

## Tratamiento de la enfermedad hepática alcohólica

J. Sillero F. de Cañete

### Fundamentos

A. Nos parece adecuado discutir el manejo de la hepatopatía alcohólica en atención a las siguientes consideraciones:

1. La magnitud del problema, tanto a nivel mundial como en el de nuestro país. En España hay alrededor de 2 millones de alcohólicos, y un 7% de la población adulta consume más de 100 ml de alcohol puro al día, un nivel ciertamente peligroso. El alcohol se responsabiliza en forma directa del 3-4% de la mortalidad.

2. La importancia y potencial severidad de la lesión hepática: aparece en el 25-30% de los adictos al etanol, aunque sólo en un 10% alcance la etapa de cirrosis. De entre las diversas lesiones orgánicas inducidas por el etanol, es justamente la cirrosis hepática la más mortífera.

3. Nuevas consideraciones fisiopatológicas acerca del daño alcohólico han originado en consecuencia aportaciones terapéuticas prometedoras, aunque todavía no decisivas ni plenamente fundamentadas.

B. Hay que partir de un aserto que a nosotros se nos antoja ya indiscutible: *la injuria alcohólica es ante todo un daño tóxico* producido por el etanol sobre el hígado (y otros tejidos), quedando en un plano secundario el papel del disturbio nutricional concomitante. Hay argumentos poderosos que apoyan este punto de vista:

1. La cirrosis hepática puede ocurrir el alcohólicos adecuadamente nutridos.

2. Hay condiciones de grave desnutrición (kwashiorkor, p.e.) que no producen hepatopatía cirrótica.

3. El factor clave en la capacidad agresiva del etanol reside en su cuantía: no aparece hepatopatía (al menos importante) por bajo de los 40 g de etanol diarios y en cambio su porcen-

taje acrece marcadamente entre los que consumen 160 g o más por jornada.

4. Se cita como decisiva la experiencia de LIEBER: en monos babuinos, una dieta calóricamente suficiente en la que el 50% de las calorías se aportan en forma de alcohol etílico puede ocasionar todos los cambios hepáticos, incluso cirrosis.

C. *Los mecanismos fisiopatológicos* por los que el etanol lesiona el hígado son diversos:

1. El etanol interacciona con los componentes lipídicos de las membranas celulares, produciendo alteraciones en la fluidez, con cambios en la composición de esos lípidos, en la dotación enzimática de las membranas y en su capacidad como barrera celular.

2. El metabolismo intrínseco del etanol conlleva una substancial modificación del potencial redox, con aumento del cociente NADH/NAD, lo que implica repercusiones metabólicas notables, como disminución de la neoglucogénesis, aumento de la producción de ác. láctico, descenso en la oxidación de los ácidos grasos, etc.

3. Los complejos («aductos») formados por acetaldehído y proteínas son igualmente perturbadores, ocasionando, p.e., inhibición de la secreción de proteínas por el hepatocito, alteraciones en las funciones biológicas de esas proteínas, combinación con macromoléculas tisulares, e incluso pueden convertirse en antígenos susceptibles de despertar reacción inmune.

4. El etanol promueve la aparición de radicales libres de oxígeno responsables de peroxidación lipídica.

5. El etanol daña selectivamente la zona 3 del acini hepático (región perivenular), que así se convierte en marca histológica del hígado alcohólico.

6. Hay un balonamiento de los hepatocitos, en parte por sobrecarga grasa pero también por acumulo de proteína (y secundariamente agua) no secretada al producirse una disminución del sistema de microtúbulos hepatocitarios.

7. El etanol promueve fibrogénesis a partir del lipocito (célula de Ito) capaz de convertirse en miofibroblasto.

8. En la lesión aguda alcohólica, se inhibe la regeneración celular por acción directa sobre el DNA hepatocitario.

9. Finalmente, hay que contar con el papel de la autoinmunidad (celular o humoral), establecida secundariamente frente a complejos acetaldehído-proteína u otras dianas celulares. Nuestros recursos terapéuticos tratarán de frenar estas perversiones fisiopatológicas, obviamente.

D. Ahora bien: la hepatopatía alcohólica no es unívoca sino polimorfa. Debemos distinguir, como es clásico, *tres tipos de lesiones* de diversa trascendencia clínica y de sesgo evolutivo también diferente:

1. Hígado graso alcohólico, la forma más ligera de hepatopatía, frecuentemente asintomática, fruto de consumos morigerados de etanol y susceptible de retrogradar espontáneamente con la abstinencia. Nos referimos a la esteatosis macrovesicular, ya que la microvesicular o «degeneración espumosa del hígado» procura un síndrome grave asimilable al Reye infantil.

2. La hepatitis alcohólica es una lesión inflamatoria mucho más seria, caracterizada por infiltración de polimorfonucleares, balonización y necrosis de hepatocitos principalmente pericentral y presencia de hialina alcohólica de Mallory. En las formas agudas graves la mortalidad puede ser superior al 50% de los casos, en especial cuando hay encefalopatía o síndrome hepatorenal.

3. La cirrosis alcohólica es la etapa final y más avanzada de la enfermedad enólica del hígado, con fibrosis extensiva y disecante y micronódulos; en ausencia de hepatitis alcohólica, resulta indistinguible de otros tipos de cirrosis. Nuestro tratamiento debe atemperarse a la etapa lesional mostrada por cada hígado individualmente.

#### Oferta terapéutica

Comentamos ahora una serie de medidas, dietéticas unas y farmacológicas otras, de valor comprobado en unos casos y sólo sugerido en los demás.

##### A. *Terapia nutricional*

Nos referimos al valor calórico y composición cualitativa de la dieta y a los suplementos que pueden agregarse en atención a carencias específicas. Si bien es verdad que muchos alcohólicos crónicos tienen una apariencia nutritiva adecuada o incluso se nos muestran obesos (a veces con aspecto cushingóide), es lo cierto que cuando sufren hepatopatía grave (hepatitis o cirrosis) la desnutrición es la regla. Una desnutrición calórico-proteica, que en parte se debe a la falta de aporte por anorexia y disturbios digestivos (vómitos, diarrea, malabsorción eventual) y en parte a un ingreso erróneo de calorías en forma de etanol (hasta un 50%), lo que se ha llamado «consumo vacío» o no nutritivo. Hay además deficiencias concretas de minerales (magnesio, cinc, calcio, potasio, selenio) y vitaminas (tiamina y otras del complejo B: liposolubles), amén de otros elementos específicos como S-adenosilmetionina, lecitina y ácidos grasos esenciales.

Nuestra propuesta nutricional se establece en los siguientes términos:

- dieta de 2.500 a 3.000 calorías;
- aporte proteico de 1.25 a 1.50 g por kg y día (80-120 g), a condición de que no exista encefalopatía o amenaza de ella; si hay duda acerca de la tolerancia, conviene pautas de incremento progresivo desde tasas muy bajas de 20-30 g diarios;
- suplemento de oligoelementos, contenidos en una dieta equilibrada o suplidos aparte; en determinados casos habrá que utilizar dosis altas de tiamina o vitaminas B<sub>12</sub> y K parenteralmente;
- puede ser necesario complementar la dieta con aminoácidos, en especial si la vía digestiva está perturbada; estos aminoácidos serán preferiblemente del tipo ramificado (leucina, isoleucina, valina: FO-80 o similar) cuando se

supone acusada gravedad y tendencia encefalopática.

#### B. Agentes farmacológicos

1. *Glucocorticoides*. Su uso está justificado por su gran poder antiinflamatorio y también por sus propiedades inmunosupresivas, habida cuenta la posible patogenia autoinmune secundaria implicada en la hepatopatía. Se suele indicar en la hepatitis alcohólica aguda y grave. De acuerdo con el metanálisis de MC CULLOUGH y los estudios de RAMOND, la corticoterapia es útil en la hepatitis encefalopática o con una «función discriminante» elevada, superior a 32. Para su cálculo se recurre a la siguiente fórmula:  $FD = 4.6 \times (\text{tiempo de protrombina del paciente} - \text{control}) + \text{bilirubina}/17$ . El tiempo de protrombina se expresa en segundos y la bilirubina total en mmol.

Suele utilizarse prednisona (40 mg  $\times$  día) o su equivalente en metilprednisona (32 mg) mejor que prednisona para eludir la transformación dependiente de la función hepática (aun cuando sólo se perturba en fases muy finales de la hepatopatía). Personalmente, tenemos experiencia satisfactoria de la corticoterapia a corto plazo (se emplean tandas de 4 semanas de duración), aunque desconocemos el impacto de esta medicación a plazo más largo, de posible evolución desde hepatitis a cirrosis.

2. *Colchicina*.—El fundamento de su empleo es que el alcaloide del *colchicum autumnale* posee evidentes potencialidades antiinflamatorias (produciendo disrupción microtubular en leucocitos que interfiere con la quimiotaxis, fagocitosis y degranulación, además de inhibir la producción de interleukina-1) y antifibrogénicas (previniendo la síntesis de procolágeno y facilitando su lisis al estimular la colagenasa). Así, nos encontramos con un fármaco susceptible de propuesta en cirrosis y en hepatitis alcohólica. Aunque nosotros solemos utilizarla frecuentemente en cirrosis biliar primaria, los resultados en el hígado cirrótico alcohólico son discordantes: KERSHENOBICH y su grupo señalan que la administración de colchicina puede prolongar la supervivencia (aunque no altera la causa de muerte), en tanto que PINTO y otros

no encuentran influencia significativa.

En el terreno de la hepatitis alcohólica, los estudios de TRINCHET, AKIVADIS y otros son negativos. Se ha utilizado una dosis de 1 mg diario 5 días de cada semana por plazos prolongados. El consenso actual es que, en el presente, la colchicina no debería ser usada en el manejo de rutina de la enfermedad hepática alcohólica. En la misma línea antifibrogénica se sitúan las experiencias preliminares con los inhibidores de la prolil-4-hidroxilasa: en concreto, HOE-077 (piridin-2-4-carboxilato diamida, que en el hígado se desamida y convierte en *ác. piridincarboxílico*); en su forma activa, se comporta como inhibidor competitivo de la enzima necesaria para la síntesis de colágeno. Se ha ensayado en dosis variables entre 250 y 1.500 mg, sin efectos tóxicos, y se tienen fundadas esperanzas en que sea capaz de frenar la fibrosis creciente que conduce a la hepatopatía cirrótica.

3. *S-adenosilmetionina (SAME)*.—En un parágrafo previo hemos señalado la relevancia de los déficits de lecitina, S-adenosilmetionina y *ác. grasos esenciales*. El interés por este tema no es reciente, ya que hace 40 años se sugirió que la falta de colina y metionina («factores lipotrópicos») podría contribuir a la hepatotoxicidad del etanol, en base a experiencias en ratas que no se substanciaron luego en los humanos. Los trabajos en particular de LIEBER y su grupo sobre SAME han reavivado el problema, ya que este proteico elemental es fuente donadora de grupos metilo necesarios entre otras cosas para convertir la fosfatidiletanolamina en lecitina; una disminución en la metilación altera la fluidez de las membranas celulares, según se ha anticipado anteriormente. SAME es además necesaria para la síntesis de glutatión, tripeptido azufrado que protege el hepatocito frente a la injuria oxidativa.

Los datos que sugieren el efecto beneficioso de SAME (y también de la misma lecitina con *ác. grasos insaturados*) son prometedores, aunque no definitivamente probados. SAME se aplica por vía parenteral en dosis de 100 mg diarios.

4. *Propiltiouracilo (PTU)*.—El empleo de este antitiroideo de síntesis tiene su origen en los trabajos ya clásicos de ORREGO y sus colabo-

radores acerca del estado hipermetabólico que el alcohol induce en las ratas, creando unas necesidades suplementarias de oxígeno a las que son especialmente susceptibles zonas centrilobulillares hepáticas, pudiendo esa hipoxia causar lesiones que lleguen a la necrosis. Varias experiencias más recientes de SHANBLOQUE, JOHN, y otros, sugieren que algo similar puede ocurrir en el hombre.

Las experiencias con PTU en sujetos afectos de hepatitis alcohólica crónica apuntan beneficio en casos de enfermedad grave (de acuerdo con ORREGO, con un «índice de severidad combinada clínica y de laboratorio» adverso), a condición de que el paciente se mantenga abstemio. Son necesarias dosis altas.

En todo caso, la situación actual respecto a PTU es ésta: hay evidencia convincente de la existencia de un estado hipermetabólico en alcohólicos con hepatopatía, pero aún no podemos recomendar PTU fuera de los ensayos controlados.

5. *Insulina y glucagon.*—La aplicación de estas hormonas se basa en su capacidad para promover regeneración, comprobada experimentalmente tras hepatectomía parcial y en el modelo murino de hepatitis fulminante. Hay experiencias llevadas a cabo en humanos por BAKER, FEHER, BIRD y otros, empleando dosis de insulina de 24-30 u × día y de glucagon de 3 mg diarios, durante plazos de tres semanas. Los resultados en su conjunto no son convincentes, por lo que puede concluirse que no hay indicación para esta terapia en el manejo de la hepatopatía alcohólica.

#### Trasplante hepático en el hígado alcohólico

Llevamos una década de resultados relativamente exitosos del trasplante hepático ortotópico, tanto en hepatitis agudas fulminantes como en hepatopatías crónicas en fase terminal. Un grueso contingente de este último tipo de enfermos tiene daño enólico; por lo tanto, es válido plantear el trasplante como una opción más en el tratamiento de la hepatopatía alcohólica.

La indicación única es la cirrosis hepática avanzada, ya que la hepatitis tiene una evolución

muchas veces impredecible y de regresión sorprendente. Las condiciones son similares a las de otros tipos de cirrosis, a las que se unen la conveniencia de la abstención, tan exigible para algunos grupos como que se muestran dispuestos a rechazar para trasplante a aquellos pacientes incapaces de abandonar el hábito alcohólico.

De acuerdo con BLOOR, MAPOLES y SIMON, se plantean tres cuestiones al respecto de este tópico:

1. *¿Hay alguna diferencia pronóstica en la evolución del trasplante por el hecho de que se trate de una cirrosis alcohólica?*

La respuesta es no. Aunque se tenía la impresión de que los alcohólicos constituyen un colectivo de mal pronóstico, las supervivencias obtenidas al cabo de un año por ejemplo rondan el 70%, similares a las de otros grupos de hepáticos terminales.

2. *¿Qué criterios de selección deben aplicarse para maximizar el desenlace favorable del trasplante?*

Al menos, estos dos:

— descartar la presencia de otras enfermedades graves e irreversibles relacionadas con el alcohol (malignidades inclusive), y

— asegurar en lo posible la abstinencia, pareciendo que si se mantiene por un plazo (¿seis meses?) antes de realizar el trasplante los resultados del mismo pueden ser mejores: en todo caso, la no abstinencia no debe ser causa de demora de un trasplante que se juzgue urgente.

3. *¿Cuál es el futuro del alcohólico trasplantedo que sigue bebiendo?*

Por lo general, malo; peor desde luego que el del abstemio. BADDOUR et al., subrayan el frecuente deterioro del injerto, acaso como consecuencia de factores patogénicos autoinmunitarios entretenidos y exaltados por el consumo persistente de etanol.

Quizá sea pertinente hacer algún comentario sobre la *terapia inmunosupresiva* exigida para la tolerancia prolongada del trasplante hepático. Adelantemos que este aloinjerto es algo mejor aceptado que el de riñón o corazón y que el advenimiento de la ciclosporina A representa un paso decisivo para conseguir la inmuno-

tolerancia. El par ciclosporina-prednisona mantiene la situación prolongadamente, y cuando surgen episodios de rechazo agudo (confirmados por biopsia) el tratamiento con dosis elevadas de metil-prednisona consigue regularmente superarlos. Un rechazo que continúa pese a la terapia adecuada, se considera refractario.

Dicho esto, hay que añadir como novedoso que se van conociendo nuevos inmunosupresivos útiles para el acondicionamiento del receptor. Recientemente se ha publicado un multicéntrico con Tacrolimus (FK-506), un macrólido obtenido del *Streptomyces tsukubaensis* considerado en la prensa no especializada (*N. York Times*) como «droga milagrosa». En el referido estudio se ha demostrado que su potencia inmunosupresora es al menos equivalente a la de ciclosporina (actuando además por un mecanismo similar: impedir que la señal antigénica llegue al núcleo de los linfocitos T y que se genere en consecuencia interleukina-2); tiene la esencial ventaja de proporcionar un menor nú-

mero de rechazos crónicos refractarios, aunque a costa de algún grado superior de nefro y neurotoxicidad.

No termina con ello el avance en inmunosupresivos; podemos citar como productos en fase de ensayo:

— Neoral, una nueva formulación mejorada de la ciclosporina A;

— Micofenolato mofetil (RS-61443), análogo purínico con ventajas sobre azathioprina;

— Sirolimus, otro macrólido semejante a Tacrolimus que carece en cambio de su nefrotoxicidad.

Al término de este trabajo, quisiéramos enfatizar un aspecto que hasta ahora sólo ha sido citado marginalmente: la importancia decisiva de la supresión de todo tipo de ingesta alcohólica como recurso terapéutico en primerísima línea de la hepatopatía alcohólica. Quede dicho con todos los pronunciamientos y subrayados. ◀

J. Sillero F. de Cañete, *Internista*

#### Bibliografía

1. SALLERAS, L.; BACH, L.: «Alcohol y salud», en *Medicina Preventiva y Social*. G. Piédrola y otros, págs. 1.278-93.
2. SILLERO, J. M.: *El alcohol: una agresión metabólica y nutricional. Actualizaciones en Metabolismo y Nutrición*. F. Escobar Jiménez. Ed. by Lilly, 1994.
3. LIEBER, C. S.; DE CARLI, L. M.: «Animal models of ethanol dependence and liver injury in rats and baboons». *Fed. Proc.*, 1976, 35:1.233-6.
4. KOLANT, H.: «Absorption, diffusion, distribution and elimination of ethanol: Effects on biological membranes», in *The Biology of Alcoholism*. Kising B. & Beagleiter, H., eds., págs. 1-62. Plenum Press, New York, 1971.
5. KALANT, H.; KHANNA, J. M.; LOTH, J.: «Effect of chronic intake of ethanol on pyridine nucleotide levels in rat liver and kidney». *Canad. J. Phys. Pharmacol.*, 1970, 48:542-9.
6. LIN, R. C. et al.: «Protein acetaldehyde adducts in serum of alcoholic patients». *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 1990, 14:438-43.
7. STECE, T. E.: «Acetaldehyde-induced lipid peroxidation in isolated hepatocytes». *Com. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1982, 36:287-97.
8. INGELMA-SUNDBERG, M.; JOHANSON, J.; PENTILA, K. E., et al.: «Centrilobular expression of ethanol inducible cytochrome P450 in rat liver». *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 1988, 157:55-60.
9. TUMA, D. J.; JENNET, R. B.; SORRELL, M. F.: «Effects of ethanol on the synthesis and secretion of hepatic secretory glycoproteins and albumin». *Hepatology*, 1981, 1:590-8.
10. MOSHAGE, H.; CASIN, A.; LIEBER, C. S.: «Acetaldehyde selectively stimulates collagen production in cultured rat liver fat storing cells but not hepatocytes». *Hepatology*, 1990, 12:511-8.
11. WOORALL, S., et al.: «Antibodies against acetaldehyde-modified epitopes: an elevated response IgA in alcoholics». *Eur. J. Clin. Invest.*, 1991, 21:90-5.
12. RODÉS, J., et al.: *Alcoholismo (Monografía)*. Sociedad Andaluza de Medicina Interna. Jaén, 1988.
13. BLOOR, J. H.; MAPLES, J. E.; SIMON, F. R.: «Alco-

holic liver disease: new concepts of pathogenesis and treatment», *Adv. Intr. Med.*, 1994, 39:44-92.

14. MARSANO, L.; MC CLAIN, C. J.: «Nutrition and the alcoholic liver disease», *JPEN*, 1991, 15:337-44.
15. TAVILL, A. S.; MC CULLOUGH, A. J.: «Nutrition and the liver», *Sem. Liver Dis.*, 1991, 11:265-348.
16. MUÑOZ, S. J.: «Nutritional therapies in liver disease», *Sem. Liver Dis*, 199, 11:278-91.
17. IMPERIALE, T. F.; MC CULLOUGH, A. J.: «Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials», *Ann. Intern. Med.*, 1990, 113:299-307.
18. RAMOND, M. J.; POYNARD, T.; RUEFF, B., et al.: «A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis», *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326:507-12.
19. KERSHENOBICH, D.; ALCOCER, J.; QUIROGA, A., et al.: «Effect of colchicine in immunoregulatory T-lymphocytes and monocytes in patients with primary biliary cirrhosis (abstract)», *Clin. Res.*, 1984, 32:496.
20. EHRLICH, H. P.; ROSS, P.; BORNSTEIN, P.: «Effects of antimicrotubular agents in the secretion of collagen. A biochemical and morphological study», *J. Cell. Biol.*, 1974, 62:390-405.
21. HARRIS, E. D.; KRANE, S. M.: «Effects of colchicine on collagenase in cultures of rheumatoid synovium», *Arthritis Rheum.*, 1971, 14:669-84.
22. KERSHENOBICH, D.; VARGAS, F.; GARCÍA-TSAO, G., et al.: «Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver», *N. Engl. J. Med.*, 1988, 318:1.709-13.
23. PINTO, H. C.; ALEXANDRINO, P.; SANTOS, P. M., et al.: «Colchicine in alcoholic cirrhosis. Preliminary results of a double-blind randomized trial», *Abstract 739. Hepatology*, 1992, 16:229 A.
24. AHRIVIDIS, E. A.; STEINDEL, H.; PINTO, P. C., et al.: «Failure of colchicine to improve short-term survival in patients with alcoholic hepatitis», *Gastroenterology*, 1990, 99:811-8.
25. BICKEL, M.; BOADER, E.; BROCKS, D. C., et al.: «Beneficial effects of inhibitors of prolyl-4-hydroxylase in CCl<sub>4</sub>-induced fibrosis of the liver in rats», *J. Hepatol.*, 1991, 13 (Suppl. 13):S26-S34.
26. LIEBER, C. S.; COSINI, A.; DE CARLI, L. H., et al.: «S-adenosyl-L-methionine attenuates alcohol-induced liver injury in the baboon», *Hepatology*, 1990, 11:165-272.
27. CHAWLA, P. K.; BONKOVSKY, H. L.; GALAMBOS, J. T., et al.: «Biochemistry and pharmacology of S-adenosyl-L-methionine and rationale for its use in liver disease», *Drugs*, 1990, 40 (Suppl 3):98-110.
28. ISRAEL, Y.; KOLANT, H.; ORREGO, H., et al.: «Experimental alcohol-induced hepatic necrosis: Suppression by propylthiouracil», *Proc. Nat. Acad. Sci.*, USA, 1975, 72:1.137-41.
29. SHANBHOGUE, R. L.; BISTRIAN, B. R.; JENKINS, R. L., et al.: «Resting energy expenditure in patients with end-stage liver disease and normal population», *JPEN*, 1987, 11:305-8.
30. ORREGO, H.; BLAKE, J. E.; BLENDIS, L. M., et al.: «Long-term treatment of alcoholic liver disease disease with propylthiouracil», *N. Engl. J. Med.*, 1988, 317:1.421-7.
31. BAKER, A. L.; JAASPAN, J. B.; HAINES, N. W., et al.: «A randomized clinical trial of insulin and glucagon infusion for treatment of alcoholic hepatitis: Progress report in 50 patients», *Gastroenterology*, 1987, 80:1.410-4.
32. FEHER, J.; CORNIDES, A.; ROMANY, A., et al.: «A prospective multicenter study of insulin and glucagon infusion therapy in acute alcoholic hepatitis», *J. Hepatol.*, 1987, 5:224-31.
33. HOWARD, T. K.; PODESTA, L. G.; SHER, L. S., et al.: «Liver transplantation», in *Kaplowith N (ed.), Liver and Biliary Diseases*, págs. 566-86. Williams & Wilkins, Baltimore, 1992.
34. BIRD, G. L. A.; O'GRADY, J. G.; HARVEY, F. A. M., et al.: «Liver transplantation in patients with alcoholic cirrhosis: Selection criteria and rates of survival and relapse», *BMJ*, 1990, 301:15-7.
35. KUMAR, S.; POUND, D.; VAN THIEL, D. H.: «Long-term survival following liver transplantation in patients with alcoholic liver disease (abstract)», *Gastroenterology*, 1992, 102:A837.
36. BODDOUR, N.; DEMETRIS, A. J.; SHAH, G., et al.: «The prevalence, rate of onset and spectrum of histologic disease in alcohol abusing liver allograft recipients (abstract)», *Gastroenterology*, 1992, 102:A777.
37. COLNE, R. Y.: «Immunosuppression in liver transplantation», *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331:1.194-5.
38. THE U.S. MULTICENTER FK506 LIVER STUDY GROUP: «A comparison of Tacrolimus (FK-506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation», *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331:1.110-5.