

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Indicaciones de trasplante hepático

Jonathan Aguirre-Valadez,\* Aldo Torre,\* Mario Vilatobá,\*\*  
Alan G. Contreras,\*\* Aczel Sánchez-Cedillo,\*\* Jorge Antolinez-Motta,\* Ignacio García-Juárez\*

\* Departamento de Gastroenterología y \*\* Departamento de Trasplantes.  
Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán.

### *Indications for liver transplant*

#### ABSTRACT

*Liver transplantation (LT) is the treatment of choice in selected patients with end-stage liver disease and in some with acute liver failure, hepatocellular carcinoma (HCC) and other diseases with no synthetic liver failure. Currently, LT has an overall survival > 90 % at 1 year. Proper selection of LT candidates is important given the shortage in organ donation. The allocation and prioritization of organs to patients with chronic liver failure (CLF) in waiting lists, is determined by the MELD priority score (Model of End Stage Liver Disease). Indications for LT in patients with CLF are the same regardless of the etiology (any type of hepatic decompensation or development of HCC). Priority MELD is a variant to this classification used only in special cases such as in those with stable hepatopathy but severe extra-hepatic features (e.g., HCC or hepatopulmonary syndrome). The indication for LT in patients with acute liver failure (ALF) and acute failure associated to chronic liver failure (ACLF) are not fully established; there are prognostic factors that may guide the decision for urgent LT and some centers, like the King's College Hospital criteria in the UK. Currently, LT is a therapeutic modality in some primary liver tumors (HCC, cholangiocarcinoma) and neuroendocrine liver metastatic tumors. These protocols have provided significant opportunities for long-term survival (> 70% at 5 years). The high demand and shortage of organs have fostered the development of new strategies to benefit more patients, such as the use of extended criteria donors, or "domino" transplants. This review focuses on the most relevant data on the different indications of LT.*

#### RESUMEN

El trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección para pacientes bien seleccionados con enfermedad hepática terminal o falla hepática crónica (FHC), algunos con falla hepática aguda (FHA), carcinoma hepatocelular (CHC) y otras enfermedades que *per se* no comprometen la función sintética del hígado. En general, el TH ofrece una supervivencia global > 90% a un año. La adecuada selección de los candidatos es de vital importancia dada la escasez en la donación de órganos; la asignación y priorización de órganos a los pacientes en lista de espera de TH se realiza considerando la gravedad de la hepatopatía mediante la escala Model of End Stage Liver Disease (MELD). Las indicaciones de TH en los pacientes con FHC son comunes para todas las etiologías (cualquier tipo de descompensación hepática o la aparición de CHC). El MELD ponderado es una variante que se utiliza en situaciones especiales, como en aquellos pacientes que tengan una hepatopatía estable aunada a complicaciones extrahepáticas graves (por ejemplo, CHC o síndrome hepatopulmonar). Las indicaciones de TH en FHA y falla hepática aguda sobre hepatopatía crónica (FHAHC) no están bien establecidas, existen factores de mal pronóstico que pueden orientar a la necesidad de un trasplante urgente; algunos centros como el Hospital King's College en Reino Unido han establecido una serie de criterios para la detección de estos pacientes. Actualmente el TH también representa una opción terapéutica para algunas neoplasias primarias del hígado (CHC y colangiocarcinoma), así como en la enfermedad metastásica secundaria a tumores neuroendocrinos (TN), siempre y cuando exista una adecuada selección de pacientes; esto ha brindado posibilidades de supervivencia significativas a largo plazo (> 70% a cinco años). La gran demanda y escasez de órganos han orillado al desarrollo de nuevas estrategias para beneficiar a más pacientes, como la selección de donantes vivos, donantes con criterios extendidos o el trasplante dominó. Esta revisión se enfoca en los datos más relevantes respecto de las diferentes indicaciones de TH.

**Key words.** Liver transplantation. Orthotopic liver transplant. Acute hepatic failure. Liver cirrhosis. Hepato-pulmonary syndrome. Hepatocellular carcinoma.

**Palabras clave.** Trasplante hepático. Trasplante hepático ortotópico. Falla hepática aguda. Cirrosis hepática. Síndrome hepatopulmonar. Carcinoma hepatocelular.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) es la única opción de tratamiento con excelentes resultados a largo plazo para pacientes con enfermedad hepática terminal y aquellos con falla hepática aguda (FHA) que no mejoran con tratamiento médico. El TH actualmente ofrece una supervivencia global superior a 90% a un año y 80% a tres años. Los excelentes resultados actuales ofrecen grandes retos debido a la escasez de órganos y a la creciente demanda de esta modalidad terapéutica.

La selección de los candidatos para recibir un TH debe incluir de forma preponderante un análisis del riesgo-beneficio, tomando en cuenta la factibilidad de recurrencia de la enfermedad hepática de base y los riesgos añadidos a la inmunosupresión (por ejemplo, aumento en el riesgo de infecciones, neoplasias, etc.). La sola presencia de cirrosis hepática, en ausencia de complicaciones como ascitis, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea y sangrado variceal, no representa una indicación suficiente para ser sometido a TH, a pesar de ello, el paciente con cirrosis compensada presenta una sobrevida menor en comparación con la población sana.<sup>1</sup>

La aparición de las complicaciones antes mencionadas o el empeoramiento de la función hepática son predictores importantes de la disminución en la supervivencia del paciente cirrótico y representan indicaciones para ser enviados a un centro de trasplante.<sup>2</sup>

## INDICACIONES DE TH (Cuadro 1)

### INDICACIONES ESPECÍFICAS DE TH

#### **a. Enfermedad hepática terminal/cirrosis hepática, indicaciones priorizadas por MELD**

La cirrosis hepática terminal es una condición irreversible que lleva a disfunción sintética y aparición de las complicaciones propias de una hepatopatía. Una vez que ocurre algún evento asociado a descompensación, como ascitis, sangrado variceal o encefalopatía, independientemente de la etiología de la hepatopatía, se incrementa la tasa de mortalidad sin un TH, hasta 85% a cinco años, por lo que el TH representa la única opción terapéutica definitiva.<sup>3</sup>

Las hepatopatías crónicas no colestásicas son la indicación más común de TH en adultos, representan > 60% de todos los trasplantes realizados anualmente. Entre las enfermedades incluidas en

Cuadro 1. Indicaciones de trasplante hepático.

- Hepatopatía crónica (falla hepática crónica)-MELD.
  - Virales, infección crónica por virus de hepatitis C y B (VHC, VHB).
  - Alcohol.
  - EHNA (esteatohepatitis no alcohólica).
  - Hepatopatía autoinmune.
  - Cirrosis biliar primaria (CBP).
  - Colangitis esclerosante primaria.
  - Hemocromatosis.
  - Deficiencia de  $\alpha_1$  antitripsina.
  - Enfermedad de Wilson.
- Complicaciones sistémicas de enfermedad hepática.
  - Síndrome hepatorenal.
  - Ascitis resistente al tratamiento con diuréticos.
  - Encefalopatía hepática crónica.
  - Prurito intratable.
- Falla hepática aguda (FHA)-King's College.
- Hepatitis alcohólica.
- Falla hepática aguda sobre hepatopatía crónica (FHAHC)-King's College
- MELD ponderado (hepatopatía estable con alto riesgo de muerte).<sup>\*</sup>
  - Cáncer hepatocelular (CHC).
  - Síndrome hepatopulmonar.
- Otras, excepción MELD (véase texto).
  - Colangiocarcinoma.
  - Cáncer hepatocelular en pacientes no cirróticos.
  - Enfermedad poliquística hepatorenal y/o hepática.
  - Polineuropatía amiloidótica familiar (PAF).
  - Hiperoxaluria primaria.
  - Hiperlipidemias familiares.
  - Tumores neuroendocrinos (TN) metastásicos a hígado.
  - Falla primaria del injerto hepático.

\* Se asigna automáticamente un MELD de 22 puntos.

este grupo se encuentran las hepatitis virales, autoinmunes y secundarias al consumo de alcohol.

De forma universal la asignación de órganos se lleva a cabo basándose en la gravedad de la enfermedad, de tal manera que quien obtenga el trasplante sea el candidato con mayor probabilidad de morir a corto plazo.

Dentro de las escalas para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática, la más objetiva es el puntaje Model for End-Stage Liver Disease (MELD), calculado mediante un modelo matemático que incorpora la creatinina sérica, bilirrubina totales (BT) y el índice internacional normalizado del tiempo de protrombina (INR). Este puntaje consiste en una escala numérica continua que correlaciona linealmente con la tasa de mortalidad a tres meses de un paciente con una hepatopatía terminal. El puntaje máximo (40 puntos) y mínimo (6 puntos) representan una

tasa de supervivencia libre del TH de 7 y 90%, respectivamente.<sup>4</sup> Un criterio aceptado en la mayoría de los centros de TH para el ingreso a la lista de espera es tener un MELD  $\geq 15$ , ya que un puntaje menor a éste se ha asociado a un incremento en el riesgo de mortalidad a un año si el paciente es transplantado. Por lo tanto, este puntaje ayuda a discernir entre los pacientes que se benefician de esta terapia de aquellos que se prefiere continúen en la lista de espera.<sup>5</sup>

La fórmula para el cálculo del MELD se muestra en la figura 1.<sup>4</sup>

- a.1. Consideraciones enfermedad-específicas. Todas las enfermedades que se comentan a continuación comparten las mismas indicaciones de TH, esto es, la presencia de hepatopatía terminal caracterizada por un MELD  $\geq 15$ , la presencia de descompensación (ascitis, sangrado variceal y/o encefalopatía hepática), síndrome hepatorrenal, síndrome hepatopulmonar y/o la presencia de CHC. De forma excepcional, algunas de estas hepatopatías poseen indicaciones de TH inherentes a la propia enfermedad.
    - a.1.1. Hepatitis virales: B (VHB) y C (VHC).
      - a.1.1.1. *VHB*. La existencia de nuevos agentes antivirales orales ha reducido de forma importante el número de pacientes con infección crónica por VHB que requieren trasplante. La supervivencia global con el TH es de 85% a un año y 75% a cinco años.<sup>6</sup> Para evitar la recurrencia de la infección postrasplante se han utilizado antivirales en combinación con inmunoglobulina contra hepatitis B (HBIG), reduciendo el riesgo de infección del injerto a sólo 5-10%.<sup>7,8</sup> El uso de inmunoglobulina tiene varias desventajas, incluyendo la necesidad de aplicación parenteral de forma regular (diario en la primer semana, semanalmente en el primer mes y después mensualmente), monitoreo regular de los niveles de anticuerpos, alto costo, poca disponibilidad y riesgo de desarrollo de mutaciones virales. Ante estas desventajas existe evidencia que favorece el uso de agentes antivirales en
- a.1.2. *VHC*. Actualmente la indicación de TH más frecuente en muchos países es la cirrosis secundaria a VHC. La recurrencia de la infección postrasplante es universal y la infección crónica por VHC es más acelerada, con tasas altas de disfunción del injerto, además, la progresión a cirrosis se presenta en 20-30% de los pacientes posttrasplantados a cinco años.<sup>12</sup> Tratar a los pacientes en lista de espera y eliminar la viremia previo al trasplante impacta positivamente en la evolución postrasplante.
- a.1.2. Enfermedad hepática por alcohol. La enfermedad hepática por alcohol continúa siendo la segunda causa más frecuente de indicación de trasplante; a pesar de ello, aproximadamente 95% de los pacientes con hepatopatía terminal secundaria a la ingesta de alcohol no son enviados a un centro con programa de TH.<sup>13</sup> La supervivencia postrasplante en este grupo de pacientes no es diferente a la reportada para otras etiologías. Como requisito para la evaluación deben cumplir con un adecuado tiempo de abstinencia al alcohol (mínimo seis meses), además de una adecuada rehabilitación y sistema de soporte social. Es muy importante que posterior al trasplante se continúe en un programa de rehabilitación, dado que se han reportado recaídas de entre 10-50%, principalmente en los cinco primeros años post-TH.<sup>14-16</sup>
- a.1.2.1. *Cirrosis hepática alcohólica*. El beneficio del TH en estos casos está restringido solo a aquellos pacientes que presenten

$$\text{MELD} = 0.957 \times \text{Log}_e(\text{creatinina mg/dL}) + 0.378 \times \text{Log}_e(\text{bilirrubina mg/dL}) + 1.120 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 0.6431 \quad (10)$$

Figura 1. Si el paciente se encuentra en hemodiálisis, automáticamente el valor de la creatinina es 4.

monoterapia tales como los análogos de nucleosidos/nucleótidos en pacientes con cirrosis por VHB o FHA que han sido seleccionados para un TH, con el único fin de obtener una disminución de la tasa de reinfección y ofrecer una excelente supervivencia postrasplante (83% a ocho años).<sup>9,10</sup> El entecavir y tenofovir son los antivirales de elección, de preferencia deben ser usados en el escenario pretrasplante y continuarse después del mismo por tiempo indefinido.<sup>11</sup>

◦ a.1.2.2. *Cirrosis hepática alcohólica*. La indicación de TH más frecuente en muchos países es la cirrosis secundaria a VHC. La recurrencia de la infección postrasplante es universal y la infección crónica por VHC es más acelerada, con tasas altas de disfunción del injerto, además, la progresión a cirrosis se presenta en 20-30% de los pacientes posttrasplantados a cinco años.<sup>12</sup> Tratar a los pacientes en lista de espera y eliminar la viremia previo al trasplante impacta positivamente en la evolución postrasplante.

◦ a.1.2. Enfermedad hepática por alcohol. La enfermedad hepática por alcohol continúa siendo la segunda causa más frecuente de indicación de trasplante; a pesar de ello, aproximadamente 95% de los pacientes con hepatopatía terminal secundaria a la ingesta de alcohol no son enviados a un centro con programa de TH.<sup>13</sup> La supervivencia postrasplante en este grupo de pacientes no es diferente a la reportada para otras etiologías. Como requisito para la evaluación deben cumplir con un adecuado tiempo de abstinencia al alcohol (mínimo seis meses), además de una adecuada rehabilitación y sistema de soporte social. Es muy importante que posterior al trasplante se continúe en un programa de rehabilitación, dado que se han reportado recaídas de entre 10-50%, principalmente en los cinco primeros años post-TH.<sup>14-16</sup>

◦ a.1.2.1. *Cirrosis hepática alcohólica*. El beneficio del TH en estos casos está restringido solo a aquellos pacientes que presenten

descompensación hepática (puntaje de Child Pugh entre 11-15 puntos y MELD > 15). Se han demostrado tasas de supervivencia de 84, 78, 73 y 58% a uno, tres, cinco y 10 años postrasplante, respectivamente, incluso mejores a las reportadas para otras etiologías.<sup>17,18</sup>

- a.1.3. Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). La EHNA cada vez cobra mayor importancia e incluso es considerada como una de las causas de hepatopatía en pacientes con cirrosis previamente clasificada como criptogénica. Debe ser considerada en presencia de cirrosis criptogénica asociada a tres o más componentes del síndrome metabólico. Estudios publicados demuestran que la tasa de supervivencia en el post-TH es similar a la reportada para otras etiologías a uno, dos y cinco años.<sup>19</sup> Aproximadamente 10-40% de los pacientes presentarán recurrencia de la enfermedad, sin impacto en la supervivencia del injerto a cinco años. Sólo 10% de quienes presentan recurrencia desarrollarán fibrosis en puentes o cirrosis en un lapso de 10 años post-TH.<sup>20</sup>
- a.1.4. Hepatopatías autoinmunes. La hepatitis autoinmune (HAI), cirrosis biliar primaria (CBP), la colangitis esclerosante primaria (CEP) y la sobreposición de dos de las tres entidades, son las principales hepatopatías con etiopatogenia autoinmune, las cuales difieren en el daño inmunológico, patrón de inflamación y fenotipo clínico. El tratamiento farmacológico es efectivo para el control de la enfermedad hasta en 80% de los casos; sin embargo, la progresión puede ocurrir a pesar de éste. Otras indicaciones de TH en este grupo de pacientes son la falla hepática aguda (FHA), el prurito intratable o las infecciones de repetición, específicamente en CEP.<sup>21</sup>

La fatiga es un síntoma que puede llegar a ser incapacitante en los pacientes con CBP y otras enfermedades colestásicas, aunque en estudios transversales no se ha mostrado una mejora de ésta con el TH, por lo que no constituye una indicación formal para el procedimiento, a menos de que exista deterioro en la función hepática.<sup>22</sup> Existe una amplia gama de tratamientos para el manejo del prurito, el TH es la última opción.<sup>23,24</sup>

Además de la descompensación, las hepatopatías autoinmunes tienen riesgo de desarrollar CHC, con una incidencia para HAI de 1.9%

por año, para CBP de 4 a 12.3% a 10 años<sup>25,26</sup> y para CEP 2% por año (siendo más frecuente el desarrollo de colangiocarcinoma, con tasas de 8-40% en estudios de seguimiento y análisis de explantes).<sup>27</sup>

En países occidentales las hepatopatías autoinmunes son una indicación frecuente de TH.<sup>28</sup> El pronóstico es muy favorable, con una supervivencia > 70% a 10 años y una tasa de recurrencia de 20-40% a partir de los tres años postrasplante, la recurrencia puede ser más agresiva para CEP y HAI, con un riesgo de pérdida del injerto de 6.2 y 8.4%, respectivamente.<sup>29</sup>

- a.1.5 Hemocromatosis. De todas las mutaciones del gen HFE, sólo 4-6% de los pacientes homocigotos para C282Y desarrollarán cirrosis hepática, 6% de los hombres y 1.5% de las mujeres con esta mutación desarrollarán CHC.<sup>30</sup>

En los primeros estudios la supervivencia en pacientes transplantados por hemocromatosis fue menor al compararlos con otras etiologías (64% al primer año y 34% a cinco años), esto se atribuyó a la sobrecarga de hierro, afección cardiaca, infecciones y malignidad.<sup>31</sup> Sin embargo, el uso de agentes quelantes del hierro antes del trasplante, y la selección cuidadosa de los pacientes han mostrado tener mejores desenlaces, con una supervivencia similar a la reportada para otras hepatopatías.<sup>32</sup>

- a.1.6 Enfermedad de Wilson. Dentro de las consideraciones para TH en enfermedad de Wilson se encuentran la cirrosis hepática y/o la FHA, semejante al resto de las etiologías.<sup>33</sup> En el estudio de Schilsky, *et al.*,<sup>34</sup> se analizaron 55 casos de pacientes transplantados por enfermedad de Wilson, de los cuales 33 fueron por cirrosis descompensada y 21 por FHA. La mediana de supervivencia fue de 2.5 años y la más larga de 20 años; en 79% de los pacientes la supervivencia fue de un año.

Las alteraciones neuropsicológicas *per se* no son una indicación de TH y hasta el momento existe controversia en cuanto a su mejoría y/o recurrencia postrasplante.<sup>35,36</sup>

- a.1.7 Deficiencia de  $\alpha$ -1 antitripsina. La determinación de la deficiencia de  $\alpha$ -1 antitripsina debe ser considerada en todo paciente con cirrosis criptogénica. El trasplante es el único tratamiento curativo para esta enfermedad y representa el 1% de todos los TH.<sup>37</sup> La supervivencia postrasplante es de 83% a cinco años.<sup>37</sup>

## b. Falla hepática aguda (FHA)

Es la alteración de la función hepatocelular (síntesis, metabolismo y desintoxicación) de forma aguda, en particular, aquella encargada de la síntesis de factores de coagulación (caracterizada por un índice internacional normalizado, INR  $\geq$  1.5) que se asocia con la presencia de encefalopatía hepática e ictericia en un sujeto sin daño hepático crónico previo y con un padecimiento menor a 26 semanas de evolución, el cual conlleva un alto riesgo de mortalidad. La FHA es menos frecuente en los países desarrollados (la principal causa es daño hepático inducido por fármacos) en comparación con los países en desarrollo, en donde las principales causas son las infecciones virales (hepatitis A, B y E).<sup>38</sup>

La FHA representa 8% de los trasplantes realizados en Europa y Estados Unidos.<sup>38</sup> La supervivencia a un año post-TH es de 79 a 86% en centros especializados como el Hospital King's College en el Reino Unido.<sup>39</sup>

Hasta el momento, se tratan de determinar predictores de desenlace que permitan diferenciar aquellos pacientes con alta posibilidad de recuperación espontánea de quienes requieren un trasplante como única probabilidad de supervivencia.

Se conocen cuatro factores que pueden ayudar a determinar el pronóstico:

- Etiología.
- Gravedad de progresión de la enfermedad.
- Edad del paciente.
- Marcadores serológicos.

En un estudio realizado en el Hospital King's College, el cual incluyó a 3,300 pacientes con FHA en-

tre 1973 a 2008, se demostró un incremento en la supervivencia de 56 a 86% con el TH. Con un impacto favorable cuando la falla fue secundaria a la ingesta de paracetamol, caso contrario cuando la causa no fue identificada.<sup>40</sup>

La etiología puede variar dependiendo de la zona estudiada, en Latinoamérica, específicamente en Argentina, se encontró que las principales causas fueron la infección aguda por VHB y la HAI.<sup>41</sup>

El reto principal durante las primeras horas de evaluación ante una FHA es identificar a los pacientes que requerirán un TH,<sup>42</sup> para ello, los criterios del Hospital King's College<sup>43</sup> han sido de gran utilidad (Cuadro 2). A pesar de su alta especificidad (82%), estos criterios han sido criticados por la baja sensibilidad (68%) para determinar el pronóstico de la FHA no secundaria a la ingesta de paracetamol.<sup>44</sup> Si se cumplen todos los criterios, las posibilidades de supervivencia son menores al 10%.<sup>45</sup> Existen diferentes modelos pronósticos por etiología (por ejemplo, envenenamiento por hongos, embarazo, etc.) que han sido propuestos, aunque los parámetros utilizados son variaciones del puntaje descrito previamente.

En el Reino Unido se han propuesto criterios de selección para considerar a un paciente como candidato de un TH urgente, éstos incluyen al grupo sanguíneo y el tiempo de espera en la lista de TH urgente, en estos casos, los órganos pueden ser ofertados desde cualquier región dentro del Reino Unido (Cuadro 3). La mayor parte de los países reconocen la urgencia de este padecimiento.

El grado de priorización y la asignación de órganos en Estados Unidos está determinada por la United Network for Organ Sharing (UNOS), que otorga la clasificación 1A a los pacientes con FHA que tienen baja probabilidad de supervivencia libre

Cuadro 2. Criterios pronóstico del King's College para falla hepática aguda.<sup>43</sup>

Asociado a paracetamol	No asociado a paracetamol
<ul style="list-style-type: none"><li>• Paracetamol</li><li>pH arterial <math>&lt; 7.3</math> posterior a una adecuada reanimación con líquidos</li><li>0</li><li>• Dos de los siguientes tres criterios:<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Encefalopatía hepática grado <math>\geq 3</math></li><li>◦ Creatinina sérica <math>&gt; 3.4</math> mg/dL</li><li>◦ INR <math>\geq 6.5</math></li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• No paracetamol</li><li>Cualquier grado de encefalopatía hepática e INR <math>&gt; 6.5</math></li><li>0</li><li>• Tres de cinco criterios:<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Edad <math>&lt; 10</math> años o <math>&gt; 40</math> años</li><li>◦ BT <math>&gt; 17</math> mg/dL</li><li>◦ Ictericia <math>&gt; 7</math> días previa a encefalopatía</li><li>◦ TP <math>&gt; 50</math> seg o INR <math>&gt; 3.5</math></li><li>◦ Etiología no asociada a paracetamol (daño inducido por fármacos, enfermedades seronegativas)</li></ul></li></ul>

Cuadro 3. Indicaciones de TH urgente en FHA en el Reino Unido.

- **Categoría 1.** Intoxicación por paracetamol: pH < 7.25 más de 24 h, después de la sobredosis y de resucitación con líquidos IV.
- **Categoría 2.** Intoxicación por paracetamol: coexistencia de tiempo de protrombina > 100 seg o INR > 6.5, y creatinina sérica > 3.4 mg/dL o anuria, y encefalopatía hepática grado 3-4.
- **Categoría 3.** Intoxicación por paracetamol: lactato sérico > 3.5 mmol/L (al ingreso) después de 24 h de la sobredosis o > 3 mmol/L después de reanimación con líquidos IV.
- **Categoría 4.** Intoxicación por paracetamol: dos de tres criterios de la categoría 2, con evidencia clínica de deterioro (por ejemplo, incremento de la presión intracranal,  $\text{FiO}_2 > 50\%$ , incremento de requerimientos de inotrópicos) en ausencia de sepsis.
- **Categoría 5.** Hepatitis seronegativa, hepatitis A, hepatitis B o reacción medicamentosa idiosincrática. Tiempo de protrombina > 100 seg o INR > 6.5, y cualquier grado de encefalopatía.
- **Categoría 6.** Hepatitis seronegativa hepatitis A, hepatitis B o reacción medicamentosa idiosincrática. Cualquier grado de encefalopatía y tres de los siguientes criterios: etiología poco favorable (reacción idiosincrática a medicamentos, hepatitis seronegativa), edad (> 40 años), desarrollo de encefalopatía desde la presentación de ictericia (> 7 días), bilirrubinas séricas > 17.5 mg/dL. Tiempo de protrombina > 50 seg o INR > 3.5.
- **Categoría 7.** Presentación aguda de enfermedad de Wilson o síndrome de Budd Chiari. Combinación de coagulopatía y cualquier grado de encefalopatía.
- **Categoría 8.** Trombosis arterial hepática del día 0-21 después de TH.
- **Categoría 9.** Disfunción temprana del injerto hepático entre los días 0-7 después del trasplante hepático con al menos dos de los siguientes criterios: AST > 10,000 UI/L, INR > 3, lactato sérico > 3 mmol/L. Ausencia de producción de bilis.
- **Categoría 10.** Cualquier paciente donador de hígado que desarrolla insuficiencia hepática aguda dentro de las cuatro semanas después de la donación.

Tomado y modificado de Nuberger, *et al.* (2014).<sup>43</sup> TH: trasplante hepático.

de TH a siete días, lo que les confiere preferencia a la hora de la asignación de órganos sobre cualquier otro paciente.<sup>46</sup>

Como regla general debe considerarse a todo paciente con FHA como candidato potencial para trasplante, por lo tanto, debe ser referido a un centro especializado en trasplantes.

La presencia de encefalopatía hepática es parte de la definición de FHA; sin embargo, puede no reflejar la gravedad del daño hepático a diferencia de las alteraciones en la coagulación. Por lo tanto, considerar sólo gravedad hasta la aparición de encefalopatía puede originar una pérdida de tiempo valioso; esto fue evaluado en un estudio prospectivo que incluyó pacientes con FHA de diversas etiologías y un INR  $\geq 1.7$ , donde se demostró que 88% de los pacientes no desarrollaron encefalopatía hepática; los predictores de pobre desenlace fueron los niveles séricos de bilirrubinas y factor VII al ingreso.<sup>47</sup> De esta manera, el desarrollo de coagulopatía refleja un peor desenlace, principalmente en FHA por paracetamol.<sup>48</sup>

Otro parámetro predictivo es la medición del volumen hepático por tomografía, donde una masa hepática  $\leq 1,000$  mL o una necrosis hepática  $\geq 50\%$  predice 97% de mortalidad o la necesidad de un trasplante.<sup>49</sup>

La FHA representa todo un reto para determinar el momento exacto del TH o el momento de abandonar la indicación. En el cuadro 4 se muestran algunos indicadores que pueden orientar a la toma de decisiones.<sup>38</sup>

Debido a la gravedad del cuadro y ante la imposibilidad de tener un órgano disponible de forma inmediata, algunos centros utilizan órganos con incompatibilidad de grupo ABO. La evidencia es controvertida en este sentido, ya que estudios europeos han demostrado que esta maniobra se asocia a un aumento en las tasas de pérdida del injerto en los primeros tres meses.<sup>50</sup>

Otra alternativa es el trasplante de donador vivo, siendo una medida bien establecida en Asia, mientras que en Europa sólo representa 1.8% de todos trasplantes en el contexto de FHA.<sup>50</sup>

### c. Hepatitis alcohólica aguda

El TH temprano mejora la supervivencia en pacientes con un primer episodio de hepatitis alcohólica grave que no responden al manejo médico estándar. Esto fue demostrado en el estudio de Mathurin, *et al.*,<sup>14</sup> donde la supervivencia acumulada a seis meses fue mejor en el grupo de TH en compa-

Cuadro 4. Datos que pueden determinar la conducta a seguir en la toma de decisión de un TH en FHA.

- Proceda al trasplante hepático:
  - Persistencia de criterios aceptados como indicadores de mal pronóstico.
  - Ausencia de comorbilidades que impacten en la supervivencia (independientes de la insuficiencia hepática aguda).
  - Ausencia de complicaciones asociadas a la insuficiencia hepática aguda que reduzcan la supervivencia.
  - Ausencia de un perfil psicosocial que sugiera pobre adaptación e impacte en la supervivencia postrasplante.
- Mantenga en observación al paciente:
  - Pacientes que muestren mejoría sostenida de los criterios pronósticos.
  - Insuficiencia hepática aguda secundaria al uso de paracetamol, que no tenga grado 3 o 4 de encefalopatía hepática (independiente del grado de coagulopatía).
  - Cuando las características del donador son marginales: hígado con esteatosis, falta de compatibilidad ABO, edad del donador > 60 años.
- Suspenda el trasplante hepático:
  - Evidencia de compromiso de la función del tallo cerebral (pupilas fijas y dilatadas).
  - Infección invasiva por hongos.
  - Requerimiento progresivo de apoyo inotrópico.
  - Pancreatitis grave (usualmente en insuficiencia hepática aguda asociada a paracetamol).

Tomado y modificado de O'Grady (2014).<sup>39</sup>

ración con los que no se trasplantaron (77.8 vs. 23.8%,  $p \leq 0.001$ ), el beneficio se mantuvo a dos años de seguimiento, con una incidencia de recaída a la ingesta de alcohol de 7.2%. Esta indicación fue controversial por mucho tiempo, ahora es considerada viable dado el gran impacto sobre la tasa de supervivencia demostrado por el estudio de Mathurin.<sup>14</sup>

#### **d. Falla hepática aguda sobre hepatopatía crónica (FHAHC)**

El TH es la única opción curativa en pacientes con FHAHC; sin embargo, son escasos los datos con evidencia sólida. El momento ideal del trasplante no está bien definido. Dada la urgencia y gravedad en este grupo de pacientes, el trasplante de donante vivo es una opción. Se han observado resultados alentadores respecto al TH en pacientes con FHAHC secundario a la reactivación del virus de hepatitis B, un estudio de una sola institución reportó una supervivencia de 80% a los cinco años.<sup>51</sup> Por otro lado, en un estudio realizado en China se analizó la supervivencia peri- y postoperatoria de 100 pacientes sometidos a TH por FHAHC, tanto de donador vivo como cadáverico, la mortalidad fue de 20% y la supervivencia a uno, tres y cinco años fue de 76.8, 75.6 y 74.1%, respectivamente.<sup>52</sup>

En un estudio Chan, *et al.*,<sup>53</sup> utilizaron los criterios del Hospital King's College para priorizar la asignación de órganos en FHAHC, encontraron que la supervivencia a largo plazo fue satisfactoria, con-

cluyendo que el uso de estos criterios puede ser una opción en esta población para decidir la urgencia del TH, específicamente cuando la causa es VHB. Finkenstedt, *et al.*,<sup>54</sup> evaluaron retrospectivamente 104 pacientes con diagnóstico de FHAHC, 65% fue evaluados para un TH, de éstos, 23% fueron transplantados de donador cadáverico, con una mortalidad de 54% en los pacientes que quedaron en lista de espera. La supervivencia a uno y cinco años fue de 87 y 82%, respectivamente, los predictores de éxito fueron una función renal normal, menor puntaje del MELD y menor nivel serológico de proteína C reactiva, mientras que el predictor de mal pronóstico fue el desarrollo de infecciones.

Estos resultados alentadores deberán dar pie a la realización de estudios prospectivos y multicéntricos que ayuden a definir el grupo con mayor beneficio y el momento exacto de la realización de un TH.

#### **INDICACIONES DE TH CON MELD PONDERADO**

En un intento por igualar el riesgo de mortalidad en la lista de espera entre pacientes con progresión de la enfermedad hepática y aquellos que son enlistados por CHC o síndrome hepatopulmonar severo ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ) con una hepatopatía estable, se ha determinado asignar automáticamente un MELD de 22 puntos (MELD ponderado), este puntaje se incrementa cada tres meses hasta que el paciente es transplantado, o bien, progresá la enfermedad de base.

### e. Carcinoma hepatocelular (CHC)

El CHC representa 9.1% de las causas de muerte relacionadas con cáncer a nivel mundial, por lo que se ha convertido en una indicación frecuente de TH. En algunos centros selectos, la supervivencia a cinco años excede 70%.<sup>55</sup>

Los mejores resultados en cuanto a recurrencia y supervivencia se han observado en pacientes que cumplen los criterios de Milán (lesión única  $\leq 5$  cm o tres tumores  $\leq 3$  cm).<sup>56</sup> Los pacientes con CHC habitualmente tienen una función hepática conservada, por lo tanto, se prefiere utilizar la escala de MELD ponderado, y vigilancia durante el tiempo en lista de espera con un estudio de imagen cada tres meses hasta el momento del trasplante o progresión de la enfermedad.

A pesar de que estos criterios son ampliamente aceptados, no es un sistema perfecto, ya que existe una correlación de sólo 60-70% entre el estudio de imagen (TC) y la lesión valorada en el explante.<sup>57</sup> Existe evidencia acumulada del uso de criterios extendidos (pacientes que se encuentran fuera de los criterios de Milán) como los criterios de la Universidad de California en San Francisco (UCSF) (una lesión  $\leq 6.5$  cm o tres lesiones  $\leq 4.5$  cm, con un diámetro total de  $\leq 8$  cm) con desenlaces similares a los obtenidos con los criterios de Milán.<sup>58</sup>

Recientemente ha existido gran interés sobre el uso del retroceso tumoral en el que los pacientes con CHC que exceden los criterios de TH, son tratados con terapia locorregional (quimioembolización transarterial y/o ablación por radiofrecuencia), con el objetivo de disminuir el tamaño del tumor y así entrar en los criterios de TH, hasta el momento es una medida controvertida. Las guías actuales recomiendan apegarse a los criterios de Milán.<sup>59</sup>

### f. Síndrome hepatopulmonar (SHP)

El SHP se caracteriza por presentar la triada clínica de alteraciones en la función hepática (aguda o crónica), hipoxemia arterial y dilataciones vasculares intrapulmonares,<sup>60</sup> se presenta en 5-32% de los pacientes que son evaluados para un TH.<sup>61</sup> La única terapia que ha mostrado resolver este síndrome es el TH. La mortalidad se ha asociado al grado de hipoxemia<sup>62</sup> (datos actualmente cuestionados)<sup>63,64</sup> sin existir correlación con el grado de daño hepático (MELD o CHILD). Esto obliga a ingresarlos a la lista de espera con un MELD ponderado (cuando el paciente se encuentra en un estadio severo del

síndrome al tener una  $\text{PaO}_2 \leq 60$  mmHg), con un aumento progresivo de puntos cada tres meses hasta el trasplante, tomando en cuenta que cada ascenso equivale a un 10% de mortalidad en la lista.<sup>65</sup> La sobrevida postrasplante es de 92, 88 y 88% a uno, tres y cinco años, respectivamente.<sup>66</sup>

### INDICACIÓN DE TH CON EXCEPCIÓN MELD

Corresponden a aquellas enfermedades con afección o sin afección hepática, pero con manifestaciones sistémicas secundarias, que contribuyen a definir la necesidad del TH.<sup>67</sup>

### g. Colangiocarcinoma

El TH es una indicación en colangiocarcinoma perihilial diagnosticado en un estadio temprano en pacientes con o sin enfermedad hepática parenquimatosa (por ejemplo, CEP). Estudios recientes han reportado una supervivencia a cinco años  $> 70\%$  en pacientes bien seleccionados, es decir, que cumplan estrictamente con el protocolo propuesto por la clínica Mayo, el cual consiste en una lesión tumoral  $\leq 3$  cm de diámetro (descartando involucro extrahepático), la cual recibirá radiación transcatéter, quimiorradioterapia por seis meses, nueva estadificación con laparotomía exploradora y disección de ganglios; posterior al protocolo, y de ser negativo a malignidad, se debe considerar su ingreso a la lista y considerar el TH.<sup>68,69</sup> La UNOS consideró otorgar una puntuación de excepción-MELD a los pacientes con colangiocarcinoma candidatos a TH, con un riesgo de mortalidad a tres meses de 10% y aumento progresivo de 10% cada tres meses hasta el trasplante.<sup>46</sup>

### h. CHC en pacientes no cirróticos

Los criterios de Milán y sus modificaciones no son aplicables a los pacientes no cirróticos con CHC. Sólo aquellos que no son resecables quirúrgicamente en ausencia de invasión macrovascular y diseminación extrahepática pueden ser considerados candidatos apropiados para TH. En una revisión sistemática se encontró una tasa de supervivencia de 11.2% a cinco años, y de 39.4% para la variedad fibrolamelar.<sup>70</sup> Los pacientes que fueron tratados con resección hepática y presentan recurrencia local, sin evidencia de invasión macrovascular o diseminación extrahepática, pueden ser considerados para TH de salvamento.

## **i. Enfermedad poliquística hepática**

La enfermedad poliquística hepática forma parte del espectro de enfermedades fibroquísticas hepáticas con un patrón de herencia autosómico dominante o recesivo. Puede ser hepática y renal o puramente hepática. Es una condición rara e incapacitante caracterizada por la formación de más de 20 quistes en el hígado, con defectos en la maduración y crecimiento de las células de los conductos biliares.<sup>71</sup>

El TH no es el tratamiento inicial, pero es la única alternativa curativa y está indicado cuando los síntomas son intolerables, disminuyendo significativamente la calidad de vida o cuando quien la padece, presenta complicaciones no tratables como hipertensión portal y compromiso nutricio por efecto de masa.

La enfermedad poliquística hepática está considerada dentro de las patologías con excepción de MELD, dado que la función hepática está conservada. El trasplante puede ser puramente hepático y/o renal cuando está comprometida la función (simultáneo o secuencial).<sup>67</sup>

La supervivencia con el TH es de 92% a cinco años, y en 91% mejora la calidad de vida.<sup>72</sup>

## **TRASPLANTE DOMINÓ**

El TH dominó ha surgido como una estrategia para incrementar la disponibilidad de órganos. Los hígados son explantados de pacientes que padecen enfermedades por defectos enzimáticos, estos órganos son normales en morfología y función, por ende, son donados a pacientes con hepatopatías terminales o CHC, mientras que el donante (el paciente con el defecto enzimático) recibirá un órgano de un donante cadavérico. Es sumamente raro que los defectos enzimáticos del hígado transplantado desarrollen la enfermedad antes de los primeros 15 años después del trasplante. La supervivencia a largo plazo es muy parecida a la reportada en los trasplantes realizados con injertos de donantes cadavéricos.<sup>73</sup>

Actualmente el trasplante dominó es utilizado principalmente en pacientes con cirrosis por alcohol, CHC y enfermedades secundarias a infecciones por virus. Los candidatos prototipo a este tipo de trasplante son pacientes que por su condición permanecerán largo tiempo en la lista de espera, con edad  $\geq 55$  años, y una expectativa de vida muy corta sin TH.<sup>74</sup>

## **Donante del órgano en TH dominó**

### ***j. Polineuropatía amiloidótica familiar/hereditaria (PAF)***

Es una enfermedad autosómica dominante que se asocia a una mutación del gen de la transtirretina (TTR); se caracteriza por el depósito extracelular de fibras de amiloide. Más de 95% de la TTR circulante se produce en el hígado, por lo que el TH es un tratamiento curativo, mejorando la supervivencia de los pacientes con PAF, con reportes de supervivencia > 80% a cinco años.<sup>75</sup>

El TH no modifica el curso de la afección cardíaca u ocular que caracterizan a esta enfermedad, el daño neuropático puede estabilizarse más nunca revertir. Se han descrito desenlaces favorables en pacientes < 50 años de edad, con duración corta de la enfermedad y menor gravedad de la misma; la recurrencia en el receptor del injerto portador de la PAF se presentara entre el quinto y décimo año postrasplante.<sup>75,76</sup>

### ***k. Hiperoxaluria primaria (HP)***

Ésta es una enfermedad metabólica poco frecuente (tres casos por millón de población), autosómica recesiva, caracterizada por un defecto en la enzima alanino-glioxilato aminotransferasa (AGT) que resulta en sobreproducción de oxalato a nivel hepático, con hiperoxaluria y depósito de oxalato de calcio a nivel renal, lo que puede producir la falla renal. La AGT es codificada por un gen que se expresa sólo a nivel hepático.<sup>77</sup>

El tratamiento de estos pacientes es trasplante combinado de riñón e hígado,<sup>78</sup> con una supervivencia postrasplante de aproximadamente 80% a cinco años. Se ha propuesto que casos seleccionados dependiendo de la mutación los hígados explantados con HP pueden ser usados para trasplante dominó. En el curso posquirúrgico de los receptores de hígados con HP es frecuente la falla renal aguda temprana, por lo que se ha concluido que esta alteración metabólica no es una buena indicación para trasplante dominó,<sup>79</sup> y estos injertos sólo deben ser utilizados como puente para un TH definitivo.<sup>74</sup>

### ***l. Hipercolesterolémia familiar (HF)***

La HF se produce por alteraciones metabólicas autosómicas dominantes secundarias a mutaciones en genes que codifican lipoproteínas; estas mutaciones

Cuadro 5. Criterios de Milán,<sup>82</sup> indicación de TH en pacientes con TN metastásicos al hígado.

Criterios de inclusión:

1. Tumor carcinoide confirmado histológicamente (tumor de bajo grado, incluye Ki 67 < 10%), con o sin síntomas.
2. Tumor primario removido previo al trasplante hepático, dicho tumor debe drenar al sistema portal [páncreas, intestino medio (estómago distal al colon sigmoideo)].
3. Enfermedad metastásica que afecte ≤ 50% del parénquima hepático.
4. Buena respuesta o enfermedad estable por al menos seis meses previos al trasplante hepático.
5. Edad ≤ 55 años.

Tomado de Mazzaferro, *et al.* (2007).<sup>82</sup>

producen un número reducido de receptores funcionales de lipoproteínas de baja densidad (rLBD) en la membrana celular. Dado que el hígado posee gran proporción de rLBD, los pacientes con HF deben ser sometidos a la creación de derivación porto-cava o TH,<sup>80</sup> dicho trasplante debe realizarse tempranamente, antes de que se desarrollen las complicaciones asociadas a la enfermedad (por ejemplo, enfermedad coronaria). Existe poca evidencia del uso de los explantes hepáticos de los pacientes con HF para trasplante dominó, los reportes de casos son alentadores.<sup>81</sup>

#### TH OTRAS INDICACIONES

##### **m. Enfermedad metastásica con depósito hepático [tumores neuroendocrinos (TN)]**

La enfermedad metastásica hepática de los TN se caracteriza por un crecimiento tumoral lento, por lo que puede estar confinada al hígado por períodos prolongados; de esta manera, la enfermedad neuroendocrina metastásica al hígado no resecable es considerada la única indicación para TH en cáncer metastásico. Sin embargo, debido a los escasos datos y resultados heterogéneos, la selección de pacientes y el tiempo de llevar a cabo el TH es controversial.

El grupo de Milán ha creado criterios para seleccionar a los posibles candidatos a TH en pacientes con TN metastásicos (Cuadro 5).<sup>82</sup>

El estudio retrospectivo y multicéntrico más grande hasta ahora realizado<sup>83</sup> incluyó 213 pacientes a los que se les realizó TH secundario a TN metastásico a hígado. En este estudio se encontró que el promedio de supervivencia a cinco años post-TH fue de 52%, con una supervivencia libre de enfermedad de 30%. El análisis multivariado identificó como predictores de desenlaces pobres:

- Resección tumoral extrahepática.
- Edad > 45 años.

- Pobre diferenciación tumoral.
- Hepatomegalia.

Recientemente se ha reportado de forma retrospectiva que en pacientes menores de 65 años de edad, con TN intestinales metastásicos a hígado, que cumplían los criterios de Milán, presentaron una supervivencia a cinco años de 97%.<sup>84</sup>

#### INDICACIONES DE RETRASPLANTE HEPÁTICO

Los actos quirúrgicos por retrasplante hepático son aproximadamente 10% de todos los TH. La indicación más frecuente es la disfunción del injerto hepático, trombosis de la arteria hepática, rechazo del injerto y recurrencia de la enfermedad. El pronóstico después del retrasplante hepático es significativamente peor en comparación con el primer trasplante, además de asociarse con estancias hospitalarias y estancia en terapia intensiva más prolongadas.<sup>69</sup> Se ha asociado a los niveles de bilirrubina y creatinina séricos, MELD > 25 o CHILD > 10 con pobre pronóstico al retrasplante.<sup>85</sup> En particular, la insuficiencia hepática asociada a VHC postrasplante se ha asociado con pobre supervivencia.

#### Virus C

El retrasplante en pacientes con recurrencia grave del VHC es controversial, ya que se ha asociado con peor pronóstico, algunos factores predictores de mortalidad son la edad del receptor, aumento de bilirrubinas, falla renal, MELD > 25, retrasplante dentro del primer año y edad del donador ≥ 60 años.<sup>86</sup>

#### CONCLUSIONES

El TH es el tratamiento de elección de la FHA y FHC de cualquier etiología. Existen indicaciones cla-

ras, como pacientes con cirrosis hepática con puntaje de MELD  $\geq 15$ . En el caso de la FHA o FHAHC existen algunos criterios como los del Hospital King's College que ayudan a determinar el momento y la población que se beneficiará del trasplante. Existe un segundo grupo de pacientes cirróticos compensados con CHC o complicaciones extrahepáticas donde se debe utilizar la escala de MELD ponderado, que refleja un aumento en la mortalidad en la espera del TH. El tercer grupo, menos común, son aquellos pacientes con una función hepática normal, pero con alteraciones sintéticas de proteínas y complicaciones sistémicas graves, donde el TH detiene la progresión de la enfermedad, y en algunos casos específicos como la PAF, los órganos pueden ser utilizados para TH en grupos con hepatopatía muy específicas (trasplante dominó), con bajo riesgo de adquirir la enfermedad del donante, buena supervivencia y de gran utilidad en países con baja donación.

#### REFERENCIAS

- Fleming KM, Aithal GP, Card TR, et al. All cause mortality in people with cirrhosis compared with general population: a population based cohort study. *Liver Int* 2012; 32(1): 79-84.
- Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, et al. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32(9): 1407-14.
- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371(9615): 838-51.
- Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011; 54(6): 1297-306.
- Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5(2): 307-13.
- Burra P, Germani G, Adam R, et al. Liver transplantation for VHB related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol* 2013; 58(2): 287-96.
- Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Archimandritis AJ, et al. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver Int* 2009; 29(9): 1294-305.
- Gane EJ, Angus PW, Strasser S, et al. Lamivudine plus low dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007; 132(3): 931-7.
- Fung J, Chan SC, Cheung C, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterology* 2013; 108(6): 942-8.
- Gane E, Patterson S, Strasser SI, et al. Combination of Lamivudine and Adefovir without hepatitis B Immune Globulin is safe and effective prophylaxis against hepatitis B virus recurrence in Hepatitis B surface antigen positive liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2013; 19(3): 268-74.
- European Association for the study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57(1): 167-85.
- Rubin A, Aguilera V, Berenguer M. Liver transplantation and hepatitis C. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35(12): 805-12.
- Kotlyar DS, Burke A, Campbell MS, et al. A critical review of candidacy for orthotopic liver transplantation in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(3): 734-43.
- Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *New Eng J Med* 2011; 365(19): 1790-800.
- Mackie J, Groves K, Hoyle A, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transpl* 2001; 7(5): 418-27.
- Tang H, Boulton R, Gunson B, et al. Patterns of alcohol consumption after liver transplantation. *Gut* 1998; 43(1): 140-5.
- Poynard T, Naveau S, Doffoel M, et al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5 years survival. Multi centre group. *J Hepatol* 1999; 30(6): 1130-7.
- Burra P, Senzolo M, Adam R, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant* 2010; 10(1): 138-48.
- Malik SM, de Vera ME, Fontes P, et al. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant* 2009; 9(4): 782-93.
- Yalamanchili K, Saadeh S, Klöntzalm GB, et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2010; 16(4): 431-9.
- Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012; 57(3): 675-88.
- Gross CR, Malinchoc M, Kim WR, et al. Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic disease. *Hepatology* 1999; 29(2): 356-64.
- Pells G, Mells GF, Carbone M, et al. The impact of liver transplantation on the phenotype of primary biliary cirrhosis patients in the UK-PBC cohort. *J Hepatol* 2013; 59(1): 67-73.
- McQuillan GC, Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003; 7(4): 941-56.
- Harada K, Hirohara J, Ueno Y, et al. Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: a national data from Japan. *Hepatology* 2013; 57(5): 1942-9.
- Deutsh M, Papatheodoridis GV, Tzakou A, et al. Risk of hepatocellular carcinoma and extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(1): 5-9.
- Shaib Y, El Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liv* 2004; 24(2): 115-25.
- Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014; 60(1): 210-23.
- Rowe IA, Webb K, Gunson BK, et al. The impact of disease recurrence on graft survival following liver transplantation: a single centre experience. *Transpl Int* 2008; 21(5): 459-65.
- Niederau C, Fischer R, Ourschel A, et al. Long term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110(4): 1107-19.
- Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG, et al. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. *Gastroenterology* 2005; 129(2): 494-503.
- Dar FS, Faraj W, Zaman MB, et al. Outcome of liver transplantation in hereditary hemochromatosis. *Transplant International* 2009; 22(7): 717-24.
- Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology* 2008; 47(6): 2089-111.
- Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation

- for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994; 19(3): 583-7.
35. Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, et al. Liver transplantation in neurologic Wilson's disease. *Transplant Proc* 2001; 33(1-2): 1518-9.
36. Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A. Neurological presentation of Wilson's disease in a patient after liver transplantation. *Mov Disord* 2008; 23(5): 743-6.
37. Kemmer N, Kaiser T, Zacharias V, et al. Alpha 1 Antitrypsin Deficiency: Outcomes after liver transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40(5): 1492-4.
38. Bernal W, Wendum J. Acute Liver Failure. *N Engl J Med* 2013; 369(36): 2525-34.
39. O'Grady J. Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure. *J Hepatol* 2014; 60(3): 663-70.
40. Germani G, Theocharidou E, Adam R, et al. M Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012; 57(2): 288-96.
41. Bernal W, Hyryainen A, Gera A, et al. Lessons from look back in acute liver failure? A single centre experience of 3,300 patients. *J Hepatol* 2013; 59(1): 74-80.
42. Mendizabal M, Marciano S, Videla MG, et al. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: Perspective from 6 transplant centers in Argentina. *Liver Transpl* 2014; 20(4): 483-9.
43. Nuberger J, Gimson A, Davies M, et al. Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK. *Gut* 2008; 57(2): 252-7.
44. Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med* 2003; 31(1): 299-305.
45. McPhail MJW, Wendum JA, Bernal W. Meta analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010; 53(3): 492-9.
46. Disponible en: [https://securews.bcbswny.com/web/content/dam/COMMON/Provider/Protocols/L/prov\\_prot\\_70306.pdf](https://securews.bcbswny.com/web/content/dam/COMMON/Provider/Protocols/L/prov_prot_70306.pdf) [Última revisión: 07/01/2014].
47. Elinav E, Ben Dov I, Hai AM E, et al. The predictive value of admission and follow up factor V and VII levels in patients with acute hepatitis and coagulopathy. *J Hepatol* 2005; 42(1): 82-5.
48. O'Grady JG, Alexander GJ, Hallyar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97(2): 439-45.
49. Shakil AO, Jones BC, Lee RG, et al. Prognostic value of abdominal CT scanning and hepatic histopathology in patients with acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2000; 45(2): 334-9.
50. Germani G, Theocharidou E, Adam R, et al. M Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012; 57(2): 288-96.
51. Chen Z, Wen T, Zeng Y, et al. A single institution experience with living donor liver transplantation for acute on chronic hepatitis B liver failure. *Hepatogastroenterology* 2011; 58(109): 1267-73.
52. Duan BW, Lu SC, Wang ML, et al. Liver transplantation in acute on chronic liver failure patients with high model for end stage liver disease (MELD) scores: a single center experiences of 100 consecutive cases. *J Surg Res* 2013; 183(2): 936-43.
53. Chan AC, Fan ST, Lo CM, et al. Liver transplantation for acute on chronic liver failure. *Hepat Int* 2009; 3(4): 571-81.
54. Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, et al. Acute on chronic liver failure: excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list. *Liv Transplant* 2013; 19(8): 879-86.
55. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). Transplant Annual Data Reports 2012 [Accesed: August 27, 2012]. Disponible en: <http://optn.transplant.hrsa.gov/data/annualreport.asp>
56. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11): 693-9.
57. Sotiropoulos GC, Malagó M, Molmenti E, et al. Transplantation realistic? Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is clinical tumor classification before transplantation realistic? *Transplantation* 2005; 79(4): 483-7.
58. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion for the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33(6): 1394-403.
59. Clavien PA, Lesurtel M, Bossusyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): e11-e22.
60. Porres-Aguilar M, J Gallegos-Orozco F, Garcia H, et al. Complicaciones pulmonares vasculares en hipertensión portal y enfermedad hepática: una revisión concisa. *Rev Gastroenterol Mex* 2013; 78(1): 35-44.
61. Rodríguez Roisin R, Krowka MJ. Hepato-pulmonary syndrome: a liver induced lung vascular syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358(12): 2378-87.
62. Schiffer E, Majno P, Mentha G, et al Hepato-pulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: A prospective study in 90 patients. *Am J Transplant* 2006; 6(6): 1430-7.
63. Iyer VN, Swanson KL, Cartin-Ceba R, Dierkhising RA, Rosen CB, Heimbach JK, Wiesner RH, et al. Hepato-pulmonary syndrome: Favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology* 2013; 57(6): 2427-35.
64. Gupta S, Castel H, Rao RV, Picard M, Lilly L, Faughnan ME, Pomier-Layrargues G. Improved survival after liver transplantation in patients with hepato-pulmonary syndrome. *Am J Transplant* 2010; 10(2): 354-63.
65. Iyer VN, Swanson KL, Cartin Ceba R, et al. Hepato-pulmonary Syndrome: Favorable Outcomes in the MELD exception Era. *Hepatology* 2013; 57(6): 2427-35.
66. Fallon MB, Mulligan DC, Gish RG, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepato-pulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2006; 12(supl.3): S105-S107.
67. Freeman RB, Gish R, Harper A, et al. Model for End stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the Approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by standard MELD formula. *Liver Transplant* 2006; 12(supl. 3): S128-S136.
68. Hassoun Z, Gores GJ, Rosen CB. Preliminary experiences with liver transplantation in selected patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11(4): 909-21.
69. Darwin Murad S, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012; 143(1): 88-98 e3.
70. Houben KW, Mc Call JL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients without underlying liver disease: a systematic review. *Liver Transplant Surg* 1999; 5(2): 91-5.
71. Gevers TJG, Drenth JPH. Diagnosis and management of polycystic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10(2): 101-08.
72. van Keimpema L, Nevens F, Adam R. Polycystic liver disease: an European Liver Transplant Registry, et al. Excellent survi-

- val after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European Liver Transplant Registry study. *Transpl Int* 2011; 24(12): 1239-45.
73. Tincani G, Hoti E, Andreani P, et al. Operative risks of domino liver transplantation for the familial amyloid polyneuropathy liver donor and recipient: a double analysis. *Am J Transplant* 2011; 11(4): 759-66.
74. Popescu I, Dima SO. Domino Liver Transplantation: How Far Can we push the paradigm? *Liv Transplant* 2012; 18(1): 22-8.
75. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011; 10(12): 1086-97.
76. Lladó L, Baliellas C, Casasnovas C, et al. Risk of transmission of systemic transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *Liver Transpl* 2010; 16(12): 1386-92.
77. Danpure CJ. Molecular and clinical heterogeneity in primary hyperoxaluria type 1. *Am J Kidney Dis* 1991; 17(4): 366-9.
78. Watts RW, Danpure CJ, De Pauw L, et al. Combined liver kidney and isolated liver transplants for primary hyperoxaluria type 1: the European experience. The European Study Group on Transplantation in Hyperoxaluria type 1. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6(7): 502-11.
79. Farese S, Trost N, Candinas D, et al. Early renal failure after domino hepatic transplantation using the liver from a compound heterozygous patient with primary hyperoxaluria. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(11): 2557-60.
80. Castilla Cabeza JA, López Cillero P, Jiménez J, et al. Role of orthotopic liver transplant in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (in Spanish). *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92(9): 601-08.
81. Popescu I, Habib N, Dima S, et al. Domino liver transplantation using a graft from a donor with familial hypercholesterolemia: seven year follow up. *Clin Transplant* 2009; 23(4): 565-70.
82. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: How to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007; 47(4): 454-75.
83. Le Treut YP, Grégoire E, Klempnauer J, et al. Liver transplantation for Neuroendocrine Tumors in Europe-Results and Trends in patient selection. A 213 Case European Liver Transplant Registry Study. *Ann Surg* 2013; 257(5): 807-15.
84. Norlén O, Daskalakis K, Öberg K, et al. Indication for liver transplantation in Young patients with small intestinal NET is rare? *World J Surg* 2014; 38(3): 742-7.
85. Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41(6): 1407-32.
86. Rubín A, Aguilera V, Berenguer M. Liver transplantation and hepatitis C. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35(12): 805-12.

*Reimpresos:*

**Dr. Ignacio García-Juárez**

Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán  
Vasco de Quiroga, Núm. 15  
Col. Sección XVI  
14080, México, D.F.  
Correo electrónico: drinter77@gmail.com

*Recibido el 26 de mayo 2014.*

*Aceptado el 2 de diciembre de 2014.*