

Indicaciones y oportunidad del trasplante hepático

Andrés E Ruf, Federico G Villamil

Unidad de hepatología, cirugía hepatobiliar y trasplante hepático. Fundación Favaloro

Acta Gastroenterol Latinoam 2008;38:75-88

Resumen

El trasplante hepático (TH) está indicado en pacientes con enfermedades hepáticas agudas o crónicas severas e irreversibles para las cuales no exista un tratamiento alternativo y en ausencia de contraindicaciones. Las indicaciones de TH pueden ser agrupadas en cuatro categorías: cirrosis hepática, hepatitis fulminante, tumores hepáticos y defectos genéticos de origen hepático que producen daño en otros órganos. Deben ser derivados para TH los pacientes con cirrosis que desarrollen cualquier complicación mayor o coagulopatía. La derivación precoz es "la clave del éxito" en la hepatitis fulminante por el alto riesgo de muerte y por tener una evolución mayormente impredecible. La oportunidad del TH es el momento en la historia natural de la hepatopatía cuando la supervivencia esperada es mayor con TH que en lista de espera. Estudios recientes han sugerido que el máximo beneficio del TH se obtiene en pacientes con MELD >15. Sin embargo, en algunos casos sin riesgo de muerte inminente, el objetivo del TH es mejorar la calidad de vida o prevenir contraindicaciones como la progresión del hepatocarcinoma cuando el tiempo de espera excede los 8 meses. Actualmente existe una marcada desproporción entre el número de donantes disponibles y el número creciente de potenciales receptores, lo que ha determinado un incremento progresivo del tiempo y mortalidad en lista. La racionalidad de distribuir los órganos en base al score de MELD es otorgar prioridad en la lista a los candidatos más enfermos y a aquellos que no pueden esperar como los pacientes con hepatocarcinoma.

Palabras claves: trasplante hepático, modelo MELD, cirrosis, falla hepática fulminante, hepatocarcinoma.

Indications and timing of liver transplantation

Summary

Liver transplantation (OLT) is indicated in patients with severe and irreversible acute or chronic liver disease without alternative therapy and in the absence of contraindications. Indications for OLT can be grouped in four categories, namely cirrhosis, fulminant hepatitis, malignant hepatic tumors and liver-based genetic defects that trigger damage of other organs. Patients with cirrhosis should be referred for OLT after the onset of any of the major complications or coagulopathy. Early referral is crucial in fulminant hepatitis due to the high mortality with medical therapy and the unpredictable nature of this condition. Ideal timing for OLT is the moment in the natural history of the disease when the expected survival of patients on the waiting list is higher with than without OLT. Recent data suggest that maximal benefit of OLT is obtained in patients with a MELD score >15. However, in some cases with no imminent risk of death, OLT is indicated to improve quality of life or to prevent contraindications such as progression of hepatocellular carcinoma. At present, there is a marked disproportion between the number of donors available and the growing number of patients listed worldwide, which in turn has resulted in prolongation of the time-interval to OLT and waitlist mortality. The rationale of allocation systems utilizing the MELD score is to prioritize on the waiting list patients with severe liver dysfunction ("the sickest first") and those with hepatocellular carcinoma who may lose the benefits of OLT when waitlist time exceeds eight months.

Key words: liver transplantation; model for end-stage liver disease, cirrhosis, fulminant hepatic failure, hepatocellular carcinoma.

Abreviaturas

TH: trasplante hepático

Correspondencia: Andrés E Ruf
Av Belgrano 1782, Piso 5, C1093AAE. Bs As, Argentina
E-mail: aruf@favaloro.org

HTPP: hipertensión portopulmonar
MELD: *Model for End Stage Liver Disease*
HF: hepatitis fulminante
HCV: virus de la hepatitis C
HAV: virus de la hepatitis A
HCC: carcinoma hepatocelular
HBV: virus de la hepatitis B
HIV: virus de la inmunodeficiencia humana

Conceptualmente el trasplante hepático (TH) está indicado en pacientes con enfermedades hepáticas agudas o crónicas severas e irreversibles para las cuales no exista un tratamiento alternativo eficaz y en ausencia de contraindicaciones para el procedimiento.¹

La trasplantología es una de las áreas de la medicina en las que se han producido mayores avances en las últimas dos décadas. A pesar de su innegable complejidad quirúrgica, el TH ha dejado de ser un procedimiento artesanal solo practicable por cirujanos virtuosos para convertirse en una operación mayormente de rutina y al alcance de muchos profesionales que han completado un entrenamiento adecuado. Esto ha llevado a un incremento progresivo y quizás desproporcionado del número de programas de TH, pero con bases lógicas ya que hoy un centro de hepatología que no dispone de este recurso debe derivar a los pacientes con enfermedades hepáticas avanzadas. La experiencia acumulada ha demostrado que muchas de las contraindicaciones del pasado hoy son indicaciones formales de TH.² La disponibilidad de tratamientos cada vez más efectivos para complicaciones de la cirrosis como las infecciones bacterianas, el síndrome hepatorenal y la hipertensión portopulmonar (HTPP), sumado al mejor manejo preoperatorio en las unidades de terapia intensiva, han permitido trasplantar a muchos pacientes en condición crítica que antes fallecían en forma irremediable. Los avances en la técnica quirúrgica y la anestesia han disminuido en forma significativa la duración de la cirugía, el tiempo de isquemia y especialmente el requerimiento transfusional, variables de reconocido impacto en la morbimortalidad postoperatoria. Hoy disponemos de múltiples fármacos inmunosupresores cuya acción sinérgica permite utilizarlos en dosis bajas y diferentes combinaciones para disminuir la toxicidad y poder trasplantar con buenos resultados a pacientes con insuficiencia renal, diabetes o citopenias seve-

ras.³ Por último, y a pesar del elevado costo, el número de pacientes con acceso al TH es cada vez mayor. En Argentina el TH es parte del Programa Médico Obligatorio y por ley debe ser cubierto por todos los financiadores de la salud, a lo que se suma la disponibilidad de centros públicos a los que tienen acceso aquellos sin cobertura social.

Los avances mencionados han determinado un incremento exponencial del número de candidatos que ingresan en lista de espera sin un aumento paralelo del número de donantes cadavéricos, lo que a su vez no ha podido compensarse con la utilización de órganos no ideales, la bipartición hepática y el TH con donantes vivos. El desbalance entre donantes y receptores, un fenómeno universal, ha resultado en un incremento progresivo del intervalo al TH y especialmente de la mortalidad en lista de espera. Muchos pacientes en todo el mundo no tendrán acceso al esperado donante. Para intentar paliar esta injusticia los sistemas de distribución de órganos han tenido que adaptarse a realidades cambiantes. Hoy prima el concepto que deben tener prioridad para el TH los pacientes que lo necesitan con mayor urgencia, los más enfermos (*"the sickest first"*).⁴

Publicaciones recientes han demostrado que los pacientes con descompensación inicial de la cirrosis, expresada por un valor bajo del *Model for End Stage Liver Disease* (MELD), tienen mayor mortalidad con el TH que permaneciendo en lista de espera.⁵ Por lo tanto, en todo paciente derivado a un centro de TH es esencial establecer, con la mayor precisión posible, la severidad de la enfermedad hepática y el riesgo de muerte. Las preguntas más importantes que analizaremos en este artículo son: ¿cuáles son las indicaciones de TH?, ¿cuándo derivar un paciente a un centro de TH?, y ¿cuál es la oportunidad ideal o *timing* del TH?

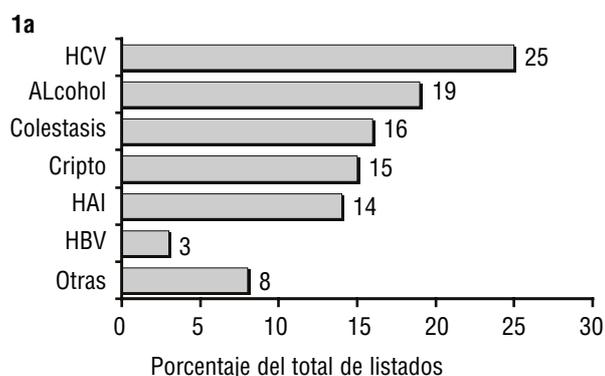
Indicaciones de trasplante hepático

Las indicaciones de TH pueden ser agrupadas en cuatro categorías: 1) Cirrosis hepática; 2) Insuficiencia hepática aguda fulminante o hepatitis fulminante (HF); 3) Tumores hepáticos; y 4) Defectos genéticos de origen hepático que producen daño irreversible en otros órganos. (Tabla 1)

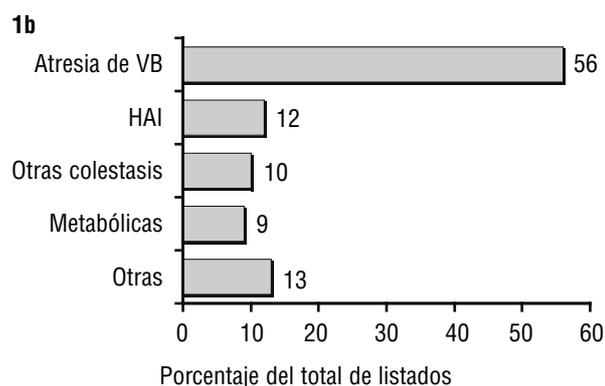
La cirrosis descompensada es la indicación más frecuente de TH en todo el mundo. La etiología de la cirrosis difiere marcadamente en la población adulta y pediátrica (Figura 1a y 1b). En los adultos predominan las cirrosis de tipo hepatocelular, siendo la etiología más frecuente la infección crónica

Tabla 1. Indicaciones de trasplante hepático en adultos y niños.

1- Insuficiencia hepática aguda fulminante
Hepatitis viral (HAV, HBV/HDV, HCV, HEV)
Hepatotoxicidad (tóxicos directos, fármacos o drogas)
Hepatitis autoinmune
Enfermedad de Wilson
Etiología indeterminada o criptogénica
Otras
2- Cirrosis hepática
• Hepatocelular
Hepatitis C
Hepatitis B
Hepatitis autoinmune
Alcohol
• Colestáticas
Cirrosis biliar primaria
Cirrosis biliar secundaria
Colangitis esclerosante primaria
Atresia de vías biliares
Síndrome de Alagille
Ductopenia no sindrómica
Fibrosis quística
• Metabólicas
Deficiencia de alfa-1-antitripsina
Enfermedad de Wilson
Esteatohepatitis no alcohólica
Hemocromatosis hereditaria
Hemocromatosis neonatal
Tirosinemia
Glucogenosis tipo IV
• Criptogénicas
• Otras
3- Defectos genéticos de origen hepático
Polineuropatía amiloidótica familiar
Hipercolesterolemia familiar homocigota
Hiperoxaluria primaria tipo 1
4- Tumores hepáticos malignos
• Primitivos
Hepatocarcinoma
Hepatoblastoma
Hepatocarcinoma fibrolamelar
Hemangioendotelioma epiteloide
Colangiocarcinoma
• Metastásicos
Tumores neuroendócrinos
5- Misceláneas
Poliquistosis hepática
Síndrome de Budd-Chiari
Telangiectasia hemorrágica hereditaria

Figura 1. Etiología de la cirrosis en lista de espera para trasplante hepático en Argentina del 12-07-04 al 11-07-06 (a) en 1006 adultos y (b) en 187 niños. Datos proporcionados por el Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante, INCUCAI.⁶

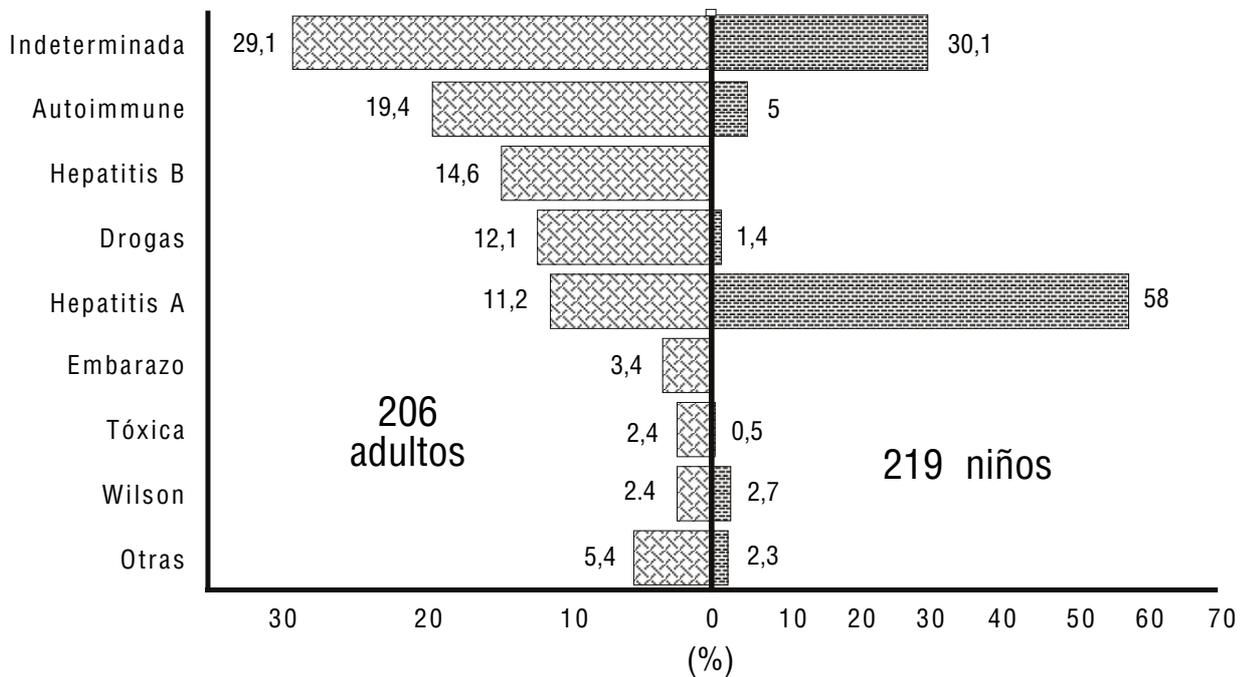
Abreviaturas: (HCV) hepatitis C, (Cripto) cirrosis criptogénica, (HAI) hepatitis autoinmune, (HBV) virus de la hepatitis B, (Colestasis) colestasis crónicas dentro de las cuales se incluye a la cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, ductopenia del adulto y cirrosis biliar secundaria.



Abreviaturas: (Atresia de VB) atresia de vías biliares, (HAI) hepatitis autoinmune.

por el virus de la hepatitis C (HCV) seguida de la alcohólica y la hepatitis autoinmune. Por el contrario, la mayoría de las cirrosis en niños son de tipo colestásico y debidas especialmente a la atresia de vías biliares que es la indicación más frecuente de TH en pediatría.^{2,6}

Existen también claras diferencias en el espectro etiológico de la HF de acuerdo a la edad (Figura 2). En niños de Argentina, y en menor medida de otros países de América del Sur, el 50%-60% de las HF se deben a infección aguda por el virus de la hepatitis A (HAV), circunstancia muy inusual en otras geografías.⁷ Luego de instrumentarse la vacunación obligatoria en Argentina en el año 2005 la proporción de HF por HAV parece haber disminuido,

Figura 2. Etiología de la hepatitis fulminante en 219 niños y 206 adultos en Argentina. Encuesta de la Sociedad Argentina de Trasplante, 2001.⁷

aunque esto todavía no ha sido demostrado en forma categórica. La HF en adultos tiene un espectro etiológico más amplio (Figura 2). En la encuesta de la Sociedad Argentina de Trasplante (F Villamil, comunicación personal) un tercio de los casos fueron rotulados como de causa indeterminada, mientras que el 19% se debieron a formas agudas de hepatitis autoinmune, prevalencia mucho mayor que la observada en otras áreas del mundo.⁷ Debe destacarse que en los últimos dos años la HF fue la segunda indicación más frecuente de TH en niños de Argentina, representando un tercio de todos los pacientes en lista, mientras que en los adultos la proporción fue de solo 7%.⁶

El carcinoma hepatocelular (HCC) es el tumor hepático que con mayor frecuencia requiere un TH. En nuestro país, como en otras regiones de Occidente, la mayoría de los HCC, alrededor del 60%, ocurren en pacientes con cirrosis por HCV.⁸

Excepcionalmente tienen indicación de TH otros tumores malignos en pacientes sin cirrosis como el hemangioendoteloma epitelioides, el HCC fibrolamelar o las metástasis masivas de neuroendocrinos cuando son irreseables y no existe diseminación extrahepática.⁹⁻¹² Debido a su biología tumoral más favorable la supervivencia post-TH en estos tumores es de alrededor de 50% a los 5 años, cifra más

que aceptable como para justificar el uso de los escasos donantes disponibles. En la población pediátrica la indicación de TH por tumores malignos es muy infrecuente ya que la mayoría de los hepatoblastomas pueden ser tratados con la combinación de quimioterapia y cirugía de resección.¹³

La polineuropatía amiloidótica familiar o amiloidosis familiar, la hiperoxaluria tipo 1 y la hipercolesterolemia familiar homocigota son enfermedades metabólicas que requieren TH para corregir un defecto genético que produce daño severo de otros órganos.¹⁴⁻¹⁶

Contraindicaciones para el trasplante hepático

El número de contraindicaciones para el TH se ha reducido marcadamente en las últimas dos décadas (Tabla 2).

Tabla 2. Contraindicaciones para el trasplante hepático.

Alcoholismo o drogadicción activa
Trastornos psiquiátricos severos
Falta de contención social o familiar
Cáncer extrahepático
Enfermedades cardiovasculares o pulmonares severas e irreversibles
Hipertensión porto-pulmonar severa
Fallo multiorgánico
Edad extrema de la vida
Obesidad mórbida (índice de masa corporal >40)
Mal estado general y nutricional

El TH no debe indicarse en pacientes con ingesta activa de alcohol hasta no certificar al menos 6 meses de abstinencia. Por un lado, la cirrosis puede retornar a la etapa compensada luego de la abstinencia al desaparecer las lesiones agudas por alcohol (esteatosis, inflamación, fibrosis reciente) y mejorar la hipertensión portal. Por otro lado, y al igual que con otras adicciones, los candidatos a TH deben evidenciar complacencia con las indicaciones médicas, hecho de gran importancia para minimizar la recurrencia del hábito luego del TH y para asegurarse que cumplirán con el tratamiento inmunosupresor en forma correcta. La "regla de los 6 meses" no ha sido validada científicamente, pero su aplicación en la práctica es universalmente aceptada.¹⁷ En los pacientes con hepatopatía alcohólica severa y que "no pueden esperar" el TH puede considerarse solo en aquellos con una evaluación psicosocial muy favorable, aunque esto es todavía controvertido.¹⁸

La hepatitis B, el colangiocarcinoma, la HTPP, el compromiso irreversible de otro órgano y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) han dejado de ser contraindicaciones para el TH.¹⁹⁻²⁵

La utilización combinada de gammaglobulina hiperimmune B y antivirales orales previene la recurrencia de la infección por el virus de la hepatitis B (HBV) en el 95% de los casos, lo que a su vez se tradujo en un incremento muy significativo de la sobrevivencia. Hoy la hepatitis B es considerada una excelente indicación de TH.¹⁹

Investigadores de la Clínica Mayo han demostrado que utilizando un protocolo complejo de radioterapia y quimioterapia secuencial pre-TH puede ofrecerse la curación o sobrevivencia prolongada a pacientes con colangiocarcinoma.²⁰ Este protocolo, por su complejidad, es difícil de instrumentar en nuestro país, por lo cual el colangiocarcinoma sigue siendo una contraindicación para TH en la mayoría de los centros.

Numerosos estudios han demostrado que la HTPP se asocia a un elevado riesgo de muerte en el postoperatorio inmediato. Esto se debe al marcado incremento de la presión pulmonar en la fase de reperfusión del TH que lleva a la insuficiencia ventricular derecha, fallo circulatorio y disfunción del injerto por la combinación de congestión e isquemia.²¹ El TH está contraindicado en pacientes con HTPP moderada o severa, definida por una presión pulmonar media ≥ 35 mmHg asociada a una resistencia vascular pulmonar ≥ 240 dinas/seg/cm-5. Por el contrario, en las formas leves de HTPP la evolución

post-TH es similar a la de los paciente con presión pulmonar normal.²²

La terapia antirretroviral de alta eficacia ha determinado una disminución muy significativa del riesgo de muerte por infecciones oportunistas en pacientes HIV-positivos. Paradójicamente esta mayor expectativa de vida se ha visto limitada por el incremento de la mortalidad debido a enfermedad hepática terminal por coinfección del HIV con HBV, HCV o ambos agentes. Los resultados del TH en pacientes con infección por HIV que presentan viremia negativa, ausencia de enfermedad marcador y un recuento de linfocitos CD4 $>100/\text{mm}^3$ son comparables a los de los receptores con HIV negativo.²³ En base a la experiencia internacional y a una Conferencia de Consenso de la Sociedad Argentina de Trasplante hoy en nuestro país varios centros aceptan como candidatos a TH al subgrupo de pacientes con infección por HIV y criterios virológicos, inmunológicos y psicológicos favorables.²⁴

En el pasado el TH estaba contraindicado cuando existía daño severo de otros órganos. Hoy muchos de estos pacientes son candidatos a trasplantes combinados de hígado con riñón, corazón, *block* cardiopulmonar, intestino, páncreas o médula ósea.²⁵

Derivación a un centro de trasplante hepático

Los profesionales que en su práctica clínica atienden a pacientes con enfermedades hepáticas deben comprender que el acceso al TH es un proceso que incluye una serie de etapas médicas (consulta inicial, evaluación, inclusión en lista) y administrativas que requieren tiempo. Por lo tanto, para maximizar la aplicabilidad del TH es necesario que la derivación se instrumente cuando a criterio del médico exista indicación de reemplazar el hígado enfermo, pero antes del desarrollo de complicaciones severas e irreversibles que puedan contraindicar el procedimiento o incrementar la morbimortalidad postoperatoria. Esto se refleja en algunos dichos frecuentemente usados por los trasplantólogos con fines docentes como: "Es preferible trasplantar 6 meses antes que una semana después" o "La complicación más grave que puede tener un candidato a TH es fallecer en lista de espera". En condiciones ideales debe existir una comunicación fluida entre el médico derivador y el trasplantólogo ya que sus esfuerzos son sinérgicos en pro del paciente. El rol del médico de cabecera no termina con la derivación de su paciente a un centro de TH ya que muchos casos pueden y deben ser seguidos en forma conjunta durante el tiempo de

espera. Hoy, todos los médicos que atienden pacientes con hepatopatías deben conocer los criterios básicos que indican la necesidad de un TH y, ante la duda, es mejor "derivar de más que de menos" ya que derivar no es sinónimo de trasplantar.

La derivación a un centro de TH depende en gran medida del tipo de enfermedad hepática. La sola presencia de cirrosis no constituye una indicación de TH ya que en pacientes con enfermedad compensada el riesgo de muerte es muy bajo.^{26,27} Por el contrario, la aparición de cualquiera de las llamadas complicaciones mayores de la cirrosis indica que existe una disminución de la expectativa de vida y la necesidad de considerar un TH. Conceptualmente deben ser derivados para TH todos los cirróticos que desarrollan ascitis, peritonitis bacteriana espontánea u otras complicaciones infecciosas, síndrome hepatorenal, encefalopatía portosistémica, síndrome hepatopulmonar o hemorragia variceal. Estas complicaciones deben ser consideradas como predictores independientes del riesgo de muerte y necesidad potencial de TH. Deben ser también derivados los pacientes que en ausencia de las complicaciones mencionadas presentan una disminución de la reserva funcional del hígado, expresada fundamentalmente por la coagulopatía y otros marcadores de insuficiencia hepatocelular.^{2,27}

En muchas oportunidades existen tratamientos alternativos de la enfermedad de base o de las complicaciones que pueden prevenir o postergar la realización de un TH. Los pacientes con hepatitis autoinmune, hepatitis B y enfermedad de Wilson pueden presentar reactivaciones espontáneas con brotes necroinflamatorios que en presencia de cirrosis lleven a una descompensación aguda y muchas veces severa. La administración de tratamientos específicos como corticosteroides, antivirales orales y d-penicilamina, respectivamente, pueden revertir la insuficiencia hepática y la descompensación de la cirrosis en algunos casos, pero no en todos.²⁸⁻³¹ Por tal motivo, si la disfunción hepática es severa, estos pacientes deben ser evaluados para TH e incluidos en lista de espera. De obtenerse una mejoría significativa con el tratamiento médico se los puede inactivar o incluso remover de la lista.³¹ La disponibilidad de tratamientos alternativos y efectivos puede cambiar el *timing* del TH pero no el *timing* de la derivación y refleja nuevamente la importancia de la comunicación y el trabajo conjunto del médico de cabecera y el trasplantólogo. Ejemplos similares son el tratamiento de la hemorragia variceal en pacientes sin

otras complicaciones mayores o las ascitis con buena respuesta a los diuréticos.

La derivación precoz es la clave del éxito en la HF y es un determinante mayor de la supervivencia. La HF cursa con alta mortalidad sin TH (70%-100%), tiene una evolución mayormente impredecible y frecuentemente progresa en forma acelerada al coma profundo en pocos días o aún horas.³² La derivación precoz adquiere mayor relevancia en los pacientes internados en instituciones alejadas del centro de TH y que requerirán traslado aéreo. Desafortunadamente muchos pacientes derivados tardíamente desarrollarán muerte cerebral o fallo multiorgánico perdiendo así la opción del TH. Por lo tanto, la derivación a un centro de TH es aconsejable en pacientes con insuficiencia hepática aguda (coagulopatía) que no revierte en forma rápida y mandatoria en aquellos que desarrollan cualquier grado de encefalopatía.³³ Esto permitirá completar la evaluación pre-TH, incluir al paciente en lista de espera de emergencia e incluso programar un TH con donante vivo si no se dispone de un órgano cadavérico en tiempo y forma.³⁴ En Argentina la hepatitis autoinmune es una etiología frecuente de HF y una de las pocas entidades en las que existe un tratamiento específico que, administrado precozmente, puede revertir la insuficiencia hepática y la necesidad de TH. Sin embargo, y en forma similar a lo mencionado para las cirrosis descompensadas, estos tratamientos deben ser instrumentados en los centros de TH y no debe postergarse la derivación esperando una mejoría que muchas veces no ocurre, especialmente en las formas clínicas más severas con necrosis hepática masiva.^{35,36}

El TH es el tratamiento más efectivo para el HCC, pero en la práctica esto solo es aplicable a pacientes con tumores pequeños que recibirán prioridad en la lista de espera.³⁷ La racionalidad del *screening* semestral con ecografía y alfa-fetoproteína es el diagnóstico precoz de HCC y la derivación inmediata a un centro de TH.

En este contexto, el médico de cabecera cumple dos roles importantes. El primero es optimizar la calidad de la ecografía derivando sus pacientes a un radiólogo con experiencia y que disponga de equipos modernos y sensibles. El *screening* por ecografía no debe ser visto como "un trámite rutinario", sino como un estudio instrumentado con dedicación y minuciosidad por el gran impacto que puede tener en la expectativa de vida de los pacientes con cirrosis. Lamentablemente un número no despreciable de pacientes con ecografías informadas como normales

presentan un cáncer avanzado seis meses después. Si bien esto puede reflejar una biología tumoral agresiva, en la mayoría de los casos se debe a estudios radiológicos de poca calidad o realizados por operadores inexpertos.

El segundo rol del médico de cabecera es actuar con rapidez frente al hallazgo de un nódulo hepático en pacientes con cirrosis. La forma más práctica de encarar este problema es considerar que todo nódulo de novo en un paciente con cirrosis es potencialmente un HCC, independientemente del informe o interpretación del radiólogo. Pensando de esta forma el paso siguiente es solicitar estudios contrastados dinámicos (tomografía computada o resonancia nuclear magnética) para evidenciar el comportamiento vascular característico del HCC y/o derivar al paciente a un centro de TH para coordinar una estrategia diagnóstica y terapéutica. Hoy asistimos a la triste realidad de muchos pacientes en los que se diagnostica erróneamente un nódulo de regeneración y que luego pierden la opción del TH por tratarse de un HCC que no fue detec-

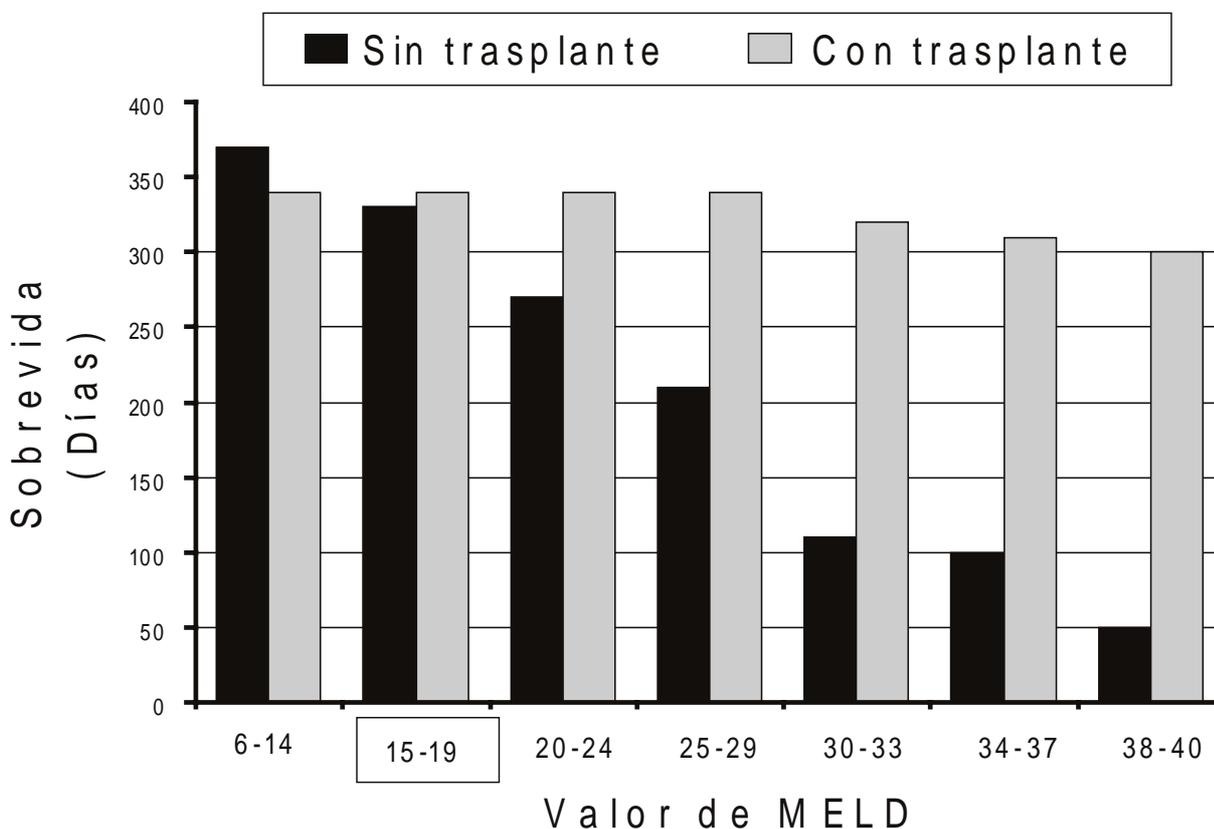
tado ni tratado en forma precoz.

Oportunidad del trasplante hepático

La oportunidad o *timing* del TH es el momento en la historia natural de la enfermedad hepática donde el beneficio de reemplazar el hígado enfermo es máximo. En la gran mayoría de los candidatos (cirrosis descompensada y HF) el beneficio se define en base al riesgo de muerte, es decir, cuando la supervivencia esperada es mayor con TH que sin TH. Estudios recientes utilizando modelos de simulación han demostrado que la supervivencia es mayor con el TH que permaneciendo en lista de espera solo cuando el valor de MELD es >15 puntos (Figura 3). A medida que se incrementa la gravedad de la enfermedad hepática, y por lo tanto el valor de MELD, mayor será el beneficio del TH.⁵

Sin embargo, existen otros objetivos del TH aplicables a determinados subgrupos de candidatos sin riesgo de muerte inminente en los que se busca mejorar la calidad de vida, evitar futuras contraindicaciones, el daño irreversible de otros órganos o el desarrollo de complicaciones de la cirrosis.

Figura 3. Supervivencia estimada en lista de espera y con trasplante hepático en pacientes con cirrosis hepática estratificados según el valor del MELD. La diferencia entre ambas barras representa el "beneficio en la supervivencia con el trasplante". Adaptado de la referencia.⁵



Objetivos del trasplante hepático

1- Prolongar la Vida

La mayoría de los candidatos a TH son portadores de enfermedades hepáticas terminales y con elevado riesgo de muerte. La sobrevida estimada en pacientes con complicaciones de la cirrosis es <50% a los dos años.²⁷ El TH es el único tratamiento efectivo para la mayoría de los pacientes con cirrosis descompensada ya que ofrece una sobrevida mayor del 90% al año, 80% a los 3 años y 75% a los 5 años, además de una mejor calidad de vida.³⁸ En base a estos datos tienen indicación de TH todos los pacientes con una sobrevida estimada por debajo del 90% al año.² Sin embargo, debido a que la población de pacientes con cirrosis descompensada es heterogénea, y al no disponer de un número suficiente de donantes, es muy importante establecer con la mayor precisión posible la severidad de la enfermedad para poder estratificar a los pacientes en lista de espera y trasplantar primero a los que mas lo necesi-

tan. Para ello se han utilizado diferentes índices pronósticos. La clasificación de *Child-Pugh* combina 3 parámetros bioquímicos (bilirrubina, albúmina y protrombina) con dos variables clínicas (ascitis y encefalopatía), (Tabla 3).³⁹ Si bien el *Child-Pugh* es muy útil para establecer en forma sencilla la presencia de una cirrosis descompensada, tiene como limitaciones en el contexto del TH el incluir variables subjetivas y manipulables como la ascitis y encefalopatía, y el ser un índice categórico. Así, y a modo de ejemplo, 2 pacientes con bilirrubinas de 4 ó 40 mg% y protrombinas de 35% ó 20% respectivamente pertenecen a la misma clase (*Child-Pugh* C) a pesar de tener un pronóstico y necesidad de TH muy diferentes.⁴⁰

Por el contrario, el *score* de MELD es un modelo matemático cuya fórmula incluye solo tres variables bioquímicas (bilirrubina, creatinina e INR como expresión del tiempo de protrombina) que además son objetivas, fáciles de obtener y reproducibles (Tabla 3).^{40,41}

Tabla 3. Modelos pronósticos utilizados para estimar la sobrevida en pacientes con cirrosis hepática.

Score de <i>Child-Pugh</i>			
Puntos	1	2	3
Bilirrubina (mg/dL)	1-2	2-3	>3
Cirrosis biliar primaria	1-4	4-6	>6
Albúmina (g/dL)	>3,5	3,5-2,8	<2,8
Protrombina (%/INR)	>50%/<1,7	50-35%/1,7-2,3	<35%/>2,3
Ascitis (grado)	No	Leve	Moderada / A tensión
Encefalopatía (grado)	No	1 y 2	3 y 4

Clase A: 5-6 puntos; Clase B: 7-9 puntos; Clase C: 10-15 puntos.

Fórmula del MELD=

$$\begin{aligned}
 & 9.57 \times \text{Log}_e \text{ creatinina (mg/dL)} \\
 + & 3.78 \times \text{Log}_e \text{ bilirrubina (mg/dL)} \\
 + & 11.2 \times \text{Log}_e \text{ INR} \\
 + & 6.43
 \end{aligned}$$

Fórmula del PELD=

$$\begin{aligned}
 & 4.36 \times 1 \text{ Edad (< 1 año)} \\
 - & 6.87 \times \text{Log}_e \text{ Albúmina (g/dL)} \\
 + & 4.80 \times \text{Log}_e \text{ bilirrubina (mg/dL)} \\
 + & 18.57 \times \text{Log}_e \text{ INR} \\
 + & 6.67 \times 1 \text{ (retraso crecimiento < -2 DS)}
 \end{aligned}$$

El cálculo del MELD y PELD está disponibles en:
www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html;
<http://unos.org/resources/meldPeldCalculator.asp>

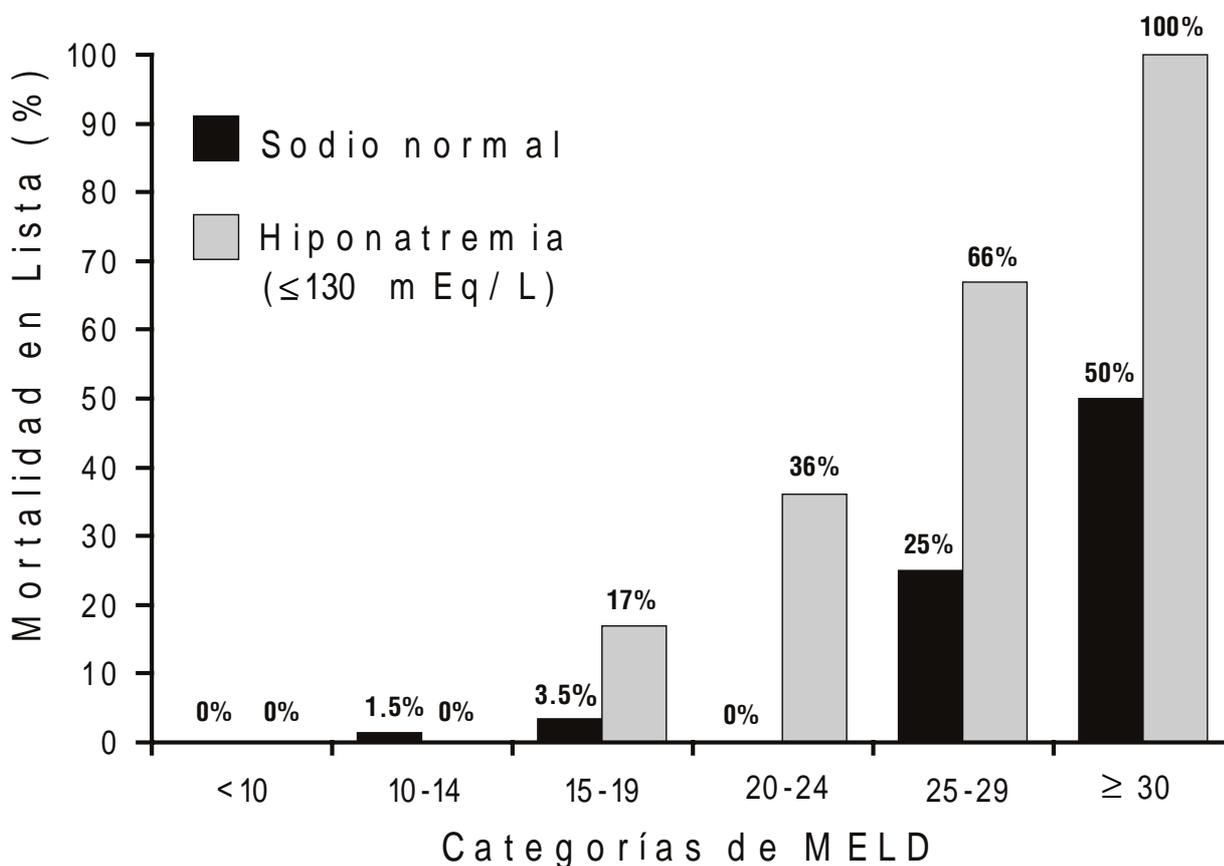
Un valor de MELD elevado (>30) se asocia con una mortalidad en lista de espera $>30\%$ a los 3 meses, independientemente de la presencia de complicaciones mayores de la cirrosis.⁴⁰ A diferencia del *Child-Pugh*, el MELD es un sistema continuo y "sin techo". Se ha demostrado que el MELD permite estratificar a los pacientes con cirrosis según el riesgo de muerte en lista de espera y, por lo tanto, es actualmente utilizado en algunos países para la distribución de órganos.^{4,6,42} Debe destacarse que el MELD tiene también limitaciones y que puede subestimar la gravedad de la cirrosis y la necesidad de TH en algunos casos. Muchos pacientes con complicaciones severas como ascitis refractaria, desnutrición severa o encefalopatía tienen una síntesis hepática conservada y función renal normal y, por lo tanto, valores bajos de MELD que limitan el rápido acceso al TH. Recientemente hemos demostrado que la eficacia diagnóstica del MELD puede mejorarse incluyendo en su fórmula el sodio sérico (Figura 4).

Esta propuesta, que favorece especialmente a los cirróticos con ascitis, se basó en que la hiponatremia puede ser un marcador surrogante de la disfunción circulatoria del cirrótico y de aparición más precoz que la elevación de la creatinina.⁴³ Existen también modelos matemáticos pronósticos para enfermedades específicas como la cirrosis biliar primaria o la colangitis esclerosante primaria, aunque su utilidad en el contexto del TH es limitada (disponible en <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel2.html> y <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel3.html>) respectivamente.^{44,45}

La sobrevida de pacientes con síndrome hepatopulmonar e hipoxemia severa ($\text{PaO}_2 < 50$ mmHg) es menor al 50% a los dos años.⁴⁶ En estos pacientes el TH está indicado para prolongar la vida, pero independientemente de la funcionalidad hepática.

La HF es la enfermedad hepática en la cual el TH ha tenido un mayor impacto debido al elevado y rápido riesgo de muerte con el tratamiento médico.³²

Figura 4. Mortalidad en lista de espera a los 3 meses según el valor del MELD en candidatos a trasplante hepático con sodio sérico normal y con hiponatremia (sodio sérico ≤ 130 mEq/L). Adaptado de la referencia.⁴³



La indicación de TH se basa en la combinación de parámetros clínicos como el grado de encefalopatía, parámetros bioquímicos como la severidad y evolución de la coagulopatía y los índices pronósticos de los cuales los más utilizados son los propuestos por el grupo del *King's College* en Inglaterra y de *Clichy* en Francia (Tabla 4).^{47,48} A pesar que estos modelos tienen elevado valor predictivo positivo, su valor predictivo negativo es bajo, por lo que muchos pacientes que no cumplen los criterios de mal pronóstico fallecen o requieren TH. Recientemente nuestro grupo demostró que en pacientes con HF el MELD tiene una eficacia diagnóstica superior a la de los criterios ingleses y franceses, independientemente del grado de encefalopatía y de la etiología. En base a nuestros hallazgos, que requieren ser validados, los pacientes con HF y un valor de MELD >30 tienen un alto riesgo de muerte y, por lo tanto, indicación de TH.⁴⁹

2- Mejorar la calidad de vida

Algunos pacientes con enfermedades hepáticas crónicas pueden presentar complicaciones que lleven a un deterioro muy significativo de la calidad de vida y requieran por tal motivo un TH a pesar de no

existir riesgo de muerte a corto plazo. Los mejores ejemplos son el prurito severo y refractario al tratamiento farmacológico en pacientes con colestasis crónicas, la presencia de encefalopatía portosistémica persistente e invalidante en pacientes con funcionalidad hepática preservada y la hepatomegalia masiva en la poliquistosis hepática que puede ocasionar dolor abdominal crónico, compresión de las vísceras huecas y desnutrición severa por la saciedad precoz.⁵⁰⁻⁵²

3- Evitar el desarrollo de futuras contraindicaciones.

El TH es el tratamiento que ofrece la mayor chance de curación para los pacientes con cirrosis y HCC ya que con la hepatectomía total se remueve no solo todo el tumor sino además una condición preneoplásica como la cirrosis.⁵³ La experiencia acumulada en los últimos 20 años demostró claramente que el TH es inefectivo en pacientes con tumores grandes, pero muy efectivo en los llamados HCC incidentales presentes en el explante, pero no visibles en los estudios por imágenes preoperatorios.⁵⁴ En base a estos hallazgos Mazzaferro y col definieron los criterios radiológicos, hoy llamados criterios de Milán, que han sido universalmente aceptados para seleccionar los mejores candidatos a TH por HCC: 1) nódulo único <5 cm de diámetro; o 2) hasta 3 nódulos <3 cm de diámetro, en ausencia de compromiso vascular y extrahepático. La sobrevida post-TH en el estudio de Milán fue de 90% al año y 83% a los 4 años con una tasa de recurrencia de HCC de solo 8%.⁵⁵ No obstante, existen claras evidencias de que algunos pacientes con HCC que exceden estos criterios pueden curarse con el TH por presentar una biología tumoral favorable independientemente del tamaño o número de nódulos (criterios extendidos). Las dos definiciones más aceptadas de criterios extendidos de TH para el HCC son las de San Francisco y Barcelona. La primera publicada por Yao y col incluye la presencia de: 1) nódulo único <6.5 cm, 2) dos o tres nódulos con el mayor <4.5 cm y con un diámetro tumoral total <8 cm.⁵⁶ La segunda clasificación, propuesta por Bruix y col, considera como candidatos aceptables para TH a pacientes con nódulo único <7 cm, tres nódulos <5 cm, cinco nódulos <3 cm o regresión del tumor a los 6 meses de la terapia locoregional.⁵⁷

En los pacientes con HCC el intervalo al TH debe ser corto ya que si no se lo realiza en forma precoz, existe un alto riesgo de diseminación local (vascular) o extrahepática, condiciones que representan una contraindicación para el procedimiento. Estu-

Tabla 4. Criterios pronósticos para la insuficiencia hepática aguda fulminante:

Criterios del <i>King's College</i> (Inglaterra)
Intoxicación por paracetamol
PH <7,3 o
INR >6,5 y creatinina sérica >3,4 mg/dL
Otras etiologías
INR >6,5 o
Al menos tres de las siguientes variables:
1- Edad <10 o >40 años
2- Etiología: hepatitis no-A/no-B, hepatotoxicidad por drogas
3- Intervalo ictericia-encefalopatía >7 días
4- INR >3,5
5- Bilirrubina sérica >17,5 mg/dL
Criterios de <i>Clichy</i> (Francia)
Encefalopatía hepática y concentración de factor V:
<20% en pacientes menores de 30 años de edad
<30% en pacientes mayores de 30 años de edad

dios recientes han demostrado que, aún en los tumores pequeños, el TH ofrece un beneficio "neto" en la sobrevida solo cuando el tiempo en lista de espera es menor de 8 meses.⁵⁸ Muchos HCC son diagnosticados en pacientes con cirrosis compensada. En países en donde los órganos se adjudican en base a la severidad de la insuficiencia hepática estos pacientes tienen un acceso limitado al TH y prolongados períodos de espera. El primer recurso exitoso para disminuir el tiempo de espera en pacientes con HCC fue el TH con donantes vivos, pero su aplicabilidad es baja. Sin duda, la situación cambió dramáticamente en países como Estados Unidos, Brasil y Argentina que adoptaron el sistema MELD para la distribución de órganos.⁸ Así, en nuestro país, los pacientes con HCC que cumplen los criterios de Milán reciben un puntaje suplementario de 22 puntos que les permite acceder a un donante cadavérico en semanas o pocos meses. Durante el primer año de la aplicación del MELD en Argentina el 16% del total de TH en adultos con cirrosis fueron por HCC.⁶

Otra indicación en la que es aconsejable trasplantar precozmente para evitar futuras contraindicaciones es la colangitis esclerosante primaria en la cual existe un riesgo apreciable de desarrollar un colangiocarcinoma.⁵⁹

4- Prevenir el daño irreversible de otros órganos

La polineuropatía amiloidótica familiar, la hiperoxaluria tipo I y la hipercolesterolemia familiar homocigota son enfermedades metabólicas que cursan con histología hepática normal. El TH está indicado para corregir un defecto genético de origen hepático que con el tiempo lleva al daño irreversible de otros órganos. La amiloidosis familiar se produce por la mutación de una proteína, la transtiretina, que se acumula en el sistema nervioso ocasionando una polineuropatía autonómica visceral. Los síntomas y signos más frecuentes son la cuadriparesia, incontinencia urinaria y diarrea. La enfermedad progresa con el tiempo y lleva a un marcado deterioro del estado general con caquexia y marcada invalidez.¹⁴ En la hiperoxaluria tipo I existe una deficiencia enzimática en los hepatocitos responsable de la marcada acumulación de oxalato que se elimina por vía urinaria produciendo litiasis, daño tubular e insuficiencia renal progresiva que puede requerir trasplante.¹⁵ La hipercolesterolemia familiar se debe a la ausencia de receptores de VLDL en los hepatocitos. Este defecto produce una hipercolesterolemia severa desde la infancia que se manifiesta por enfermedad

vascular periférica y coronaria en edades tempranas de la vida.¹⁶

En estas metabolopatías lo ideal es realizar el TH antes del desarrollo de lesiones irreversibles de otros órganos y evitar así la necesidad de trasplantes combinados como hígado-riñón en la hiperoxaluria o hígado-corazón en la hipercolesterolemia familiar.^{60,61} En la amiloidosis familiar y en la hipercolesterolemia familiar puede realizarse el TH llamado "dominó", utilizando el órgano explantado para otros candidatos, generalmente añosos o con HCC. La experiencia publicada ha demostrado que los receptores del órgano dominó tienen una excelente evolución y no desarrollan la enfermedad metabólica a corto o mediano plazo del TH.^{62,63} Es probable que en el futuro dispongamos de terapias génicas para reparar el DNA de los hepatocitos sin necesidad de reemplazar el órgano entero.

5- Prevenir la descompensación de la cirrosis

El mejor ejemplo del TH "profiláctico" son los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis que presentan una cirrosis compensada, generalmente por HCV. En estos casos la mayoría de los centros optan por un trasplante combinado de hígado y riñón por el alto riesgo de descompensación de la cirrosis y muerte luego de inmunosuprimir al paciente para el trasplante aislado de riñón.⁶⁴

Distribución de órganos en Argentina

La tasa de donación cadavérica en Argentina es de aproximadamente 10 por millón de habitantes, cifra muy inferior a la de los países desarrollados.⁶⁵ Para mejorar la alocación de los escasos donantes y poder así disminuir la mortalidad en lista de espera de TH en julio de 2005 se instrumentó en nuestro país el sistema de distribución de órganos en base al MELD y PELD (Tabla 3). Hoy en Argentina existen solo 2 categorías en lista de espera para TH. La categoría de emergencia está restringida a los candidatos con HF y a aquellos que requieren un retrasplante inmediato debido a una falla primaria del injerto o trombosis de la arteria hepática. El resto de los pacientes portadores de hepatopatías crónicas son estratificados en la lista de acuerdo a la severidad de la insuficiencia hepática definida por el MELD o PELD.^{66,67} Los pacientes sin riesgo de muerte inminente, pero que pueden progresar en forma rápida a un estado de no trasplantabilidad, reciben puntos suplementarios de MELD para disminuir así el tiempo de espera. En Argentina el valor suplementario de MELD ha sido reglado para los pacientes con HCC, síndrome hepatopulmonar y amiloidosis

familiar. El sistema contempla también la priorización en lista de espera de cualquier candidato que, a juicio de sus médicos, tenga una necesidad urgente de TH a pesar de un valor bajo de MELD. La aprobación o rechazo de estas solicitudes especiales está a cargo de un "Comité Asesor Honorario de Expertos" conformado por representantes de los propios equipos de TH.

Dedicamos este trabajo a los donantes de órganos y sus familias, "héroes desconocidos" que hacen posible la realidad del trasplante.

Referencias

- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation--June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984;4:S107-S110.
- Murray KR, Carithers RL Jr. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1407-1432.
- Villamil FG, Ruf AE. Liver transplantation: Early management. In: Bacon BR, O'Grady JG, Di Bisceglie AM, Lake JR, eds. *Comprehensive Clinical Hepatology*. Second edition. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2006:643-654.
- Olthoff KM, Brown RS, Delmónico FL, Freeman RB, McDiarmid SV, Merion RM, Millis JM, Roberts JP, Shaked A, Wiesner RH, Lucey MR. Summary report of a National Conference: Evolving concepts in liver allocation in the MELD era. *Liver Transpl* 2004;10:A6-A22.
- Freeman RB, Wiesner RH, Roberts JP, Mc Diarmid S, Dykstra DM, Merion RM. Improving liver allocation: MELD and PELD. *Am J Transplant* 2004;4:114-131.
- Reporte anual del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) sobre la aplicación del sistema MELD y PELD en Argentina, Diciembre del 2006.
- Villamil FG. Encuesta de la Sociedad Argentina de Trasplante sobre falla hepática fulminante en Argentina. VI Congreso Argentino de Trasplante, 2001.
- Ruf AE, Silva J, Chávez LL, Barreiro M, Descalzi VI, Yantorno SE, Cairo F, Fauda M, Gondolesi GE, Andriani OC, Podestá LG, Villamil FG. Aplicabilidad del trasplante hepático por hepatocarcinoma: impacto de la utilización del donante vivo y de prioridad en la era MELD. Congreso de la Sociedad Argentina de Trasplante, 2007.
- Hertl M, Cosimi AB. Liver transplantation for malignancy. *Oncologist* 2005;10:269-281.
- Ben-Haim M, Roayaie S, Ye MQ, Thung SN, Emre S, Fishbein TA, Sheiner PM, Millar CM, Schwartz ME. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: resection or transplantation, which and when? *Liver Transpl Surg* 1999;5:526-531.
- Pinna AD, Iwatsuki S, Lee RG, Todo S, Madariaga JR, Marsh JW, Casavilla A, Dvorchik I, Fung JJ, Starzl TE. Treatment of fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. *Hepatology* 1997;26:877-883.
- Frilling A, Malago M, Weber F, Paul A, Nadalin S, Sotiropoulos GC, Cicinnati V, Beckebaum S, Bockisch A, Mueller-Brand J, Hofmann M, Schmid KW, Gerken G, Broelsch CE. Liver transplantation for patients with metastatic endocrine tumors: single-center experience with 15 patients. *Liver Transpl* 2006;12:1089-1096.
- Srinivasan P, McCall J, Pritchard J, Dhawan A, Baker A, Vergani GM, Muiesan P, Rela M, David Heaton N. Orthotopic liver transplantation for unresectable hepatoblastoma. *Transplantation* 2002;74:652-655.
- Suhr OB, Ericzon BG, Friman S. Long-term follow-up of survival of liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy (Portuguese type). *Liver Transpl* 2002;8:787-794.
- Kemper MJ. The role of preemptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Urol Res* 2005;33:376-379.
- Kawagishi N, Satoh K, Akamatsu Y, Sekiguchi S, Ishigaki Y, Oikawa S, Satomi S. Long-term outcome after living donor liver transplantation for two cases of homozygous familial hypercholesterolemia from a heterozygous donor. *J Atheroscler Thromb* 2007;14:94-98.
- Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2007;11:283-289.
- Mathurin P. Is alcoholic hepatitis an indication for transplantation? Current management and outcomes. *Liver Transpl* 2005;11:S21-S24.
- Villamil FG. Hepatitis B: progress in the last 15 years. *Liver Transp* 2002;8:S59-S66.
- Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Pedersen R, Kremers W, Nyberg SL, Ishitani MB, Rosen CB. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Transplantation* 2006; 82:1703-1707.
- Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB; ERS (European Respiratory Society) Task Force-PHD Scientific Committee. Highlights of the ERS Task Force on pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *J Hepatol* 2005;42:924-927.
- Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;44: 1502-1510.
- Miró JM, Laguno M, Moreno A, Rimola A; Hospital Clinic Olt In Hiv Working Group. Management of end stage liver disease (ESLD): what is the current role of orthotopic liver transplantation (OLT)? *J Hepatol* 2006; 44:S140-S145.
- Consenso Argentino de trasplante de órganos en pacientes HIV positivos. Sociedad Argentina de Trasplante, Buenos Aires 2004 (en prensa).
- Nathan JD, Rudolph JA, Kocoshis SA, Alonso MH, Ryckman FC, Tiao GM. Isolated liver and multivisceral transplantation for total parenteral nutrition-related end-stage liver disease. *J Pediatr Surg* 2007;42:143-147.
- Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, Caballería J, Rodés J, Rozman C. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history

- and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
28. Heathcote J. Treatment strategies for autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:S630-S632.
 29. Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 2001;34:411-416.
 30. Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37:1475-1492.
 31. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, Anschuetz G, Davis R, Gardner SD, Brown NA. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123:719-727.
 32. Polson J, Lee WM; American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-1197.
 33. Villamil FG, Ruf AE. Insuficiencia hepática aguda grave de etiología viral. Diagnóstico y evolución clínica. In: Focaccia R, eds. *Tratado de Hepatitis virales*. San Pablo: Editora Atheneu; 2003:391-404.
 34. Soria SM, Yantorno SE, Trentadue JJ, Descalzi VI, Ruf AE, Andriani OC, Podestá LG, Villamil FG. Living-donor liver transplantation in adults and children with fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2004;10:34A.
 35. Czaja AJ. Corticosteroids or not in severe acute or fulminant autoimmune hepatitis: therapeutic brinkmanship and the point beyond salvation. *Liver Transpl* 2007;13:953-955.
 36. Villamil A, Casciato P, Bandi JC, Galdame OA, Mullen E, Bustos D, de Santibañes E, Gadano A. Clinical presentation and outcome of fulminant autoimmune hepatitis: Evaluation of prognostic factors for the requirement of liver transplantation or death. *Hepatology* 2005;42:A234.
 37. Varela M, Sanchez W, Bruix J, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1028-1036.
 38. Pomfret EA, Fryer JP, Sima CS, Lake JR, Merion RM. Liver and intestine transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007;7:1376-1389.
 39. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.
 40. Wiesner RH, Edwards F, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-96.
 41. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
 - 42) Ruf AE, Martinuzzo ME, Cerrato GS, Chavez LL, Descalzi VI, Yantorno SE, Podestá LG, Villamil FG. Factor V is less thromboplastin dependant than international normalized ratio (INR) and is a significant predictor of waitlist mortality. *Liver Transpl* 2007;13:S159.
 43. Ruf AE, Kremer WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podestá LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005;11:336-343.
 44. Murtaugh PA, Dickson ER, Van Dam GM, Malinchoc M, Grambsch PM, Langworthy AL, Gips CH. Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated patient visits. *Hepatology* 1994;20:126-134.
 45. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, Poterucha JJ, Benson JT, Malinchoc M, LaRusso NF, Lindor KD, Dickson ER. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:688-694.
 46. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122-1129.
 47. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-445.
 48. Bernuau J, Samuel D, Durand F, et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute liver hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study. *Hepatology* 1991;14:49A.
 49. Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, Trentadue JJ, Podestá LG, Villamil FG. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2007;13:822-828.
 50. Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *Hepatology* 1999;29:1003-1006.
 51. Servin-Abad L, Tzakis A, Schiff ER, Regev A. Acquired hepatocerebral degeneration in a patient with HCV cirrhosis: complete resolution with subsequent recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1161-1165.
 52. Ueno T, Barri YM, Netto GJ, Martin A, Onaca N, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Randall HB, Dawson S, Levy MF, Goldstein RM, Klintmalm GB. Liver and kidney transplantation for polycystic liver and kidney-renal function and outcome. *Transplantation* 2006;82:501-507.
 53. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
 54. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218:145-151.
 55. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
 56. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007;7:2587-2596.
 57. Llovet JM, Schwartz M, Fuster J, Bruix J. Expanded criteria for hepatocellular carcinoma through down-staging prior to liver transplantation: not yet there. *Semin Liver Dis* 2006;26:248-253.
 58. Sarasin FP, Giostra E, Mentha G, Hadengue A. Partial hepatectomy or orthotopic liver transplantation for the treatment of respectable hepatocellular carcinoma? A cost-

- effectiveness perspective. *Hepatology* 1998;28:436-442.
59. LaRusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, Hoofnagle JH. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology* 2006;44:746-764.
 60. Cibrik DM, Kaplan B, Arndorfer JA, Meier-Kriesche HU. Renal allograft survival in patients with oxalosis. *Transplantation* 2002;74:707-710.
 61. Ahualli L, Stewart-Harris A, Bastianelli G, Radlovachki D, Bartolomé A, Trigo PL, Cejas N, Aballay Soterias G, Duek F, Lendoire J, Imventarza O, Parisi C, Belforte S, Maiolo E, Castro C, Merino D, Picone V. Combined cardiohepatic transplantation due to severe heterozygous familial hypercholesterolemia type II: first case in Argentina--a case report. *Transplant Proc* 2007;39:2449-2453.
 62. Yamamoto S, Wilczek HE, Iwata T, Larsson M, Gjertsen H, Söderdahl G, Solders G, Ericzon BG. Long-term consequences of domino liver transplantation using familial amyloidotic polyneuropathy grafts. *Transpl Int* 2007; 20:926-933.
 63. Popescu I, Simionescu M, Tulbure D, Sima A, Catana C, Niculescu L, Hancu N, Gheorghe L, Mihaila M, Ciurea S, Vidu V. Homozygous familial hypercholesterolemia: specific indication for domino liver transplantation. *Transplantation* 2003;76:1345-1350.
 64. Zanus G, Carraro A, Vitale A, Boccagni P, Brolese A, Neri D, Srsen N, Gringeri E, Valmasoni M, D'Amico F, Ciarleglio FA, Violi P, Bonsignore P, Pauletto A, Bassi D, D'Amico F Jr, Burra P, Masier A, Rigotti P, Furian L, Polacco M, D'Amico DF, Cillo U. Combined liver and kidney transplantation: analysis of Padova experience. *Transplant Proc* 2007;39:1933-1935.
 65. Acceso a <http://www.incucai.gov.ar/home.do> el 12 de noviembre de 2007.
 66. Ruf AE, Pérez Lloret S, Chavez LL, Descalzi VI, Yantorno SE, Raffa S, Craviotto S, Andriani OC, Podestá LG, Villamil FG. Calibrar la fórmula del MELD utilizando una población de pacientes en lista de espera podría mejorar su eficacia diagnóstica. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005;35:S63.
 67. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad A. Development of a pediatric end stage liver disease score to predict poor outcome awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002;74:173-181.