encontró diferencia significativa entre los grupos de pacientes hepatópatas con o sin coronariopatía. Debido a la enfermedad hepática avanzada, estos pacientes presentan niveles séricos de colesterol reducidos, resultantes de la pérdida de función del hígado, sin embargo, la hipocolesterolemia sería un factor protector en relación a la EAC.

Las diversas etiologías de la hepatopatía, por fin, también no mostraron relación con la predisposición a la EAC. Se esperaría que, al menos, la etiología alcohólica se destacara de alguna forma, ya sea por sus efectos benéficos al aumentar el HDL y reducir el riesgo cardiovascular, ya sea por sus efectos perjudiciales, elevando la presión arterial y aumentando los riesgos de oclusión arterial¹². Sin embargo,

el etilismo no se mostró significativamente diferente en los grupos con o sin coronariopatía.

Se utilizó la cinecoronariografía como patrón-oro para el diagnóstico de coronariopatía obstructiva. Tiukinhoy-Laing et al¹⁵, en 2006, también usaron la cinecoronariografía como estándar-oro, en 161 pacientes con edad igual o mayor que 45 años, en evaluación pre-operatoria para trasplante hepático. Constataron alta prevalencia de factores de riesgo para aterosclerosis, en que mitad de los casos presentaba hipertensión o diabetes y dos o más factores de riesgo además de la edad se encontraron en un número superior a la mitad. Se encontró prevalencia del 26% de enfermedad aterosclerótica moderada o severa. En ese grupo, la mayoría era de varones, adultos mayores y, frecuentemente, portadores de hipertensión o diabetes, resultado similar al que se encontró en este estudio.

Otros autores ya buscaron técnicas alternativas y no invasivas como, por ejemplo, la Tomografía Computarizada Cardíaca. McAvoy et al¹⁶ en 2008, evaluaron a 147 pacientes consecutivos en el preoperatorio de trasplante hepático ortotópico, con auxilio de la tomografía computarizada cardíaca, en búsqueda de la calcificación arterial coronaria. De este grupo, 46 se excluyeron del análisis ante la no información del score de calcio. Hicieron la comparación con varios factores de riesgo, por medio de análisis multivariado concluyendo que edad, presión arterial sistólica, glucemia de ayuno, cantidad de componentes del síndrome metabólico y número de vasos implicados permanecieron moderadamente asociados con calcificación arterial coronaria. Note que, básicamente, los mismos factores están presentes en el presente estudio.

Conclusión

Con base en este estudio, se puede concluir que la prevalencia de enfermedad obstructiva coronaria es elevada en pacientes con insuficiencia hepática avanzada en preoperatorio de trasplante hepático y que, en el análisis multivariado, solamente la hipertensión arterial fue factor de riesgo independiente con significancia estadística para el desarrollo de EAC. Por ser la hipertensión un factor de riesgo cambiante, este hallazgo orienta hacia una práctica de actitudes terapéuticas en la tentativa de evitarse o retrasarse el desarrollo de la EAC en el grupo de pacientes hepatópatas crónicos avanzados.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Braunwald E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997. p. 1105-25.
2. D'Arienzo A, Manguso F, Scaglione G, Vicinanza G, Bennato R, Mazzacca G. Prognostic value of progressive decrease in serum cholesterol in predicting survival in child-pugh C viral cirrhosis. *Scandinavian J Gastroenterol.* 1998; 33 (11): 1213-8.
3. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl.* 2001; 7 (9): 811-5.
4. Keeffe BG, Valentine H, Keeffe EB. Detection and treatment of coronary artery disease in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2001; 7 (9): 755-61.
5. Carey WD, Dumot JA, Pimentel RR, Barnes DS, Hobbs RE, Henderson JM, et al. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. *Transplantation.* 1995; 59 (6): 859-64.
6. Plotkin JS, Scott VL, Pinna A, Dobsch BP, De Wolf AM, Kang Y. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1996; 2 (6): 426-30.
7. Guckelberger O, Mutzke F, Glanemann M, Neumann UP, Jonas S, Neuhaus R, et al. Validation of cardiovascular risk scores in a liver transplant population. *Liver Transpl.* 2006 (12): 394-401.
8. Benedetti E, Massad MG, Chami Y, Wiley T, Layden TJ. Is the presence of surgically treatable coronary artery disease a contraindication to liver transplantation? *Clin Transplant.* 1999; 13 (1 Pt 1): 59-61.
9. Appleton CP, Hurst RT. Reducing coronary artery disease events in liver transplant patients: moving toward identifying the vulnerable patient. *Liver Transpl.* 2008; 14 (12): 1691-3.
10. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology.* 2002; 35 (1): 105-9.
11. Thuluvath PJ. When is diabetes mellitus a relative or absolute contraindication to liver transplantation? *Liver Transpl.* 2005; 11 (Suppl 2): S25-9.
12. da Luz PL, Coimbra SR. Alcohol and atherosclerosis. *An Acad Bras Cir.* 2001; 73 (1): 51-5.
13. Tedgui A, Mallat Z. Hypertension? A novel regulator of adaptive immunity in atherosclerosis? *Hipertension.* 2004; 44 (3): 257-82.
14. Kawakami M, Koda M, Murawaki Y. The prevalence of atherosclerosis in cirrhotic patients: assessment of two aspects of atherosclerosis and sclerosis. *Hepatology Res.* 2007; 37 (2): 152-7.
15. Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, De Luca L, Gafoor S, Blei A, et al. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol.* 2006; 98 (2): 178-81.
16. McAvoy NC, Kochar N, McKillop G, Newby DE, Hayes PC. Prevalence of coronary artery calcification in patients undergoing assessment for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14 (12): 1725-31.