

PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

Utilidad del MELD (Model for End-stage Liver Disease) para asignar prioridades en el trasplante hepático

Jordi Colmenero^{a,b,*}, Graciela Castro-Narro^a y Miguel Navasa^{a,b,c}

^aUnitat de Trasplantament Hepàtic, Servei d'Hepatology, Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Barcelona, España

^bInstitut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^cUniversitat de Barcelona, España

Recibido el 15 de abril de 2009; aceptado el 27 de abril de 2009

Disponible en Internet el 23 de julio de 2009

PALABRAS CLAVE

índice MELD;
Lista de espera;
Trasplante hepático

KEYWORDS

Model for End-stage
Liver Disease;
Waiting list;
Liver transplantation

Resumen

El trasplante hepático es el tratamiento de elección de las enfermedades hepáticas crónicas descompensadas. La disparidad en el número de órganos donantes y potenciales receptores condiciona una notable mortalidad pretrasplante que obliga a una óptima racionalización en la asignación de órganos. El MELD (Model for End-stage Liver Disease) es un índice pronóstico de mortalidad objetivo y fácilmente reproducible, basado en tres variables analíticas simples: la bilirrubina, la creatinina sérica y el cociente internacional normalizado del tiempo de protrombina (INR). La implementación del MELD como sistema de asignación de órganos ha disminuido la mortalidad en lista de espera sin afectar la supervivencia postrasplante. No obstante, el MELD tiene algunas limitaciones que obligan a seguir mejorando el sistema de asignación de prioridad en lista de espera de trasplante hepático.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The value of MELD in the allocation of priority for liver transplantation candidates

Abstract

Liver transplantation is the most effective treatment for many patients with chronic end-stage liver disease. The discrepancy between the number of donor organs and potential recipients causes marked pre-transplantation mortality and consequently optimal rationalization of organ allocation is essential. The Model for End-Stage Liver Disease

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcolme@clinic.ub.es (J. Colmenero).

(MELD) is an objective and easily reproducible prognostic index of mortality based on three simple analytical variables: bilirubin and serum creatinine and the prothrombin time/International Normalized Ratio (INR) of prothrombin time. The implementation of MELD as an organ allocation system has reduced mortality on the waiting list without affecting post-transplantation survival. Nevertheless, this model has some limitations and consequently further investigations should be performed to improve the organ allocation policy in liver transplantation.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En las últimas décadas, el trasplante hepático se ha convertido en el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas descompensadas, para el hepatocarcinoma dentro de los criterios de Milán, para la hepatitis fulminante y para ciertas enfermedades metabólicas. El avance en los tratamientos medicoquirúrgicos e inmunosupresores ha conseguido que la esperanza de vida con el trasplante hepático sea de casi el 90% al año¹. No obstante, hay una enorme desproporción entre el bajo número de órganos disponibles para realizar trasplantes y el elevado número de enfermos que necesitan un trasplante hepático. Según datos de la Organización Nacional de Trasplante, en 2007 entraron 2.056 pacientes en lista de espera de trasplante hepático, mientras que únicamente se realizaron 1.045 trasplantes, y la mortalidad en lista de espera fue del 12%. Esta diferencia entre el número de órganos donantes y potenciales receptores es, sin duda, el gran reto en la racionalización de los programas de trasplante de todo el mundo.

La asignación de órganos dentro de los programas de trasplante debe responder a 3 grandes principios: a) criterios de asignación basados en la evidencia; b) aplicación del principio de justicia distributiva, y c) transparencia en la asignación². En Estados Unidos, hasta 2002 la asignación de órganos se realizaba en función del tiempo en lista de espera de trasplante hepático. En los últimos años se ha cambiado ese sistema por otro basado en el riesgo de mortalidad en lista de espera (*sickest first*). Para esto, se ha implementado el uso del índice pronóstico MELD (Model for End-stage Liver Disease) como sistema de priorización en lista de espera de trasplante hepático. El MELD se calcula mediante tres simples parámetros analíticos reproducibles y objetivos (bilirrubina, creatinina e INR [*international normalized ratio* 'cociente internacional normalizado'] del tiempo de protrombina) y es un buen estimador de mortalidad para los pacientes con hepatopatía crónica de cualquier etiología³. Su uso en Estados Unidos como estrategia en el ordenamiento de la lista de espera de trasplante hepático ha conseguido una reducción en la tasa de muerte en lista de espera de trasplante sin empeorar la supervivencia postrasplante⁴⁻⁶. Por tanto, este sistema cumple adecuadamente con los principios de asignación de órganos para trasplante. Sin embargo, su uso presenta ciertas limitaciones en situaciones clínicas con un pronóstico que no se correlaciona con el grado de función hepática, como el hepatocarcinoma, las enfermedades metabólicas, los síndromes hepatopulmonares, etc. Por este motivo, se

debe seguir investigando para optimizar la asignación de prioridad a los pacientes en lista de espera de trasplante hepático.

Priorización en la lista de espera de trasplante hepático antes del uso del (MELD)

El sistema de priorización de la lista de espera de trasplante hepático utilizado por la mayoría de los programas de trasplante de todo el mundo, incluido España, clásicamente se subdividió en: a) urgencia nacional para los casos emergentes (hepatitis fulminantes y retrasplante urgente), y b) lista de espera local ordenada según el tiempo en lista de espera en las indicaciones restantes. El principal problema de este sistema de ordenamiento de la lista de espera es que algunos pacientes se trasplantarán con una probabilidad de muerte en lista muy baja, mientras que otros con un riesgo de mortalidad más elevado se mantendrán en lista de espera. Por otro lado, utilizar el tiempo en lista como variable de priorización favorece la inclusión precoz en lista de espera, en previsión de la demora esperable y de un eventual empeoramiento de la función hepática⁷. Con el objeto de trasplantar a los pacientes con mayor probabilidad de muerte, algunos programas de trasplante incorporaron subgrupos de priorización según el Child-Pugh-Turcotte o determinadas situaciones clínicas (ingreso en la unidad de cuidados intensivos, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva, etc.) como sistema adicional de ordenamiento de los pacientes en lista⁸. Este sistema tiene dos puntos débiles: a) es poco objetivo, y b) asigna la misma prioridad a un gran número de enfermos, por lo que el tiempo en lista se acaba convirtiendo en la variable determinante. La constatación de que la mortalidad en lista de espera no se correlaciona con el tiempo en lista de espera sino con la gravedad de la enfermedad hepática impulsó el desarrollo de un nuevo sistema de priorización^{9,10}. En 1998, el Departamento de Salud de Estados Unidos encomendó a la UNOS (United Network for Organ Sharing) la búsqueda de un sistema objetivo de priorización de los pacientes en lista de espera de trasplante hepático. Fruto de esa búsqueda, en 2002 se implementó en Estados Unidos el sistema de priorización en lista de espera de trasplante mediante el MELD. Posteriormente, la mayoría de los programas de trasplantes de todo mundo han ido incorporando progresivamente este modelo pronóstico para la asignación de prioridad en lista.

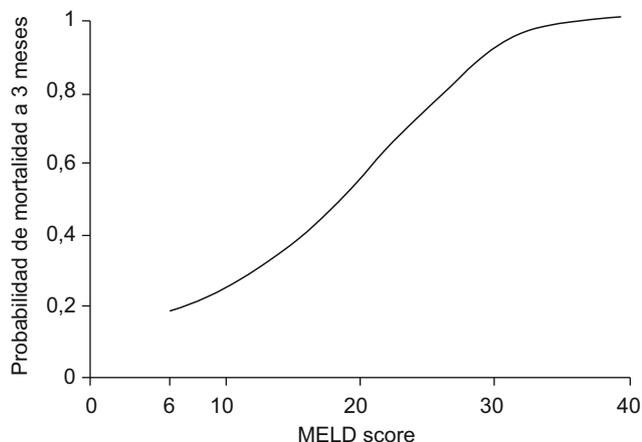


Figura 1 Probabilidad de mortalidad a 3 meses de enfermos con hepatopatía crónica de cualquier etiología. Adaptado de Wiesner et al., *Gastroenterology* 2003.

El MELD como modelo pronóstico

El índice pronóstico MELD se describió originalmente como un modelo para predecir la supervivencia de enfermos cirróticos que precisaban colocación de una derivación percutánea portosistémica intrahepática¹¹. Este modelo encontró 4 variables como factores pronósticos independientes de supervivencia: la bilirrubina y la creatinina sérica, el INR del tiempo de protrombina y la etiología de la cirrosis. Posteriormente, se validó el MELD como un buen predictor de supervivencia a 3 meses en pacientes cirróticos de cualquier etiología, independientemente del desarrollo de complicaciones como ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática o hemorragia digestiva¹². El uso del MELD tiene ventajas sobre otros sistemas pronósticos (p. ej. el Child-Pugh-Turcotte), fundamentalmente porque incorpora la función renal en su cálculo. El deterioro de la función renal es una situación frecuente en la evolución de la enfermedad hepática crónica avanzada y múltiples estudios han demostrado una estrecha correlación entre disfunción renal y mortalidad en la cirrosis¹³. La fórmula del MELD que actualmente se utiliza, modificada por la UNOS, y que no incluye la etiología debido a su escasa utilidad sobre el valor predictivo global del índice, es la siguiente:

$$\begin{aligned} \text{MELD} = & 9,6 \cdot \log_e(\text{creatinina en mg/dl}) \\ & + 3,8 \cdot \log_e(\text{bilirrubina sérica en mg/dl}) \\ & + 11,2 \cdot \log_e(\text{INR}) + 0,643 \end{aligned}$$

Para el cálculo de las variables se consideran unos valores mínimos de 1 y para la creatinina un valor máximo de 4,0 mg/dl, con el fin de evitar incrementos fuera de rango en caso de enfermedad renal orgánica. A los pacientes en hemodiálisis se les asigna por defecto una cifra de 4,0 mg/dl. El resultado es un número con un rango entre 6 (mejor pronóstico) y 40 (peor pronóstico). La función resultante es una curva pronóstica con un incremento casi lineal del riesgo de mortalidad a 3 meses entre los valores de MELD de 15 y 30 aproximadamente (fig. 1).

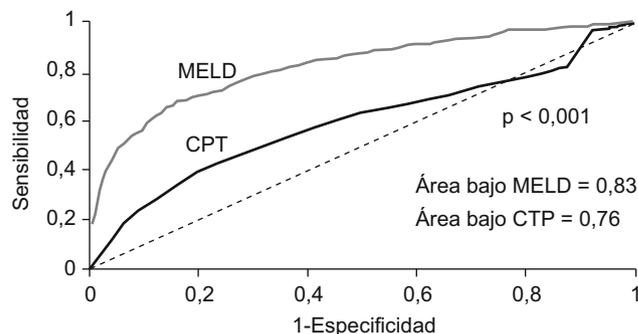


Figura 2 Exactitud pronóstica de la mortalidad a 3 meses del Model for End-stage Liver Disease (MELD) y del Child-Pugh-Turcotte (CPT) sobre una cohorte de 3.437 pacientes en lista de espera de trasplante hepático, (estimada mediante el área bajo la curva ROC). El MELD tuvo una precisión pronóstica significativamente superior al CPT ($p < 0,001$). Adaptado de Wiesner et al., *Gastroenterology* 2003.

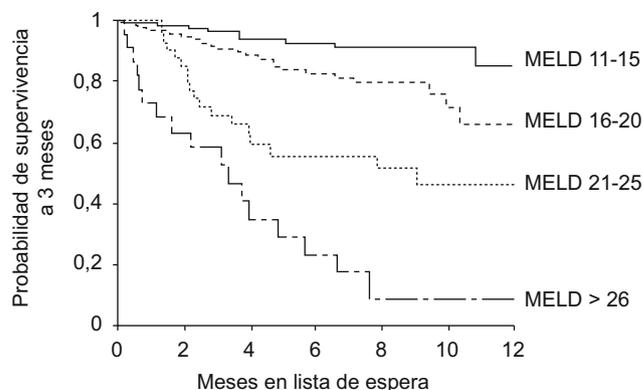


Figura 3 Probabilidad de supervivencia a 12 meses en una cohorte de pacientes incluidos en lista de espera de trasplante en el Hospital Clínic entre los años 2000 y 2004, estratificada según el Model for End-stage Liver Disease en el momento de entrar en lista de espera.

Resultados del uso del MELD como método de asignación de prioridad en la lista de espera de trasplante hepático

Predicción de la mortalidad en lista de espera mediante el MELD

La elección del MELD como sistema de asignación de prioridad en lista de espera de trasplante hepático responde al objetivo de disminuir la mortalidad en lista de espera mediante la priorización de los enfermos más graves. Diversos estudios han mostrado que el MELD estima el riesgo de mortalidad de los pacientes en lista de espera de trasplante mejor que otros índices pronósticos¹⁴⁻¹⁶. En el estudio de referencia sobre este tema publicado en 2003 sobre 3.500 pacientes en lista de espera, la precisión pronóstica de mortalidad a 3 meses del MELD fue significativamente superior al sistema Child-Pugh¹⁵ (fig. 2). Además, los diferentes rangos de MELD se correlacionan con el riesgo de muerte en lista de espera (fig. 3). En contraposición a

estos resultados, un reciente metaanálisis basado en 11 estudios no encontró diferencias en la capacidad predictiva entre MELD y Child-Pugh¹⁷. En todo caso, una de las mayores ventajas del MELD sobre los demás sistemas de priorización es su objetividad y reproducibilidad.

Aplicación del Model for End-stage Liver Disease y mortalidad en lista de espera y postrasplante

Los primeros resultados sobre el uso del MELD se obtuvieron a partir del análisis de la mortalidad en lista de espera de la UNOS entre un año antes (11.376 pacientes) y un año después (10.056 pacientes) del uso del MELD⁵. Se observó una disminución del 12% en la entrada de nuevos pacientes en la lista de espera de trasplante. Este descenso se atribuye a la pérdida del efecto de entrada «preventiva» en lista de espera. Más importante aún, la mortalidad de los pacientes en lista de espera de trasplante hepático se redujo en un 3,5%. Teniendo en cuenta el incremento en el porcentaje de pacientes en lista de espera con peor función hepática tras la implementación del MELD, estos resultados se podrían interpretar como aún más favorables¹⁸. Similares resultados se han observado tras la implementación del MELD como sistema de asignación de prioridad en programas de trasplante europeos¹⁹. En el centro de los autores de este artículo, la implementación del MELD se asoció a una disminución de retirada de lista de espera por muerte o progresión tumoral del 14% al 5% entre 2004 y 2007, respectivamente ($\log\text{-rank} = 0,003$). Por último, la implementación del MELD no se asoció a un empeoramiento de la supervivencia global postrasplante^{4,5,19}, aunque sí hubo una mayor mortalidad entre los pacientes con MELD superior a 24.

Valoración de beneficio de supervivencia con el uso del MELD

Uno de los conceptos más importantes a la hora de analizar la actividad de un programa de trasplante es evaluarlo por intención de tratamiento. Es decir, de acuerdo con el conjunto de la mortalidad desde la entrada en lista de espera más la mortalidad postrasplante. Este tipo de análisis evalúa a toda la cohorte de pacientes candidatos a trasplante hepático y no únicamente a aquellos que reciben el trasplante. En este sentido, se estudió el riesgo relativo de mortalidad en lista de espera y postrasplante hepático de casi 13.000 pacientes registrados en lista de espera por la UNOS entre 2001 y 2003. Para un mismo rango de MELD, se definió beneficio de supervivencia con el trasplante como la probabilidad de mortalidad a un año después del trasplante hepático, comparado con el riesgo de mantenerse en lista de espera²⁰. Globalmente, el trasplante hepático fue beneficioso para los enfermos candidatos a trasplante, con una disminución del riesgo de mortalidad del 79% después del trasplante. No obstante, este beneficio de supervivencia varió de forma muy sustancial según al rango de MELD. Aquellos pacientes con MELD entre 6 y 11 tenían una probabilidad de mortalidad en lista 3 veces inferior a la que presentaban con el trasplante. Además, tres cuartas partes de estos pacientes con MELD «bajos» no presentaron incrementos del MELD en los 12 meses siguientes, y menos

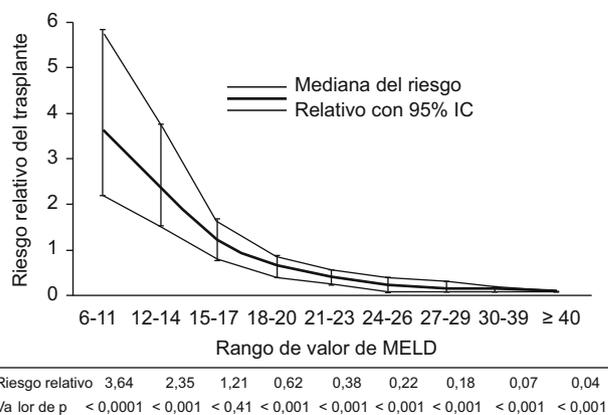


Figura 4 Comparación del riesgo relativo de mortalidad a un año para los receptores de trasplante hepático comparado con el riesgo de seguir en lista de espera de trasplante, expresado según los diferentes rangos de puntuación del Model for End-stage Liver Disease (MELD). El beneficio de supervivencia con el trasplante se indica por un riesgo relativo inferior a 1. Expresado como mediana del riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%). Adaptado de Merion et al., *Am J Transplantation* 2005.

del 5% progresó hacia rangos de MELD con beneficio de supervivencia. Por tanto, los pacientes con MELD inferior a 12 no obtuvieron un beneficio neto de la supervivencia con el trasplante hepático. Los pacientes con MELD entre 12 y 14 presentaron también un incremento significativo del riesgo de mortalidad con el trasplante. Contrariamente, los pacientes con MELD superior a 18 presentaron un claro beneficio de supervivencia con el trasplante. Este beneficio se incrementó conforme aumentó el valor del MELD por encima de 18. Incluso en el rango por encima de 40 (mediante la utilización de creatininas no ajustadas a 4,0 mg/dl), los modelos de mortalidad mostraron un beneficio de la supervivencia. Esto indica que la retirada de lista por exceso de enfermedad debe basarse en un criterio médico global y no en un rango concreto de MELD. Los pacientes con MELD entre 15 y 17 representan una zona intermedia sobre la que estadísticamente no queda claro si, en términos de supervivencia, es preferible mantenerse en lista o ser trasplantado (fig. 4). Estos resultados se deben interpretar con cautela, ya que se refieren a la mortalidad al año y quizá no sean los mismos que a más largo plazo.

Limitaciones del MELD como método de priorización en el trasplante hepático

A pesar de que el MELD es un índice pronóstico objetivo y reproducible, no está exento de limitaciones. En primer lugar, varios estudios han demostrado que la variabilidad entre laboratorios puede dar lugar a diferentes cifras de MELD para una misma muestra. Por otro lado, hay un grupo de situaciones clínicas en las que el riesgo de salida o muerte no viene dado por la función hepática. En esos casos,

el MELD no tiene capacidad pronóstica y no permite asignar prioridad.

Limitaciones técnicas del MELD

Los métodos de laboratorio empleados en la obtención de las cifras de bilirrubina, creatinina e INR son procedimientos estandarizados. Con todo, puede haber cierta variabilidad en los valores, dependiendo de la técnica empleada. Por ejemplo, la obtención de las cifras de creatinina sérica puede variar según se utilicen métodos enzimáticos o colorimétricos²¹. Especialmente en situaciones de concentraciones elevadas de bilirrubina sérica, los métodos colorimétricos pueden infraestimar el valor de la creatinina sérica²². De igual modo, el cálculo del INR del tiempo de protrombina también puede presentar una importante variabilidad entre diferentes laboratorios. Se ha llegado a demostrar que una misma muestra procesada en diferentes laboratorios presenta variaciones en el INR capaces de modificar hasta un 20% el valor del MELD^{23,24}. Estos cambios en el MELD podrían modificar de forma significativa la posición dentro de la lista de espera²⁵.

Situaciones en las que el MELD no refleja el pronóstico

Estas situaciones son principalmente el hepatocarcinoma, las enfermedades metabólicas, los síndromes hepatopulmonares y todas aquellas situaciones clínicas con un pronóstico que no se correlaciona con el grado de función hepática. En estos casos, la asignación de prioridad debe estimarse sobre la base de la probabilidad de progresión de la enfermedad hasta un grado que impida el trasplante o lo haga demasiado arriesgado.

Hepatocarcinoma

La presencia de un hepatocarcinoma dentro de los criterios de Milán (un nódulo ≤ 5 cm o 3 nódulos ≤ 3 cm) es indicación de trasplante hepático. En estos casos, el pronóstico no viene determinado por la función hepática, sino por el riesgo de progresión tumoral que impide el trasplante. Antes de la implementación del MELD, ya se observó que el incremento del tiempo en lista de espera se asocia a un aumento del número de retiradas de lista por progresión tumoral en los pacientes con hepatocarcinoma. Dado que la mayoría de los pacientes con hepatocarcinoma presentan una buena función hepática, el uso del MELD como sistema de priorización implica un inaceptable riesgo de salida de lista de espera por progresión tumoral. Por tanto, en estos pacientes es necesario asignar una ponderación del valor bruto de MELD que permita su priorización en lista de espera. En 2002, la UNOS asignó de forma arbitraria un valor de MELD de 24 para los pacientes con estadio inicial (estadio I: un nódulo < 2 cm) y un MELD de 29 para los casos avanzados (estadio II: ≥ 2 nódulos o un nódulo > 2 cm). Estas cifras de MELD «ponderado» se incrementaban automáticamente conforme aumentaba el tiempo en lista, con lo que se asumía un incremento del riesgo de progresión tumoral. Esta política de la UNOS condujo a un incremento muy importante en la probabilidad de trasplante de los hepato-

carcinomas respecto a la era pre-MELD²⁶. No obstante, se observó un exceso de prioridad sobre las otras indicaciones de trasplante. En 2004, la UNOS redefinió el baremo y asignó un MELD de 20 y de 24 para los estadios I y II, respectivamente, sin que eso resultase en una penalización para estos pacientes²⁷.

Cada programa de trasplante o cada región debe asignar de forma consensuada un valor de MELD para la priorización del hepatocarcinoma. Idealmente, se debería asignar prioridad a los pacientes con factores de riesgo de salida de lista por progresión tumoral: tamaño tumoral, número de nódulos y fracaso del tratamiento²⁸. Una vez establecidos esos criterios, cada programa de trasplante debería evaluar prospectivamente los resultados en términos de probabilidad de trasplante, tasa de retirada de lista por progresión tumoral e impacto en la lista de espera, con el fin de asignar la puntuación de MELD para el hepatocarcinoma.

Ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea y encefalopatía hepática

La ascitis refractaria, la peritonitis bacteriana espontánea y la encefalopatía hepática son marcadores pronósticos negativos en la cirrosis hepática²⁹⁻³¹ que no se recogen en el MELD. La ascitis refractaria y la encefalopatía no se correlacionan adecuadamente con el MELD³² y hay datos de que la encefalopatía hepática podría añadir información pronóstica suplementaria al MELD³³. Al tener en cuenta que el MELD es un factor pronóstico independiente y objetivo, queda por definir si estos marcadores pronósticos poco objetivos tienen algún lugar en la asignación de prioridad en lista de espera.

Hiponatremia dilucional

La aparición de hiponatremia dilucional (sodio inferior a 130 mEq/l) en la cirrosis hepática descompensada se produce como consecuencia del agravamiento del trastorno circulatorio. Múltiples estudios han mostrado que un valor de sodio sérico inferior a 130 mEq/l es un factor predictivo negativo de supervivencia en la cirrosis hepática^{13,34}. De hecho, el riesgo relativo de mortalidad de los pacientes en lista de espera con cirrosis descompensada e hiponatremia es entre 5,9 y 16,5 veces superior al de los pacientes con cirrosis descompensada sin hiponatremia³⁵. Por este motivo, se diseñó una fórmula modificada para el MELD que incorporaba el valor de la natremia (MELD-Na)³⁶. Aunque la adición del sodio sérico parece mejorar la precisión del MELD en sus rangos bajos, no hay un consenso sobre la utilidad del sodio en el global de los pacientes^{35,37}.

Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar

Hay una correlación entre el incremento de la mortalidad y el agravamiento de la hipoxemia en el síndrome hepatopulmonar. La medición de la presión arterial parcial de oxígeno P_aO_2 es un parámetro específico, reproducible y objetivo, por lo que incorporar su uso en la asignación de prioridad en el trasplante parece adecuado. La mortalidad posttrasplante se incrementa de forma muy importante con

una P_{aO_2} inferior a 50 mmHg³⁸, por lo que a partir de ese grado de hipoxemia se contraindica el trasplante. La mayoría de los grupos dan prioridad a estos pacientes cuando presentan una P_{aO_2} inferior a 60 mmHg, con el fin de evitar la salida de lista.

La hipertensión portopulmonar se asocia a una considerable mortalidad pretrasplante y a un incremento de la mortalidad postrasplante. La presión arterial pulmonar media (PAPM) parece un buen indicador del pronóstico y no se correlaciona con el MELD³⁹. Una PAPM superior a 45 mmHg, especialmente con bajo índice cardíaco y sin respuesta a tratamiento vasodilatador, se asocia a una elevada mortalidad postrasplante⁴⁰. Además, no queda claro cuál es la evolución de la hipertensión pulmonar después del trasplante⁴¹. Por todo esto, no hay un consenso sobre la asignación de prioridad en lista de espera de los pacientes con hipertensión portopulmonar.

Enfermedades metabólicas

El pronóstico de enfermedades de depósito, como la polineuropatía amiloidótica familiar, la hiperoxaluria primaria u otras como la fibrosis quística, etc., no se correlaciona con el grado de función hepática, sino con las consecuencias en el funcionamiento de otros órganos. Por tanto, estas enfermedades deben recibir prioridad antes de que se produzca una afectación orgánica significativa. Cada programa de trasplante debe establecer el grado de ponderación del valor de MELD en función de la mortalidad en la lista de espera y de la prevalencia de ese tipo de pacientes. En el caso de la polineuropatía amiloidótica familiar se puede recurrir a la utilización del hígado para realizar un trasplante «dominó». En estos casos se puede asignar el valor de MELD que tenga el receptor del hígado «dominó».

Futuras perspectivas

Las limitaciones del MELD han dado lugar a la búsqueda de fórmulas que mejoren su capacidad predictiva. Dado que el MELD es una variable que puede modificarse con el tiempo, se ha investigado si los cambios en el MELD en lista de espera (Δ MELD) pueden tener un impacto pronóstico⁴², pero los resultados no son concluyentes. También se han publicado índices que integran el MELD con la edad y el sodio sérico («iMELD»)⁴³, y la razón MELD/sodio sérico («MESO» index)⁴⁴. Estos índices persiguen mejorar la capacidad predictiva del MELD, especialmente los rangos bajos de MELD, si bien no se han validado en series amplias.

Otro de los caminos dirigidos a optimizar el uso de los órganos trasplantados es la individualización en la asignación de un determinado órgano en función de las características del receptor⁴⁵. Algunos estudios han abordado el beneficio de supervivencia no sólo en función del MELD, sino también en función de las características del donante^{45,46}. Por ejemplo, el simple producto de la edad del donante con la cifra del MELD del receptor («D-MELD») parece tener una buena capacidad pronóstica sobre la supervivencia postrasplante⁴⁷. Es necesario realizar más estudios para validar estas variables pronósticas y perfeccionar la asignación de prioridad en lista de espera sin empeorar la supervivencia postrasplante. Hasta ese momento, el aprovechamiento de

donantes cadáver con criterios extendidos y el trasplante de lóbulo hepático derecho de donante vivo se perfilan como una adecuada estrategia para mejorar la tasa de mortalidad en lista de espera.

Bibliografía

- Amador A, Charco R, Martí J, Ferrer J, Mans E, Fondevila C, et al. One thousand liver transplants: The hospital clinic experience. *Transplant Proc.* 2005;37:3916–8.
- Brown Jr RS, Lake JR. The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant.* 2005;5:203–4.
- Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45:797–805.
- Kanwal F, Dulai GS, Spiegel BM, Yee HF, Gralnek IM. A comparison of liver transplantation outcomes in the pre- vs. post-MELD eras. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:169–77.
- Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl.* 2004;10:7–15.
- De la Mata M, Cuende N, Huet J, Bernardos A, Ferrón JA, Santoyo J, et al. Model for end-stage liver disease score-based allocation of donors for liver transplantation: A Spanish multi-center experience. *Transplantation.* 2006;82:1429–35.
- Freeman RB, Harper AM, Edwards EB. Redrawing organ distribution boundaries: Results of a computer-simulated analysis for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002;8:659–66.
- Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: A report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg.* 1997;3:628–37.
- Institute of Medicine. Analysis of waiting times. Committee on Organ Transplantation: Assessing of current policies and the potential impact of the DHHS Final Rule. Washington, DC: National Academy Press; 1999. p. 57–78.
- Freeman Jr RB, Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: Implications for liver allocation policy. *Liver Transpl.* 2000;6:543–52.
- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31:864–71.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33:464–70.
- Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol.* 2003;38:569–89.
- Fink MA, Angus PW, Gow PJ, Berry SR, Wang BZ, Muralidharan V, et al. Liver transplant recipient selection: MELD vs. clinical judgment. *Liver Transpl.* 2005;11:621–6.
- Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124:91–6.
- Ravaioli M, Masetti M, Dazzi A, Romano A, Spaggiari M, Grazi GL, et al. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) system to allocate and to share livers: Experience of two Italian centers. *Transplant Proc.* 2008;40:1814–5.
- Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:1049–61.

18. Coombes JM, Trotter JF. Development of the allocation system for deceased donor liver transplantation. *Clin Med Res.* 2005;3:87–92.
19. Briceño J, Sánchez-Hidalgo JM, Naranjo A, Ciria R, Pozo JC, Luque A, et al. Model for End-stage Liver Disease can predict very early outcome after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40:2952–4.
20. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:307–13.
21. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier DW, Nair D, et al. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transpl.* 2007;13:523–9.
22. Ravaioli M, Masetti M, Ridolfi L, Capelli M, Grazi GL, Venturoli N, et al. Laboratory test variability and model for end-stage liver disease score calculation: Effect on liver allocation and proposal for adjustment. *Transplantation.* 2007;83:919–24.
23. Xiol X, Ginès P, Castells L, Tiose J, Ribalta A, Fuentes-Arderiu X, et al. Clinically relevant differences in the model for end-stage liver disease and model for end-stage liver disease-sodium scores determined at three university-based laboratories of the same area. *Liver Transpl.* 2009;15:300–5.
24. Trotter JF, Brimhall B, Arjal R, Phillips C. Specific laboratory methodologies achieve higher model for endstage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10:995–1000.
25. Trotter JF, Olson J, Lefkowitz J, Smith AD, Arjal R, Kenison J. Changes in international normalized ratio (INR) and model for endstage liver disease (MELD) based on selection of clinical laboratory. *Am J Transplant.* 2007;7:1624–8.
26. Sharma P, Balan V, Hernández JL, Harper AM, Edwards EB, Rodríguez-Luna H, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: The MELD impact. *Liver Transpl.* 2004;10:36–41.
27. Sharma P, Harper AM, Hernández JL, Heffron T, Mulligan DC, Wiesner RH, et al. Reduced priority MELD score for hepatocellular carcinoma does not adversely impact candidate survival awaiting liver transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6:1957–62.
28. Sala M, Forner A, Varela M, Bruix J. Prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005;25:171–80.
29. Ginès P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology.* 1987;7:122–8.
30. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30:890–5.
31. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology.* 1994;20:1495–501.
32. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1395–9.
33. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2007;13:1366–71.
34. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Salo J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology.* 1993;105:229–36.
35. Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, Quinto L, De Las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut.* 2007;56:1283–90.
36. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology.* 2006;130:1652–60.
37. Ruf AE, Kremers WK, Chávez LL, Descalzi VI, Podestá LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl.* 2005;11:336–43.
38. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology.* 2003;37:192–7.
39. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology.* 2006;44:1502–10.
40. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6:443–50.
41. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004;24:861–80.
42. Freeman RB. Mathematical models and behavior: Assessing delta MELD for liver allocation. *Am J Transplant.* 2004;4:1735–6.
43. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* 2007;13:1174–80.
44. Huo TI, Wang YW, Yang YY, Lin HC, Lee PC, Hou MC, et al. Model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Liver Int.* 2007;27:498–506.
45. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant.* 2008;8:419–25.
46. Avolio AW, Siciliano M, Barbarino R, Nure E, Annicchiarico BE, Gasbarrini A, et al. Donor risk index and organ patient index as predictors of graft survival after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40:1899–902.
47. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant.* 2008.