

CAPITULO IV- 427

Trasplante Hepático: Indicaciones, Criterios de Selección y Adjudicación.

Resultados

Enciclopedia Cirugía Digestiva

F. Galindo y colab.

TRASPLANTE HEPÁTICO: INDICACIONES, CRITERIOS DE SELECCIÓN Y ADJUDICACIÓN. RESULTADOS

Jorge Devoto

Médico cirujano Hospital Pirovano, Bs. As.

Manuel Cobos

Médico Cirujano Hospital El Cruce, Prov. Bs. As.

Matías Balmer

Fellowship HPB y trasplantes de órganos abdominales +

Lucas McCormack

Profesor Ajunto Cirugía, Facultad de Medicina UBA

Jefe Sección cirugía y trasplante hepático +

+ Hospital Alemán de Buenos Aires

A. Introducción

El trasplante hepático ha evolucionado desde 1967 (año en el que se realizó el primer procedimiento exitoso en humanos) hasta nuestra época, convirtiéndose en el tratamiento de elección para pacientes portadores de enfermedad hepática en fase terminal; presentando márgenes de seguridad y mortalidad aceptables. La introducción de nuevos agentes inmunosupresores, el desarrollo de nuevas soluciones de conservación, el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y el tratamiento y manejo precoz de las complicaciones post

Sumario

- A. Introducción
- B. Indicaciones de trasplante hepático
- C. Distribución de órganos para trasplante
- D. Resultados en trasplante hepático
- E. Bibliografía

DEVOTO J, COBOS M, BALMER M, MCCORMACK L: Trasplante hepático: indicaciones, criterios de selección y adjudicación. Resultados. En Galindo F. y col. Enciclopedia Cirugía Digestiva, www.sacd.org.ar Tomo IV-327, pág. 1-10

trasplante son las causas fundamentales de los excelentes resultados del trasplante hepático. Sin embargo, la escasez de órganos para trasplante implica que éste procedimiento no pueda alcanzar a la totalidad de los pacientes enfermos en lista de espera. En nuestro país, según datos del INCUCAI, en 2017, 1268 pacientes estuvieron inscriptos en lista de espera hepática, llegando a realizarse 384 trasplantes hepáticos con injertos cadavéricos. Consecuentemente, durante el 2017 murieron 799 pacientes esperando ser trasplantados de diferentes órganos, siendo el porcentaje de mortalidad en cada una de las listas de espera entre el 15 y el 20%⁵.

B. Indicaciones de trasplante hepático

Al momento de indicar un trasplante hepático en un paciente portador de enfermedad hepática terminal, no sólo es importante tener en cuenta la enfermedad hepática subyacente, sino también el contexto del paciente. Dentro de la evaluación del contexto, se debe incluir varios parámetros que incluyan la valoración de la edad, el performance status y toda la información vinculada a su situación socio-económica-cultural de cada uno de los pacientes. El objetivo final de cada grupo de trasplante es seleccionar adecuadamente a cada paciente para lograr resultados que permitan obtener una adecuada supervivencia y calidad de vida luego de realizado el trasplante¹⁸.

Se puede dividir las indicaciones de trasplante hepático dentro de cuatro subgrupos¹⁸:

- 1) Pacientes portadores de cirrosis hepática descompensada
- 2) Pacientes con carcinoma hepatocelular en hígado cirrótico
- 3) Pacientes con falla hepática fulminante
- 4) Pacientes con defectos genéticos metabólicos de origen hepático

Existen múltiples etiologías que pueden llevar al paciente a desarrollar enfermedad hepática terminal. Las distintas etiologías y principales indicaciones de trasplante hepático se resumen en la Cuadro Nro. 1.

Insuficiencia hepática aguda fulminante

Hepatitis viral (HAV, HBV/HDV, HCV, HEV)
 Hepatotoxicidad (tóxicos directos, fármacos o drogas)
 Hepatitis autoimmune
 Enfermedad de Wilson
 Etiología indeterminada o criptogénica
 Otras

Cirrosis hepática

• **Hepatocelular**

Hepatitis C
 Hepatitis B
 Hepatitis autoimmune
 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**

Enfermedades Metabólicas

Polineuropatía amiloidótica familiar
 Hipercolesterolemia familiar homocigota
 Hiperoxaluria primaria tipo 1

Tumores hepáticos malignos

• **Primarios**

Hepatocarcinoma
 Hepatoblastoma
 Hepatocarcinoma fibrolamelar
 Hemangioendotelioma epitelióide
 Colangiocarcinoma (sólo bajo protocolos de investigación)

• **Metastásicos**

Tumores neuroendócrinos
 Cáncer colorrectal (sólo bajo protocolos de investigación)

Cuadro Nro. 1

Indicaciones de trasplante Hepático

1. Pacientes portadores de cirrosis hepática descompensada

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica e irreversible que su evolución natural lleva a la insuficiencia hepática como etapa terminal de su enfermedad. Sin embargo, lejos de ser una enfermedad confinada al hígado, la cirrosis hepática establecida altera otros sistemas del organismo como consecuencia de los cambios fisiológicos desencadenados por el desarrollo de la insuficiencia hepática y la hipertensión portal³. El estadio de reserva funcional hepática y progresiones de complicaciones de estos pacientes se puede encuadrar en el marco del score de Child-Pugh (Cuadro Nro. 2)¹³.

La cirrosis hepática no es indicación de trasplante en sí misma, de hecho los estadios iniciales (pacientes Child-Pugh A) o con complicaciones asociadas a la hipertensión portal, cuyos síntomas puedan ser controlados farmacológicamente no tendrían indicación de trasplante hepático y puede desarrollar una vida adecuada bajo estrictos controles médicos.

Puntaje	1	2
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2-3
Albúmina (g/dl)	>3.5	2.8-3.5
Tiempo de protombina Segundos sobre control RIN	1-3 <1.7	4-6 1.8-2.3
Ascitis	Ausente	Leve
Encefalopatía	No	Grado I-II

Cuadro Nro. 2

Score de Child-Pugh para evaluar reserva funcional hepática en pacientes cirrótico. Grado A (5-6 puntos); Grado B (7-9 puntos); Grado C (10-15 puntos)

Por otro lado, cuando las complicaciones de la hipertensión portal no pueden ser controladas médicamente y generan un franco deterioro en la calidad de vida de los pacientes (Child-Pugh B o C) se indica el trasplante. Las

complicaciones más frecuentes de la hipertensión portal son⁸:

- Hemorragia digestiva por várices gastroesofágicas
- Ascitis o hidrotórax refractario al tratamiento
- Encefalopatía hepática
- Síndrome hepato-pulmonar
- Síndrome hepato-renal
- Cardiopatía del cirrótico
- Desnutrición crónica

En los adultos predominan las cirrosis de tipo hepatocelular, siendo la etiología más frecuente la infección crónica 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 pediatría¹⁸.

2. Pacientes portadores de carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma es el cáncer primario hepático más común y es la cuarta causa de muerte relacionada con cáncer en todo el mundo²¹. Presenta una fuerte relación con la cirrosis ya que el 5-20% de estos pacientes desarrollaran un cáncer primario hepático a lo largo de su evolución natural. Aproximadamente entre 80% - 90% de los hepatocarcinomas se desarrollan sobre un hígado cirrótico. En nuestro país, como en otras regiones de Occidente, la mayoría de los HCC, alrededor del 60%, ocurren en pacientes con cirrosis por HCV^{5, 18}. Es por ello que en todos los pacientes cirróticos se recomienda realizar estudios de screening para hepatocarcinoma (ecografía hepática cada 6 meses), y una vez que se tiene la sospecha el diagnóstico se confirmaría mediante tomografía computada con contraste (Figura 1 y 2) o resonancia magnética nuclear dinámica con contraste (Figura 3 y 4)¹¹.



Figura Nro. 1

Tomografía con contraste. A: Hepatocarcinoma con refuerzo en fase arterial (Wash-in).

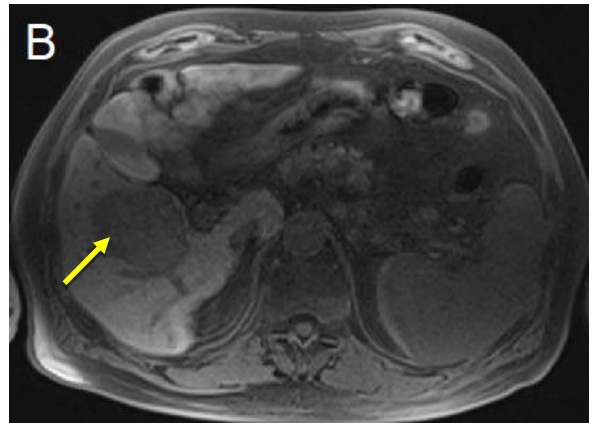


Figura Nro. 4

B: Hepatocarcinoma con lavado del contraste en fase portal (Wash-out).

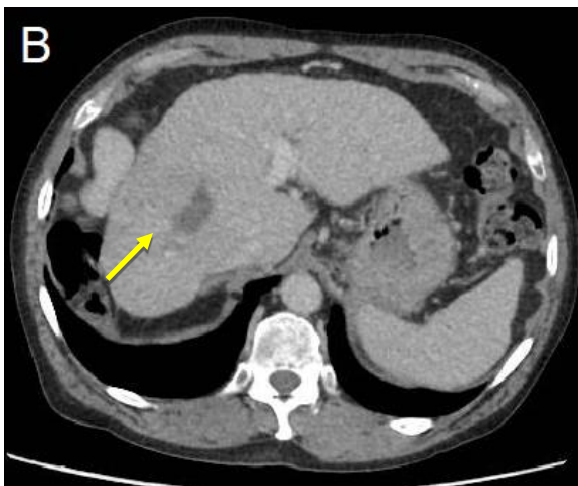


Figura Nro. 2

Tomografía con contraste. B: Hepatocarcinoma con lavado del contraste en fase portal (Wash-out).

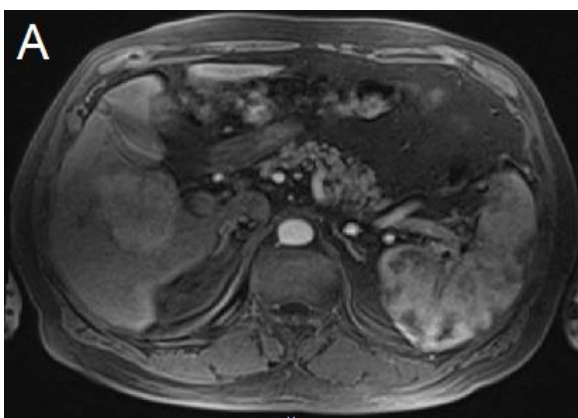


Figura Nro. 3

Resonancia nuclear magnética. A: Hepatocarcinoma con refuerzo en fase arterial (Wash-in).

Entre los tratamientos que pueden ser ofrecidos a estos pacientes se encuentran los quirúrgicos, como la resección (Figura 5) y el trasplante hepático así como métodos ablativos, como la alcoholización, la radiofrecuencia y la ablación por microondas (Figura 6 y 7)¹⁰. La elección de uno u otro está determinada por el performance status del paciente, el estadio tumoral (el tamaño, número de nódulos y localización del tumor), por la reserva funcional hepática; y por la severidad de la hipertensión portal⁷. La ventaja que presenta el trasplante sobre todas las opciones terapéuticas es que no sólo se elimina la enfermedad tumoral sino que además, al reemplazar el hígado en su totalidad por otro sano, se elimina también la hepatopatía crónica que predispone a la aparición de otros tumores de novo¹⁶. Dado que en la actualidad los tiempos de espera en lista para pacientes cirróticos portadores de hepatocarcinoma están alrededor de los 12 meses, hay tratamientos que impiden la progresión tumoral en lista de espera como "puente hacia el trasplante", tal como la quimioembolización hepática. Este procedimiento consiste en combinar la administración local de quimioterapia con un procedimiento de embolización tumoral. (Figura 8, 9 y 10)

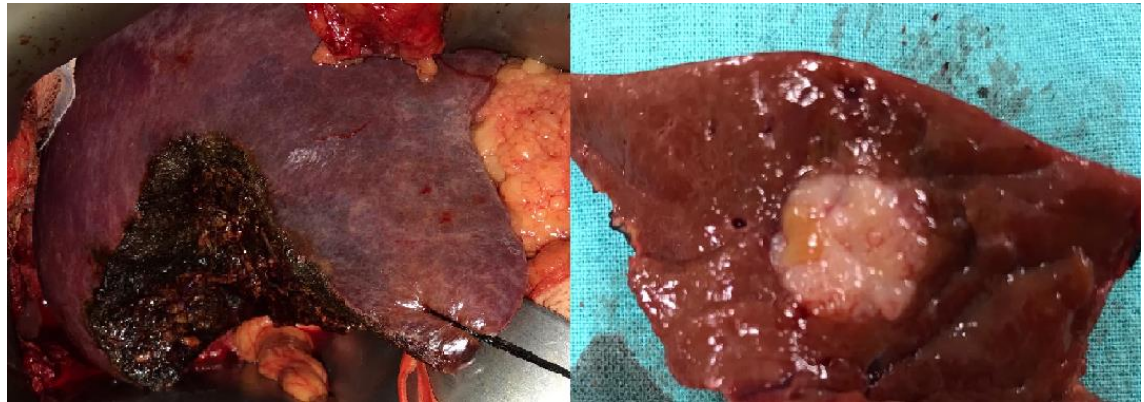


Figura Nro. 5.
Resección quirúrgica con adecuados márgenes de seguridad en hígado cirrótico por virus de hepatitis C



Figura Nro. 6
Ablación percutánea por radiofrecuencia de lesión única localizada en el segmento 5 del hígado



Figura Nro 8
A: Hepatocarcinoma en refuerzo en fase arterial de segmento VIII en resonancia magnética con contraste.

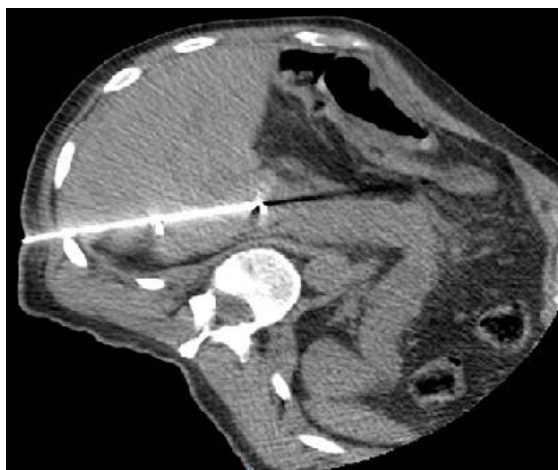


Figura Nro. 7
Ablación percutánea por radiofrecuencia de lesión única localizada en el segmento 5 del hígado

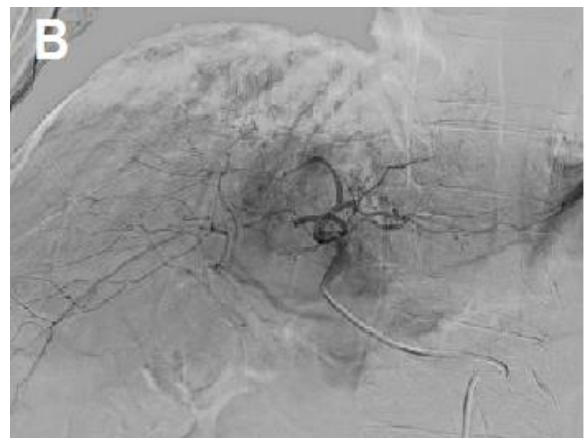


Figura Nro. 9
B: Quimioembolización de hepatocarcinoma con esferas de liberación sostenida de doxorrubicina por catéter localizado en rama arterial tumoral que se origina en la arteria hepática derecha. Acceso percutáneo a través de arteria femoral (región inguinal).

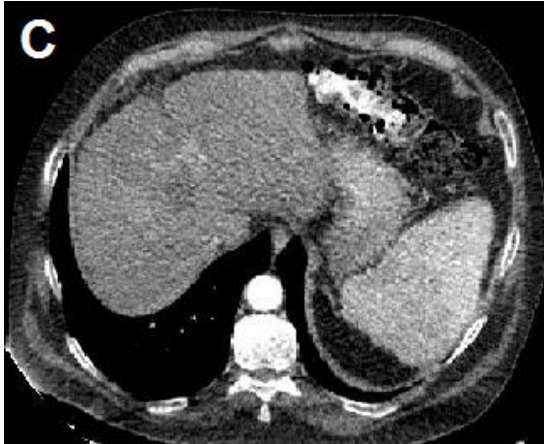


Figura Nro. 10

C: Ausencia de refuerzo arterial post quimioembolización (respuesta completa) en tomografía computada con contraste.

Los pacientes cirróticos portadores de hepatocarcinoma que más se benefician con el trasplante hepático son aquellos incluidos dentro de los llamados criterios de Milán, que se definen como aquellos casos en que presentan un nódulo solitario menor a 5 cm; o hasta tres tumores, todos ellos menores de 3 cm, sin invasión vascular o enfermedad extra-hepática, ambas contraindicaciones absolutas para el trasplante. En éste subgrupo de pacientes se han descrito sobrevividas superiores el 70% a cinco años y recidivas menores al 20% en cada una de las series reportadas^{6,7}.

3. Pacientes con falla hepática fulminante

La falla hepática fulminante es un trastorno, de inicio súbito e intenso, que se caracteriza por un rápido deterioro de la función hepática sin hepatopatía crónica pre-existente que se acompaña de algún grado de encefalopatía. Habitualmente, son pacientes que se manifiestan clínicamente con ictericia asociada a encefalopatía que puede llegar a ser grado 3-4, con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica y en los que es muy importante establecer el grado de compromiso neurológico. Puede clasificarse en hiperaguda, aguda o subaguda dependiendo del tiempo entre la instalación de la

ictericia y el desarrollo de encefalopatía (1,4 ó 12 semanas, respectivamente)⁹. Existen distintos criterios para indicar el trasplante a estos pacientes entre los que se encuentran los del “King’s College” de Londres o los de “Clichy” de París (Cuadro Nro. 3)^{8,9}.

A- Criterios del King’s College Hospital (Londres, Inglaterra)

Causadas por paracetamol: pH arterial <7,3 en admisión y mantenimiento de 24 horas o más de la intoxicación, independientemente grado de encefalopatía

o bien presencia de los 3 criterios siguientes:

- Encefalopatía hepática grado 3 - 4
- Creatinina sérica >3,4 mg/dl. (300 mmol/l.)
- Tiempo de protrombina > 100

Otras causas: tiempo de protrombina >100 segundos

(INR >7) o bien si coexisten 3 de los siguientes criterios:

- Edad < 10 años o > de 40 años
- Etiología viral no A no B, halotano o reacción idiosincrásica a drogas
- Intervalo entre ictericia y desarrollo de la encefalopatía superior a 7 días
- Tiempo de protrombina > 50 seg.
- Bilirrubina sérica mayor de 18 mg/dl. (300 mmol/dl.)

B- Criterios de Clichy (Paris, Francia)

Coexistencia de los siguientes criterios:

- Niveles de factor V < 20 % (menores de 30 años) o < 30 % (mayores 40 años)
- Encefalopatía grado 3-4.

Cuadro Nro. 3

Criterios clínicos para indicar trasplantes en pacientes con insuficiencia hepática aguda asociada a encefalopatía (falla hepática fulminante)^{9,10}

Existen diferencias en el espectro etiológico de acuerdo a la edad. En niños de Argentina, y en menor medida de otros países de América del Sur, el 50%-60% de las hepatitis fulminantes se debían a infección aguda por el virus de la hepatitis A. Aunque desde la vacunación obligatoria en Argentina en el año 2005 la proporción de hepatitis asociadas al virus A ha disminuido considerablemente siendo una causa excepcional en la actualidad^{5, 18, 16}.

En adultos existe un espectro más amplio, sin embargo la gran mayoría de las fallas hepáticas agudas se enmarcan dentro de las llamadas criptogénicas o indeterminadas, es decir en las que no se ha podido determinar etiología desencadenante, seguidas de causas autoinmunes^{8, 15, 17}.

4. Pacientes con defectos genéticos metabólicos de origen hepático

Las enfermedades genéticas metabólicas son un grupo heterogéneo de enfermedades que afecta a 10 de cada 10.000 nacimientos. Pueden manifestarse como daño hepático parenquimatoso, generando complicaciones hepáticas, siendo esta la principal indicación de trasplante, o como enfermedades con histopatología casi normal, generando fundamentalmente complicaciones extra hepáticas⁸. Entre las metabopatías originadas en el hígado se encuentran las siguientes:

- **Enfermedad de Wilson:** Se caracteriza por la acumulación tóxica en el organismo de cobre procedente de la dieta, y esto ocurre especialmente en el hígado y en el cerebro. El daño hepático en esta enfermedad suele manifestarse como fallo hepático agudo, subagudo o crónico, y puede progresar a enfermedad hepática avanzada. El tratamiento consiste en quelantes del cobre. El trasplante hepático está indicado en los casos agudos o progresivos que

no se controlan adecuadamente con tratamientos tradicionales⁸.

- **Hiperoxaluria primaria tipo 1:** La hiperoxaluria primaria tipo 1 es un trastorno del metabolismo del glioxilato, caracterizado por la acumulación de oxalato debido al déficit de la enzima hepática peroxisomal L-alanina: glioxilato aminotransferasa (AGT). Se caracteriza por el deterioro de la función renal debido a nefrolitiasis y nefrocalcinosis progresivas, hasta alcanzar estadios avanzados de enfermedad renal y/o complicaciones sistémicas de la oxalosis. El trasplante hepático previo al compromiso renal es una opción que podría evitar la insuficiencia y la oxalosis sistémica, siendo otra posibilidad el trasplante combinado de hígado y riñón una vez instalada la enfermedad renal crónica¹².
- **Polineuropatía amiloidótica familiar:** Está causada por la mutación de la transtirretina dando lugar a monómeros que se pliegan anormalmente y precipitan de forma parcheada en los diferentes tejidos, principalmente en el sistema nervioso periférico y corazón. Sus principales manifestaciones clínicas son la polineuropatía periférica, la cardiopatía y la disautonomía, asociada con déficit sensitivo y debilidad motora. La indicación de trasplante hepático precoz es ideal en estos pacientes que suelen ser detectados en la juventud ya que la supervivencia aumenta significativamente¹⁹.

C. Distribución de órganos para trasplante

El primer trasplante hepático en Argentina fue realizado el 1988. El sistema inicial de estratificación de los pacientes en lista de espera se basó en la ubicación geográfica de los pacientes y el tiempo en lista. Existían dos categorías: emergencias y no emergencias. Entre los pacientes en categoría de no emergencia, aquellos con requerimiento continuo de cuidados intensivos eran priorizados (Urgencia A), luego los pacientes que requerían hospitalización continua (Urgencia

B) y por último aquellos que podían esperar el trasplante de forma ambulatoria (Electivos). En 2005, Argentina fue el primer país luego de Estados Unidos en adoptar la política de distribución basada en el score de MELD para aquellos pacientes en lista de espera para trasplante hepático. En Argentina, todos los pacientes se encuentran incluidos en una lista de espera única nacional¹⁴.

La asignación de órganos de donantes cadavéricos para trasplante hepático se realiza actualmente en base a dos situaciones diferentes: situación clínica del paciente en lista de emergencia y situación clínica del paciente cirrótico o con hepatopatía crónica. Dentro de los pacientes en lista de emergencia la distribución de hígados compatibles se hace según la antigüedad desde el ingreso en lista de espera. En la lista de pacientes con enfermedad crónica, se utilizan criterios médicos objetivos para estratificar a los pacientes en lista de espera de acuerdo a la severidad de su enfermedad de base. El MELD score (Model for End-stage Liver Disease score es un número basado en los resultados del laboratorio de los pacientes en lista de espera para trasplante hepático, incluyendo el nivel sérico de creatinina, Bilirrubina total y el RIN (Rango internacional normatizado)¹⁴. Para pacientes que tienen el mismo MELD score dentro de la lista de espera, la antigüedad en lista es nuevamente el criterio que permite asignar el órgano con equidad y justicia según las normas del INCUCAI.

Por otro lado, hay algunas enfermedades en las cuales el score de MELD no refleja la gravedad de la misma. En estos casos los centros de trasplante solicitan puntos adicionales para priorizar a estos pacientes en la lista de espera, estas solicitudes son evaluadas por un comité de expertos compuesto por jefes de programas de trasplante hepático locales para determinar su aceptación o rechazo en base a estrictos criterios objetivos de inclusión. La normativa del INCUCAI incluye solamente 3 situaciones clínicas en las que ha reglamentado la asignación de puntos suplementarios: el hepatocarcinoma en hígado

cirrótico dentro de los criterios de Milán, el síndrome hepato-pulmonar en pacientes cirróticos, y pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar que puedan ser utilizados para un trasplante dominó. Otras situaciones clínicas pueden requerir puntos suplementarios adicionales por fuera de la reglamentación siendo las causas de solicitud más frecuentes la encefalopatía invalidante, la ascitis refractaria, la colangitis recurrente y el prurito intratable¹⁵.

La implementación del score de MELD en Argentina tuvo como resultado una mejoría en la distribución de órganos pero ello no ha redundado en una disminución en la mortalidad en lista de espera, exceptuando a los pacientes con hepatocarcinoma que han sido excesivamente favorecidos. Además, la lista de espera ha aumentado desproporcionadamente en relación al pool de órganos disponibles generando una menor accesibilidad al trasplante⁶. De acuerdo a un análisis realizado con los registros oficiales de INCUCAI en el año 2010 a pesar de haberse implementado de forma exitosa la utilización del score de MELD, la mortalidad en lista de aquellos pacientes electivos con bajo MELD se incrementó, siendo excesivamente beneficiados aquellos pacientes con hepatocarcinoma.⁵

D. Resultados en trasplante hepático

Con el desarrollo de mejores tratamientos inmunosupresores, terapia antiviral, técnica quirúrgica y soporte crítico, la evolución de los pacientes trasplantados ha mejorado significativamente¹.

Las principales complicaciones post-trasplante hepático son:

- Tempranas (<14 días):
 - Trombosis de la arteria hepática
 - Disfunción primaria del injerto
 - Rechazo agudo
 - Ascitis masiva
 - Síndrome de Budd-Chiari

- Trombosis de la vena porta
- Fístula biliar
- Sangrado
- Tardías (>14 días):
- Rechazo
- Infecciones abdominales
- Infecciones sistémicas (virales, bacterianas o fúngicas)
- Complicaciones biliares
- Complicaciones vasculares (trombosis arterial o venosa)
- Neoplásicas (tumores de novo, enfermedades linfoproliferativas y recidiva tumoral)

La sobrevida en la actualidad esta por encima del 80 % al año del trasplante y por encima del 70 % a los 5 años según estándares internacionales. Sin embargo, estos resultados varían de acuerdo a la etiología de las enfermedades hepáticas (ej.: peores resultados en pacientes con cirrosis por virus de la hepatitis C) y al performance status del paciente al momento del trasplante (ej.: peores resultados en pacientes con score de MELD por encima de 30 puntos)¹. Es decir, con la implementación del score de MELD para la distribución de órganos, en la actualidad se asignan los órganos a los pacientes más críticos y por consiguiente, los resultados del trasplante en estos pacientes con alteración de la función renal y deterioro del estado nutricional son peores.

Las principales causas de muerte dentro del primer año del trasplante son las complicaciones quirúrgicas (entre ellas las más importante sería la trombosis arterial y la disfunción del injerto), las infecciones y menos frecuentemente, la recidiva tumoral. Luego del primer año post-trasplante, la mortalidad alejada está asociada al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, recurrencia de enfermedad de base (ej.: recurrencia de hepatitis viral B o C, enfermedad autoinmune o cirrosis biliar primaria), neoplasias de novo (ej.: síndromes linfoproliferativos asociados al trasplante) y el desarrollo de insuficiencia renal secundaria a drogas inmunosupresoras.

E. Bibliografía

1. **ADAM R, KARAM V, DELVART V, O'GRADY J, MIRZA D, KLEMPNAUER J, CASTAING D, NEUHAUS P, JAMIESON N, POLLARD S, LERUT J, PAUL A, GARCIA-VALDECASAS J, RODRIGUEZ F, BURROUGHS A.** Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012 Sep;57(3):675-88.
2. **BERNUAU J.** Selection for emergency liver transplantation. *J Hepatol* 1993;19:486-7.
3. **BLOOM S, KEMP W, LUBEL J.** Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J.* 2015 Jan;45(1):16-26.
4. **CEJAS N, VILLAMIL F, LENDOIRE J, TAGLIAFICHI V, LOPEZ A, KROGH D, SORATTI C, BISIGNIANO L.** Improved waiting-list outcomes in Argentina after the adoption of a model for end-stage liver disease-based liver allocation policy. *Liver Transpl.* 2013 Jul;19(7):711-20.
5. **CENTRAL DE REPORTES Y ESTADÍSTICA – INCUCAI.** <https://cresi.incucai.gov.ar/cresi/>
6. **CLAVIEN PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A.** Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus confe-

- rence report. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1): e11-22.
7. **DAHER S, MASSARWA M, BENSON AA, KHOURY T.** Current and future treatment of hepatocellular carcinoma: an updated comprehensive review. *J Clin Transl Hepatol* 2018;6(1): 69–78.
 8. **EASL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES:** Liver transplantation. *J Hepatol* (2015).
 9. **EASL CLINICAL PRACTICE GUIDELINES:** management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* (2017).
 10. **FACCIORUSSO A; SERVIDDIO G; MUSCATIELLO N.** Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: An updated review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016 November 6; 7(4): 477-489.
 11. **FORNER, A; REIG, M; BRUIX, J.** Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391: 1301–14.
 12. **HORI T, EGAWA H, KAIDO T, OGAWA K, UEMOTO S.** Liver transplantation for primary hyperoxaluria type 1: a single-center experience during two decades in Japan. *World J Surg.* 2013; Mar; 37(3):688-93.
 13. **MALLET, M; RUDLER, M, THABUT, D.** Variceal bleeding in cirrhotic patients. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2017 Aug; 5(3): 185–192.
 14. **MCCORMACK L, GADANO A, LENDOIRE J, IMVENTARZA O, ANDREANI O, GIL O, TOSELLI L, BISIGNIANO L, DE SANTIBAÑES E.** Model of end-stage liver disease-based allocation system for liver transplantation in Argentina: does it work outside the United States?. *HPB* 2010, 12, 456-464.
 15. **MCCORMACK L, GADANO A, LENDOIRE J QUIÑONEZ E, IMVENTARZA O, ANDREANI O, TOSELLI L, GIL O , GONDOLESI G, BISIGNIANO L, DE SANTIBAÑES E.** Model of end-stage liver disease exceptions committee activity in Argentina: does it provide justice and equity among adult patients waiting for a liver transplant?. *HPB* 2010, 12, 531-537.
 16. **MCCORMACK L, PETROWSKY H, CLAVIEN PA.** Surgical therapy of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 May;17(5):497-503.
 17. **MENDIZABAL M¹, MARCIANO S, VIDELA MG, ANDERS M, ZEREGA A, BALDERRAMO DC, CHAN D, BARRABINO M, GIL O, MASTAI R, YANTORNO S, GADANO A, SILVA MO.** Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: perspectives from 6 transplant centers in Argentina. *Liver Transpl.* 2014 Apr;20(4):483-9.
 18. **RUF A E y col.** Indicaciones y oportunidad del trasplante hepático. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2008;38:75-88.
 19. **SEKIJIMA Y, UEDA M, KOIKE H, MISAWA S, ISHII T, ANDO Y.** Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Jan 17;13(1):6.
 20. **VILLAMIL FG.** Encuesta de la Sociedad Argentina de Trasplante sobre falla hepática fulminante en Argentina. VI. Congreso Argentino de Trasplante, 2001.
 21. **WORLD HEALTH ORGANIZATION** (www.who.int)