

# MASTER ALIANZA 2012

**OCTAVA EDICION / 30 ENERO – 30 MARZO**

TEMA:

TRASPLANTE HEPÁTICO Y LA ASIGNACIÓN DEL

RECEPTOR A LISTA DE ESPERA: ESTADO

ACTUAL

AUTOR:

ERNESTO RAMIREZ RODRIGUEZ

TUTOR:

DR. ALFONSO MARIÑO ROZADOS

SANTIAGO DE COMPOSTELA, 2012

## ANTECEDENTES

El trasplante hepático ha sido un tratamiento aceptado para la enfermedad hepática en fase terminal desde 1980, siendo que en la actualidad es un tratamiento altamente exitoso para esta indicación; por otro lado en las últimas décadas hay progreso considerable tanto en el cuidado de los pacientes candidatos a trasplante de hígado como en los receptores.

Los resultados muestran que, a 1 y 5 cinco años, las tasas de supervivencia de los pacientes trasplantados, son aproximadamente del 85 y el 75%, respectivamente. También las indicaciones de trasplante hepático están cambiando así como el número de contraindicaciones absolutas está disminuyendo.

En los próximos años, se hace evidente un aumento en el número de candidatos a trasplante; siendo un problema la escasez de donantes de órganos así como su respectiva solución. Un método introducido desde el 2002 en estados Unidos de Norte América, para la selección del receptor, es la puntuación MELD, que utiliza mediciones de laboratorio simples.

Por otro lado, los cuidados peri operatorios en el momento actual se caracteriza por un alto grado de estandarización y las pérdidas de sangre durante el intraoperatorio han disminuido. Los cuidados a largo plazo del paciente trasplantado incluyen el mejor conocimiento y manejo de las enfermedades recurrentes. Entre otras causas importantes de morbilidad y mortalidad, como sucede con las neoplasias y las enfermedades cardiovasculares deben ser adecuadamente detectadas y tratadas. Con el creciente éxito del trasplante de hígado, los médicos deberían tratar de

alcanzar una esperanza de vida normal y la calidad de vida de los pacientes trasplantados (42).

El los comienzos de la era del trasplante hepático, los órganos de donantes fueron asignados basado en el tiempo de espera. Sin embargo, como el número de candidatos a trasplante hepático está en constante aumento, se hizo necesario un mejor sistema de asignación, para dar prioridad a la gran cantidad de pacientes en espera, de un grupo limitado de órganos. Los candidatos a trasplante se clasificaron en diferentes niveles de urgencia, grado de enfermedad hepática, medida por la puntuación de Child-Turcotte-Pugh, y presencia de complicaciones de la enfermedad hepática como: ascitis, hemorragia por varices esofágicas o carcinoma hepatocelular.

En los Estados Unidos, sin embargo, un sistema de asignación de nuevo basado en el riesgo de muerte sin trasplante, determinada por el modelo para la enfermedad hepática terminal (MELD), se inició en febrero de 2002. Informes recientes han demostrado que la introducción del sistema MELD condujo a una reducción en la mortalidad de espera lista, así como también que la puntuación MELD tiene varias limitaciones que requieren ajustes adicionales. En la comunidad de trasplantes existen dudas razonables de que MELD es realmente superior a la puntuación de Child-Turcotte - Pugh. Por lo que sistema óptimo de asignación para trasplante hepático aún no se ha definido (52).

Sin embargo, la asignación de órganos tiende a evolucionar con el sistema MELD con un enfoque en la reducción de las disparidades geográficas y la maximización de los beneficios del trasplante (57).

Las indicaciones para el trasplante hepático actualmente se pueden agrupar en cuatro categorías: cirrosis, hepatitis fulminante, tumores malignos

hepáticos y defectos genéticos del hígado que desencadenan daño en otros órganos. Se indicado el trasplante, con puntuaciones MELD mayores de 15, puesto que los datos recientes sugieren que la supervivencia esperada, de los pacientes en lista de espera, es mayor con trasplante que sin trasplante a partir de este valor de MELD (33, 35).

En los últimos años, ha habido una evolución en muchos aspectos de trasplante de hígado. Las mejoras en las técnicas quirúrgicas y de inmunosupresión han aumentado notablemente las tasas de éxito del trasplante de hígado; así como las indicaciones para trasplante. Sin embargo, la disponibilidad de órganos para trasplante, en los últimos 10 años, no ha aumentado al mismo ritmo, resultando en una creciente discrepancia entre donantes y receptores. Por lo tanto, es necesario seleccionar adecuadamente los mejores candidatos para un trasplante de hígado con éxito (58).

El objetivo de este trabajo de investigación es revisar la literatura a fin de tener una visión actual del problema del trasplante hepático en enfocado en la asignación de órganos.

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó un procedimiento de búsqueda bibliográfica hasta el 10 de marzo del 2012, en la base de datos PubMed, de la US National Library of Medicine National Institutes of Health, usando las palabras de búsqueda (liver, transplantation y meld) en el título, resumen y palabras clave.

Se escogió deliberadamente las palabras de búsqueda puesto que liver transplantation esta establecido como criterio de búsqueda en dicha base de datos, adicionalmente se prefirió MELD, puesto que al colocar CHILD existe una distorsion con la palabra children en ingles, además porque el criterio de búsqueda MELD incluyó, dentro de lo obtenido en la búsqueda, al criterio PELD.

La búsqueda comprendió bases de datos clínicos tales como Medline, con artículos de publicaciones en todos los idiomas y resumen en inglés. Además, se consideró, en la referencia bibliográfica, las publicaciones incluidas en este estudio así como otros citados por ellos.

### Criterios de Inclusión

Los siguientes criterios de inclusión fueron aplicados:

- (1) Revisiones (Review) de la base de datos PubMed, relacionadas a trasplante hepático;
- (2) Estudios realizados en humanos;
- (3) En todos los idiomas,
- (4) Todas las edades.

Los siguientes criterios de exclusión fueron aplicados

- (1) Estudios que no incidió en el tema de trasplante hepático y MELD;
- (2) Estudios cuyo abstract no se encontraba disponible;

La calidad de la base de datos incluida en el estudio fue evaluada obteniendo las mismas publicaciones al realizar 3 veces la misma búsqueda

con los parámetros: LIVER, TRANSPLANTATION Y MELD; Así mismo se comprobó que los resultados no fueran diferentes en dos procesadores más al usado por el investigador.

## RESULTADOS

De 102 publicaciones inicialmente identificadas, 86 (85%) cumplieron los criterios de inclusión y exclusión para ser considerados en este estudio. De las 16 (15%) publicaciones restantes no se incluyeron en el estudio debido a: (1) No se encontró disponible el “abstract” en 4 (25%) de las publicaciones; (2) No se trataron temas relacionados directamente con el trasplante y la asignación al receptor en las 12 (75%) publicaciones restantes, tales como raza y trasplante hepático, manejo anestésico, alcoholismo hepático, etc.

Las publicaciones encontradas tuvieron una distribución por años de: 8 publicaciones el años 2011, 11 publicaciones el año 2010, 12 publicaciones el año 2009, 14 publicaciones el año 2008, 6 publicaciones el año 2007, 9 publicaciones el año 2006, 14 publicaciones el año 2005, 8 publicaciones el año 2004, 4 publicaciones el año 2003, y 2 publicaciones el año 2001.

El idioma de las publicaciones utilizado: fue inglés en 81 de las publicaciones, español en 6 de las publicaciones, alemán en 6 de las publicaciones, francés en 4 de las publicaciones, japonés en 2 de las publicaciones y en ruso, chino y polaco con una publicación cada uno.

De las publicaciones, en relación a los temas analizados se obtuvo que:

1. El sistema MELD es usado en varios países de Europa, Asia y América, desde el año 2002.
2. Para el caso del tema MELD/PELD, de las 86 publicaciones analizadas en el estudio se encontró que 83 correspondieron al MELD y 3 publicaciones al PELD (76,71, 65).
3. El sistema MELD/PELD no predice la mortalidad en todos los casos enfermedad hepática terminal en 7 publicaciones.

4. Se analiza las excepciones donde el sistema MELD no es capaz de predecir encontrándose por ejemplo: la encefalopatía hepática ( una publicación); carcinoma hepatocelular (9 publicaciones); complicaciones cirrosis de diferentes etiologías: ascitis, encefalopatía hepática, sangrado por varices esofágicas, etc. (8 publicaciones); mielopatía hepática en una publicación; hepatitis autoinmune en una publicación.
5. Se compara el sistema MELD y el sistema Child – Turcotte – Pugh en diez publicaciones.
6. Se analiza la necesidad de introducir nuevos parámetros adicionales en el sistema MELD con la finalidad de mejorar su poder predictivo en 6 publicaciones, tales como sodio sérico, albumina, Apache II, Cistatina C, Intolerancia a la glucosa.
7. Se analiza la debilidad del INR y la Creatinina 2 de las 3 variables que componen el MELD en 6 publicaciones
8. Se aborda el tema del trasplante en dos publicaciones.
9. Se analiza el problema ético en dos publicaciones



## DISCUSION DE RESULTADOS

El modelo para la enfermedad hepática terminal (MELD), fue diseñada originalmente para evaluar el pronóstico de los pacientes cirróticos sometidos a derivación porto sistémica intrahepática transyugular (TIPS), es una puntuación continua basándose en tres variables

$$\text{MELD Score} = 9,57 \text{ Ln (Creat)} + 3,78 \text{ Ln (Bili)} + 11,2 \text{ Ln (INR)} + 6,43$$

La puntuación MELD ha demostrado ser un sólido marcador de mortalidad temprana a través de un amplio espectro de causas de la cirrosis, a pesar de que el 10 a 20% de los pacientes todavía están mal clasificados. El sistema MELD es especialmente útil para dar prioridad a los candidatos para el trasplante de acuerdo con la política el "más enfermos primero"; Sin embargo, el sistema MELD no es un marcador pronóstico universal de la cirrosis, por lo que varias de las excepciones al sistema MELD requieren enfoques más específicos (39, 46, 47, 67, 77, 80).

Desde que se introdujo, se hizo evidente que las puntuaciones MELD no reflejan la mortalidad en lista de espera de las urgencias como para todos los tipos de enfermedades hepáticas, por lo que el sistema de asignación introducido en los países Eurotransplant contiene excepciones estandarizadas y flexibles para estas enfermedades (40).

El sistema Meld es usado para la asignación de un trasplante de hígado en pacientes de lista de espera (38), en diferentes países como: Suiza desde el 2007(1), en Diciembre 2006 en Alemania (7, 26, 40), 27 de Febrero del 2002 en Estados Unidos de Norte América (15, 37, 76), Japón en el 2002 (61), Francia en marzo 2007 (34), Asia – Pacífico (19), y varios países Eurotransplant (40)

En el caso de los pacientes con hepatocarcinoma celular (4, 5, 13, 20, 21, 25, 29, 44,73), el trasplante de hígado está indicado. En estos pacientes se debe cumplir con los criterios de Milán (tumor único menor o igual de 5 cm de diámetro o 2 ó 3 tumores de menos de 3 cm de diámetro cada uno), para calificar en la excepción de la lista de espera. Su prioridad en lista de espera se basa en la estimación de riesgo de progresión más allá de los criterios de Milán. Criterios genómicos, moleculares o clínicos para diferenciar con precisión los pacientes con carcinoma hepatocelular, resolvería gran parte de la actual controversia sobre los criterios apropiados para calificar para el trasplante (44). Algunos autores refieren el uso de puntos adicionales para calificarlos al trasplante y adicionarlos al sistema MELD (4,13, 21).

En los que se refiere a la cirrosis (6,8, 39), una de las indicaciones de trasplante hepático, donde la ascitis es la complicación más frecuente y se asocia con 50% de mortalidad (62), a los 2 años si los pacientes no reciben el trasplante ortotópico de hígado (49). En esta patología tenemos que el alcohol, como causa de cirrosis, es la hepatotoxina más utilizada en todo el mundo; Alrededor del 90% de los bebedores, que ingieren más de 60 g / día de alcohol, ponen de manifiesto la evidencia de hígado graso, de los cuales el 10 – 35 % desarrolla hepatitis alcohólica y 5 - 15% una posterior cirrosis. La ingesta diaria de alcohol que resulta en daño hepático es variable y depende de una serie de factores de riesgo. Así el desarrollo de la enfermedad hepática alcohólica se presenta con dosis más bajas en mujeres, hispanos, sujetos obesos y pacientes con hepatitis C. Los individuos con enfermedad hepática en fase terminal deben ser considerados para trasplante hepático, para lo cual se considerará seis meses de abstinencia, lo cual es un requisito previo para el

trasplante, siendo que este período de tiempo puede ajustarse para casos particulares (8); de otro lado es necesaria una evaluación psicológica cuidadosa antes del trasplante (50).

La descompensación se define como la presencia de cirrosis y uno o más de los siguientes signos: ictericia, ascitis, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal o sangrado por várices esofágicas. En general los pacientes en esta categoría deben ser considerados para trasplante hepático, de ser posible (65). En caso de encefalopatía hepática, una complicación de la insuficiencia hepática asociada con mal pronóstico, los pacientes con cirrosis que han experimentado un episodio de encefalopatía hepática deben ser considerados candidatos para trasplante de hígado (2).

Para el caso de mielopatía hepática, se ajusta el score MELD a 30 (14), con el propósito de ingresar a la lista de espera para trasplante.

En Hepatitis Autoinmune fulminante, como lo sugieren valores de MELD mayor de 16, el trasplante hepático puede ser requerido (22).

Cuando se Compara el sistema Child – Turcotte – Pugh (CTP) y Meld (9, 12, 15, 19, 24, 37, 51, 56, 75, 78), las publicaciones más recientes refieren que MELD es superior a CTP en su valor predictivo a corto plazo de la mortalidad a 3 meses (56). Por lo que sería necesario la incorporación de otros parámetros, con el objeto de afinar el sistema MELD, así tenemos: sodio en sangre (11, 17, 19), niveles de albumina (11), intolerancia a la glucosa (11), Apache II (11, 36).

En cuanto a los niveles de Na menores de 126 mEq / L en el momento de la inscripción para el trasplante, se considera es un fuerte predictor, e independiente, de mortalidad. Varios sistemas MELD-derivados, que

incorporan sodio sérico en el cálculo, han sido propuestos con la esperanza de seguir mejorando la exactitud del pronóstico de MELD (37). Cuando la concentración sérica de sodio se combina con el modelo de enfermedad hepática terminal (MELD) mejora la precisión de pronóstico de la puntuación MELD en pacientes que esperan un trasplante hepático ortotópico (49).

En el análisis de la debilidad de los parámetros medidos por el MELD, tanto el INR (16) como la creatinina están sujetos a variabilidad inter laboratorios (37), las mismas que puede dar variaciones de hasta 5 puntos en el MELD (16), requiriéndose por tanto una armonización inter laboratorios (34)

La bibliografía apunta a que el INR como test ideado para pacientes con tratamiento de antagonista de la vitamina K, no es válido para armonizar los resultados de Tiempo de Protrombina en los pacientes con enfermedad hepática crónica. Por otro lado, los estudios de un modelo de calibración alternativo, puede ser factible para los pacientes con enfermedad hepática crónica; este modelo de calibración alternativa, puede ser muy beneficioso para armonizar el cálculo de la puntuación MELD, con importantes implicaciones para la priorización de pacientes para trasplante de hígado (43).

En el caso de la Creatinina, La cistatina C sérica puede ser una alternativa, aunque se necesita una mayor validación. Marcadores exactos y/o ecuaciones específicas, por lo tanto sigue siendo necesaria para evaluar la tasa de filtración glomerular en los pacientes cirróticos. A diferencia de la Creatinina, la concentración de la cistatina C sérica, no es influenciada por la edad, sexo, o masa muscular (Laterza OM, Price CP, Scott MG: Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? Clin Chem 48: 699-707, 2002.)

Un meta-análisis que recoge la experiencia de numerosas investigaciones sobre el tema concluye en la mayor precisión, de la C cistatina C sérica, frente a la creatinina, en la estimación de la función renal (Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G: Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of renal function: a meta-analysis. Am J Kidney Dis 40: 221-6, 2002))

En cuanto al uso del sistema Meld en pacientes que requieren ser re trasplantados (30,79), el sistema de puntuación MELD, sólo nos permite predecir la mortalidad, más no para dar prioridad en lista de espera. Los pacientes deben ser re trasplantados lo más antes, en buena condición física, con una baja de bilirrubina y el nivel de creatina, y el donante debe ser joven (30). El retrasplante hepático ortotópico, debe llevarse a cabo dentro de los primeros 7 días del establecimiento de falla precoz del trasplante primario (63).

La bibliografía analizada sobre el sistema MELD como una herramienta la asignación de trasplantes de hígado, tanto ahora como a futuro, es contradictoria; mientras para algunos el uso del MELD es contradictorio debido a que es útil en unos casos y otros no; otros autores son más optimistas y refieren que faltaría refinar el instrumento en cuestión. (3, 10, 19, 23, 28, 45, 60, 66,68,69,74,82,83). Lo que si es cierto es que sistema MELD ha producido cambios asociados al perfil de los pacientes sometidos al trasplante como son mayor avance de la enfermedad, comorbilidad, mayor anormalidad de línea base de laboratorio, mayores requerimientos de transfusión y vasopresores intraoperatorios (32). Lo que quiere decir que se están operando pacientes más graves, lo que de alguna manera implica que son los que más lo necesitan. Por otro lado la introducción de la política de asignación basada en el sistema

MELD, ha tenido un efecto positivo sobre los candidatos de trasplante de hígado para carcinomahepatocelular (70).

En cuanto a los problemas derivados del incremento de la lista de espera para trasplante hepático y, la escasez de órganos, se están estudiando nuevas estrategias para aumentar el acceso al trasplante hepático, entre las que se incluyen: división de hígados de donantes cadavéricos y el uso de donantes vivos (47). Todo esto implica nuevos retos técnico-científicos y problemas éticos.

Así, en poco más de 30 años, el trasplante hepático se ha convertido en la terapia preferida para muchas formas de enfermedad hepática en fase terminal. Las mejoras en la inmunosupresión, la gestión de las comorbilidades y las técnicas quirúrgicas han contribuido a la mejora espectacular en la supervivencia del paciente y del injerto. Desafortunadamente, la aplicación global de esta terapia salvavidas está limitada por el suministro insuficiente de hígados disponibles para el trasplante. Por lo que, en un esfuerzo por reducir al mínimo la mortalidad entre los pacientes que esperan un trasplante de hígado, ha sido adoptada la asignación basada en el sistema (MELD). Desafortunadamente, el sistema de asignación, inicialmente desarrollado para la distribución de donante fallecido de riñones para trasplante, tiene muchas deficiencias cuando se aplica a la asignación de hígados de donante fallecido.

En consecuencia, la directiva nacional para trasplante de los más enfermos en primer lugar, entre los que están en una lista de espera tiene dentro de sí un componente ético basado en la justa distribución (53).

Finalmente, el sistema MELD tiene un correspondiente en individuos menores de 12 años. El denominado sistema PELD, que equivalente al MELD,

predice con exactitud la probabilidad de 3 meses de esperar la muerte de la lista para los niños con enfermedad crónica del hígado. Cuando se compara PELD pre y post y la aplicación de MELD, el porcentaje de niños que recibieron hígados de donantes fallecidos aumentó y el porcentaje de niños que mueren en la lista disminuyó después de la ejecución de la implementación del sistema PELD / MELD (71).

El cálculo del PELD utiliza:

- La albúmina (g / dl)
- La bilirrubina (mg / dl)
- INR
- La falta de crecimiento (basada en el sexo, altura y peso)
- Edad al momento de la lista

## CONCLUSION

La asignación de órganos tiende a mejorar y ser más objetiva, equitativa y justa con el uso del criterio MELD/PELD, dándose prioridad al paciente que más lo necesita, en vez del criterio usado para el trasplante renal que está relacionado el tiempo en lista de espera.

La asignación en la lista de espera mediante el criterio MELD deberá ser mejorado y refinado, puesto que de por sí ya cumple, con un enfoque ético de justicia basado en la maximización de los beneficios del trasplante, a quien más lo necesita.



## REFERENCES

1. Morell B, Dufour JF. Liver transplantation - when and for whom it should be performed]. *Ther Umsch.* 2011 Dec;68(12):707-13. Review. German.
2. García-Martínez R, Simón-Talero M, Córdoba J. Prognostic assessment in patients with hepatic encephalopathy. *Dis Markers.* 2011;31(3):171-9.
3. Asrani SK, Kim WR. Model for end-stage liver disease: end of the first decade. *Clin Liver Dis.* 2011 Nov;15(4):685-98.
4. Samuel D, Colombo M, El-Serag H, Sobesky R, Heaton N. Toward optimizing the indications for orthotopic liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2011 Oct;17 Suppl 2:S6-13.
5. Francoz C, Belghiti J, Castaing D, Chazouillères O, Duclos-Vallée JC, Duvoux C, Lerut J, Le Treut YP, Moreau R, Mandot A, Pageaux G, Samuel D, Thabut D, Valla D, Durand F. Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the French model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. *Liver Transpl.* 2011 Oct;17(10):1137-51. doi: 10.1002/lt.22363. Review.
6. Frei P, Geier A, Dutkowski P, Müllhaupt B. Liver transplantation. *Ther Umsch.* 2011 Apr;68(4):219-24. Review. German.
7. Bahra M, Neuhaus P. Liver transplantation in the high MELD era: a fair chance for everyone? *Langenbecks Arch Surg.* 2011 Apr;396(4):461-5.
8. McCullough AJ, O'Shea RS, Dasarthy S. Diagnosis and management of alcoholic liver disease. *J Dig Dis.* 2011 Aug;12(4):257-62.
9. Cholongitas E, Germani G, Burroughs AK. Prioritization for liver transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Dec;7(12):659-68..

10. Merion RM. Current status and future of liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 2010 Nov;30(4):411-21. Epub 2010 Oct 19. Review.
11. Al Sibae MR, Cappell MS. Accuracy of MELD scores in predicting mortality in decompensated cirrhosis from variceal bleeding, hepatorenal syndrome, alcoholic hepatitis, or acute liver failure as well as mortality after non-transplant surgery or TIPS. *Dig Dis Sci.* 2011 Apr;56(4):977-87.
12. Mathews SB, Allison W, Lin S. Liver transplant considerations for evaluation, CTP, and MELD. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2010 Sep;22(3):403-11. Review.
13. Silva MF, Wigg AJ. Current controversies surrounding liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jul;25(7):1217-26.
14. Caldwell C, Werdiger N, Jakab S, Schilsky M, Arvelakis A, Kulkarni S, Emre S. Use of model for end-stage liver disease exception points for early liver transplantation and successful reversal of hepatic myelopathy with a review of the literature. *Liver Transpl.* 2010 Jul;16(7):818-26.
15. Bak-Nafalska K, Piotrowska A, Wójcicki M, Milkiewicz P. Prognostic indices in liver cirrhosis and transplant assessment. *Pol Merkur Lekarski.* 2010 May;28(167):410-5. Review. Polish.
16. Porte RJ, Lisman T, Tripodi A, Caldwell SH, Trotter JF; Coagulation in Liver Disease Study Group. The International Normalized Ratio (INR) in the MELD score: problems and solutions. *Am J Transplant.* 2010 Jun;10(6):1349-53. Epub 2010 Mar 19. Review.

17. Asrani SK, Kim WR. Organ allocation for chronic liver disease: model for end-stage liver disease and beyond. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 May;26(3):209-13. Review.
18. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2010 Apr;52(4):605-13.
19. Huang HC, Lee FY, Huo TI. Major adverse events, pretransplant assessment and outcome prediction. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov;24(11):1716-24. Review.
20. Washburn K. Model for End Stage Liver Disease and hepatocellular carcinoma: a moving target. *Transplant Rev (Orlando)*. 2010 Jan;24(1):11-7.
21. Hwang S, Lee SG, Belghiti J. Liver transplantation for HCC: its role: Eastern and Western perspectives. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 Jul;17(4):443-8. Epub 2009 Nov 3. Review.
22. Tripathi D, Neuberger J. Autoimmune hepatitis and liver transplantation: indications, results, and management of recurrent disease. *Semin Liver Dis*. 2009 Aug;29(3):286-96. Epub 2009 Aug 12. Review.
23. Colmenero J, Castro-Narro G, Navasa M. The value of MELD in the allocation of priority for liver transplantation candidates. *Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;33(4):330-6. Epub 2009 Jul 23. Review. Spanish.
24. Gallegos-Orozco JF, Vargas HE. Liver transplantation: from Child to MELD. *Med Clin North Am*. 2009 Jul;93(4):931-50, ix. Review.
25. Delis SG, Bakoyiannis A, Tassopoulos N, Athanassiou K, Kelekis D, Madariaga J, Dervenis C. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Surg Oncol*. 2010 Dec;19(4):200-7.

26. Strassburg CP, Manns MP. Liver transplantation: indications and results. *Internist (Berl)*. 2009 May;50(5):550-60. Review. German.
27. Chava SP, Singh B, Zaman MB, Rela M, Heaton ND. Current indications for combined liver and kidney transplantation in adults. *Transplant Rev (Orlando)*. 2009 Apr;23(2):111-9. Review.
28. Adam R, Hoti E. Liver transplantation: the current situation. *Semin Liver Dis*. 2009 Feb;29(1):3-18. Epub 2009 Feb 23. Review.
29. Calmus Y. Liver transplantation for cancer. *Rev Prat*. 2008 Oct 31;58(16):1745-8. Review. French.
30. Moya-Herraiz A, Torres-Quevedo R, San Juan F, López-Andújar R, Montalvá E, Pareja E, Rivera J, Mir J. Indications and results of liver retransplantations. *Cir Esp*. 2008 Nov;84(5):246-50. Review. Spanish.
31. Malomuzh OI, Krel' PE, Got'e SV, Tsiurul'nikova OM. Indications and optimal terms of liver transplantation in chronic diffuse hepatic disease. *Klin Med (Mosk)*. 2008;86(6):47-53. Review. Russian.
32. Xia VW, Taniguchi M, Steadman RH. The changing face of patients presenting for liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008 Jun;13(3):280-4. Review.
33. Ruf AE, Villamil FG. Indications and timing of liver transplantation. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2008 Mar;38(1):75-88. Review. Spanish.
34. Jacquelinet C, Audry B, Pessione F, Antoine C, Loty B, Calmus Y. Rules for allocation of livers for transplantation. *Presse Med*. 2008 Dec;37(12):1782-6. Epub 2008 May 15. Review. French.
35. O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008 May;134(6):1764-76. Review.

36. Polson J. Assessment of prognosis in acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 2008 May;28(2):218-25. Review.
37. Huo TI, Lee SD, Lin HC. Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond. *Liver Int.* 2008 May;28(5):606-13. Review.
38. Müllhaupt B, Dimitroulis D, Gerlach JT, Clavien PA. Hot topics in liver transplantation: organ allocation--extended criteria donor--living donor liver transplantation. *J Hepatol.* 2008;48 Suppl 1:S58-67.
39. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008 Feb;28(1):110-22. Review.
40. Jung GE, Encke J, Schmidt J, Rahmel A. Model for end-stage liver disease. New basis of allocation for liver transplantations. *Chirurg.* 2008 Feb;79(2):157-63. Review. German.
41. Pratschke J, Mittler J, Neuhaus P. Expanding the liver donor pool through extended-criteria donation. *Chirurg.* 2008 Feb;79(2):130-4.
42. Verdonk RC, van den Berg AP, Slooff MJ, Porte RJ, Haagsma EB. Liver transplantation: an update. *Neth J Med.* 2007 Nov;65(10):372-80. Review.
43. Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. The international normalized ratio to prioritize patients for liver transplantation: problems and possible solutions. *J Thromb Haemost.* 2008 Feb;6(2):243-8. Epub 2007 Nov 6.
44. Roayaie K, Feng S. Allocation policy for hepatocellular carcinoma in the MELD era: room for improvement? *Liver Transpl.* 2007 Nov;13(11 Suppl 2):S36-43. Review.
45. Freeman RB Jr. The model for end-stage liver disease comes of age. *Clin Liver Dis.* 2007 May;11(2):249-63. Review.

46. Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):797-805.
47. Lopez PM, Martin P. Update on liver transplantation: indications, organ allocation, and long-term care. *Mt Sinai J Med*. 2006 Dec;73(8):1056-66.
48. Prieto M, Aguilera V, Berenguer M, Pina R, Benlloch S. Candidate selection for liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jan;30(1):42-53.
49. Torre Delgadillo A. Refractory ascites and dilutional hyponatremia: current management and new aquaretics. *Rev Gastroenterol Mex*. 2005 Jul-Sep;70(3):299-311. Review. Spanish.
50. Ceccanti M, Attili A, Balducci G, Attilia F, Giacomelli S, Rotondo C, Sasso GF, Xirouchakis E, Attilia ML. Acute alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Oct;40(9):833-41. Review.
51. Strahl S, Maier KP. Risk-classification in liver cirrhosis. *Praxis (Bern 1994)*. 2006 Aug 23;95(34):1275-81. Review. German.
52. Graziadei I. Liver transplantation organ allocation between Child and MELD. *Wien Med Wochenschr*. 2006 Jul;156(13-14):410-5. Review.
53. Kulkarni S, Cronin DC 2nd. Ethics in liver transplantation. *Semin Liver Dis*. 2006 Aug;26(3):234-8. Review.
54. Biggins SW, Bambha K. MELD-based liver allocation: who is underserved? *Semin Liver Dis*. 2006 Aug;26(3):211-20. Review.
55. Huo TI, Lin HC, Lee SD. Model for end-stage liver disease and organ allocation in liver transplantation: where are we and where should we go? *J Chin Med Assoc*. 2006 May;69(5):193-8. Review.
56. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, Burroughs AK. A systematic review of the performance of the model for

- end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006 Jul;12(7):1049-61. Review.
57. Said A, Lucey MR. Liver transplantation: an update. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006 May;22(3):272-8. Review.
58. Vilatobá M, Eckhoff DE, Contreras JL. Recipient selection for liver transplantation. *Rev Invest Clin.* 2005 Mar-Apr;57(2):244-51. Review.
59. Sogni P, Salmon-Céron D, Podevin P. Management of cirrhosis complications in HIV patients coinfecting with hepatitis B or C virus. *Presse Med.* 2005 Nov 19;34(20 Pt 2):1579-83. Review. French.
60. Umeshita K, Monden M. Liver transplantation--present and future. *Nihon Rinsho.* 2005 Nov;63(11):1956-61. Review. Japanese.
61. Hattori M, Iwaki Y. Organs shortage in the United States. *Nihon Rinsho.* 2005 Nov;63(11):1888-97. Review. Japanese.
62. Mathurin P. Is alcoholic hepatitis an indication for transplantation? Current management and outcomes. *Liver Transpl.* 2005 Nov;(11 Suppl 2):S21-4.
63. Zimmerman MA, Ghobrial RM. When shouldn't we retransplant? *Liver Transpl.* 2005 Nov;(11 Suppl 2):S14-20. Review.
64. Yan JQ, Becker T, Peng CH, Li HW, Klempnauer J. Split liver transplantation: a reliable approach to expand donor pool. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005 Aug;4(3):339-44. Review.
65. McCormick A, Sultan J. Liver transplantation--patient selection and timing. *Med J Malaysia.* 2005 Jul;60 Suppl B:83-7. Review.
66. Coombes JM, Trotter JF. Development of the allocation system for deceased donor liver transplantation. *Clin Med Res.* 2005 May;3(2):87-92.

67. Klupp J, Kohler S, Pascher A, Neuhaus P. Liver transplantation as ultimate tool to treat portal hypertension. *Dig Dis*. 2005;23(1):65-71.
68. Brown KA. Liver transplantation. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005 May;21(3):331-6. Review.
69. Kurtovic J, Riordan SM, Williams R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Feb;19(1):147-60.
70. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S261-7. Review.
71. McDiarmid SV, Merion RM, Dykstra DM, Harper AM. Selection of pediatric candidates under the PELD system. *Liver Transpl*. 2004 Oct;10(10 Suppl 2):S23-30. Review.
72. Mandell MS. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in the model for end-stage liver disease (MELD) era. *Liver Transpl*. 2004 Oct;10(10 Suppl 2):S54-8. Review.
73. Sala M, Varela M, Bruix J. Selection of candidates with HCC for transplantation in the MELD era. *Liver Transpl*. 2004 Oct;10(10 Suppl 2):S4-9. Review.
74. Merion RM. When is a patient too well and when is a patient too sick for a liver transplant? *Liver Transpl*. 2004 Oct;10(10 Suppl 2):S69-73.
75. Festi D, Capodicasa S, Vestito A, Mazzella G, Roda E, Vitacolonna E, Petrolati A, Angelico M, Colecchia A. Breath tests with stable isotopes: have they a role in liver transplantation? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2004 Jan-Feb;8(1):55-8. Review.



76. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Roberts JP, McDiarmid S, Dykstra DM, Merion RM. Improving liver allocation: MELD and PELD. *Am J Transplant.* 2004;4 Suppl 9:114-31. Review.
77. Wang VS, Saab S. Liver transplantation in the era of model for end-stage liver disease. *Liver Int.* 2004 Feb;24(1):1-8. Review.
78. Yu AS, Keeffe EB. Patient selection criteria for liver transplantation. *Minerva Chir.* 2003 Oct;58(5):635-48. Review.
79. McCashland TM. Retransplantation for recurrent hepatitis C: positive aspects. *Liver Transpl.* 2003 Nov;9(11):S67-72. Review.
80. Rosado B, Kamath PS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: an update. *Liver Transpl.* 2003 Mar;9(3):207-17. Review.
81. Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology.* 2003 Feb;37(2):233-43.
82. Yu AS, Ahmed A, Keeffe EB. Liver transplantation: evolving patient selection criteria. *Can J Gastroenterol.* 2001 Nov;15(11):729-38. Review.
83. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001 Feb;33(2):464-70.