

# Criterios mínimos de trasplante hepático: Child, MELD, excepciones

Ignacio González-Pinto<sup>a</sup>, Alberto Miyar<sup>a</sup>, Carmen García Bernardo<sup>a</sup>, Manuel Rodríguez<sup>b</sup>, Luis Barneo<sup>a</sup>, Lino Vázquez<sup>a</sup>, Luisa González Diéguez<sup>b</sup> y Enrique Martínez Rodríguez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cirugía General y Digestiva.

<sup>b</sup>Servicio de Medicina del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

Los criterios mínimos para la realización de un trasplante hepático son los factores de gravedad de la enfermedad hepática de un paciente que hacen conveniente su realización.

Evidentemente, el objetivo del trasplante es prolongar y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Además, la supervivencia del paciente después de la realización del trasplante debe ser superior a la observada con el tratamiento convencional.

La inclusión de pacientes en lista de espera se decide por acuerdo del equipo compuesto por los miembros de los servicios responsables del trasplante hepático. Los pacientes con posible indicación de trasplante son evaluados y, tras la realización de pruebas y consultas preoperatorias, según el protocolo de estudio de candidatos, son presentados en sesión clínica. Si no hay contraindicaciones y el paciente cumple unos criterios mínimos de gravedad de su proceso, es incluido en la lista.

Los criterios mínimos de insuficiencia hepática aguda y crónica están bastante bien definidos, pero en otras enfermedades no hay consenso, y los criterios pueden variar de unos grupos a otros (tabla 1).

En Estados Unidos, la aplicación de la escala MELD (Model for End-Stage Liver Disease) para la insuficiencia hepática crónica ha dado lugar a un cambio de sistema, en el que se controla el acceso al trasplante de los pacientes según su puntuación. Los pacientes con enfermedades que requieren priorización, porque tienen factores de gravedad que no mide la escala, reciben puntos extra de forma reglada en algunas afecciones, y de forma personalizada en otros casos, a criterio de los comités de revisión regionales (*regional review boards*)<sup>1</sup>. Esto ha dado lugar a un importante consenso en la inclusión de pacientes en lista con valores bajos de MELD, es decir, con bajo riesgo<sup>2</sup>.

En España, la priorización de los pacientes se decide en cada centro, aunque es posible que pronto se establezcan normativas de índole nacional.

## Criterios

La inclusión en la lista de espera se realiza en el momento en el que se valora a un paciente sin contraindicaciones, que tiene una esperanza de vida de menos del 50% a los 2 años o con una mortalidad esperada superior al 10% al año<sup>3</sup>.

Correspondencia: Dr. I. González-Pinto.  
Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Central de Asturias.  
Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. España.  
Correo electrónico: igpinto@hotmail.com

Éstos son criterios muy subjetivos, por lo que se utilizan escalas para determinar la necesidad de trasplante. Las 2 que se utilizan habitualmente son la de Child-Pugh y la MELD/PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease).

Se han utilizado y se han propuesto otras escalas en determinadas áreas, derivadas en general de la de Child-Pugh, como la de Freeman<sup>4</sup> y la de Guardiola<sup>5</sup>.

## Child-Pugh

Tradicionalmente, el sistema de graduación de la insuficiencia hepática para trasplante ha sido la escala de Child-Pugh. En 1964, Child y Turcotte publicaron una escala de gravedad de cirrosis como valoración del riesgo operatorio en las intervenciones de derivación portosistémica. Estaba basada en 5 variables: ascitis, encefalopatía, estado nutricional y valores séricos de albúmina y bilirrubina<sup>6</sup>.

En 1973, Pugh et al<sup>7</sup> propusieron una modificación de esta escala, en relación con los resultados de la transección esofágica como tratamiento quirúrgico de las varices esofágicas. Prescindieron del estado nutricional y añadieron la prolongación del tiempo de protrombina en segundos. Asignaron una puntuación de 1 a 3 para cada una de las variables, y con la suma de los puntos establecieron 3 grados de gravedad: A, B y C (tabla 2). Aunque esta escala se desarrolló empíricamente y no se validó en de forma prospectiva, muchos trabajos posteriores han mostrado su utilidad. Posteriormente, se han introducido modificaciones en la valoración

TABLA 1

## Criterios mínimos para el trasplante hepático

Insuficiencia hepática crónica
Clasificación de Child-Pugh > 7 puntos
Escala MELD > 12 años > 10 puntos
Escala PELD < 12 años > 10 puntos
Insuficiencia hepática aguda
Criterios de Londres
Criterios de Clichy
Escala MELD > 30 puntos
Tumores
Hepatocarcinoma: criterios de Barcelona
Metabolopatías
Tirosinemia, glucogenosis
Amiloidosis, hiperoxaluria
Poliquistosis hepática
Gran volumen, y
Trasplante renal por enfermedad poliquística
Otros factores concomitantes
Ascitis refractaria
Peritonitis bacteriana espontánea de repetición
Hiponatremia
Encefalopatía crónica
Hemorragia digestiva recidivante
Síndrome hepatopulmonar

TABLA 2

**Clasificación de Child-Pugh**

	Puntos		
	1	2	3
Encefalopatía, grados de Trey	No	1-2	3-4
Ascitis	No	Ligera	Moderada
Bilirrubina (mg/100 ml)	< 2	2-3	> 3
Albúmina (g/100 ml)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Tiempo de protrombina (s)	< 4	4-6	> 6
Tasa de protrombina (%)	> 60	40-60	< 40
INR	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Cirrosis biliar primaria:			
Bilirrubina (mg/100 ml)	1-4	4-10	> 10
<b>Puntuación total</b>	<b>Grado</b>		
5-6	A		
7-9	B		
10-15	C		

ción del tiempo de protrombina, adaptándolo a porcentaje o INR.

La clasificación de Child-Pugh se utiliza para valorar la necesidad de trasplante y de entrada en la lista de espera de los pacientes con enfermedad hepática crónica. Los pacientes en estadio A no se consideran candidatos, a menos que tengan otros factores de riesgo asociados, como hemorragias digestivas de repetición. Además, los pacientes en estadio A con hepatocarcinoma que presenten hipertensión portal, pueden ser incluidos para trasplante. Por otro lado, puede no indicarse el trasplante en algunos casos de grado B de baja puntuación y buen control médico de su disfunción hepática.

En general, para entrar en la lista de espera se deben tener al menos 7 puntos en la clasificación de Child-Pugh. Además, esta clasificación permite estimar el riesgo de mortalidad, por lo que sirve para orientar la prioridad en lista de espera.

Sin embargo, cuando las listas son muy largas y la espera se prolonga, hay una tendencia a priorizar los trasplante por el tiempo en lista. Al aumentar el tiempo, se incrementan la mortalidad y la salida de la lista por contraindicaciones debidas a la evolución de la enfermedad, y además los pacientes llegan al trasplante más deteriorados. Al incluirse en la lista a muchos pacientes graves, la priorización por gravedad cede paso a la priorización por tiempo, debido a la presión asistencial.

**MELD**

Para contrarrestar el efecto de la predominancia del tiempo de espera sobre la gravedad, la United Network for Organ Sharing (UNOS) de Estados Unidos aplicó, a partir de febrero de 2002, la escala MELD para priorizar a los pacientes en lista de espera para trasplante hepático<sup>8</sup>. La escala se desarrolló inicialmente en la Clínica Mayo para estimar el riesgo de mortalidad en pacientes cirróticos sometidos a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)<sup>9</sup>, y se basa en fórmulas estadísticas de predicción del riesgo de muerte en un período de 3 meses.

La clasificación anterior de la UNOS se basaba en el estado de gravedad del paciente según criterios menos objetivos. El MELD se utiliza en pacientes mayores de 12 años. Para menores de 12 años se utiliza el PELD.

El MELD/PELD es una escala numérica que va de 6 a 40, en proporción directa a la gravedad de la enfermedad. Se calcula mediante una fórmula con logaritmos neperianos. El resultado se redondea a números enteros, de modo que hay

35 grados de MELD. El MELD se calcula a partir de unos parámetros de laboratorio:

- Bilirrubina.
- INR (*international normalized ratio*) de la protrombina.
- Creatinina.

El valor de MELD se calcula con una fórmula basada en logaritmos neperianos de los parámetros mencionados:

$$\text{Valor MELD} = 0,957 \times \text{Log}_e \text{ creatinina (mg/dl)} + 0,378 \times \text{Log}_e \text{ bilirrubina (mg/dl)} + 1,120 \times \text{Log}_e \text{ INR} + 0,643$$

El resultado se multiplica por 10 y se redondea al número entero más cercano.

Los valores de laboratorio menores de 1,0 se igualan a 1,0 para el cálculo de MELD. El valor más alto de creatinina es de 4,0 mg/dl. Para pacientes en diálisis durante la última semana, la creatinina se considera, asimismo, 4.

En el caso de los niños menores de 12 años, el PELD prescinde de la creatinina, y utiliza la albúmina y el retraso de crecimiento del niño:

- Bilirrubina.
- INR.
- Albúmina.
- Retraso de crecimiento.
- Edad menor de 1 año.

La fórmula es la siguiente:

$$\text{Valor PELD} = 0,480 \times \text{Log}_e \text{ bilirrubina (mg/dl)} + 1,857 \times \text{Log}_e \text{ INR} - 0,687 \times \text{Log}_e \text{ albúmina (g/dl)} + 0,436 (< 1 \text{ año}^*) + 0,667 (\text{retraso crecimiento}^{**})$$

El resultado se multiplica por 10 y se redondea igual que en el MELD.

En ambos casos, el valor puede obtenerse de forma automática en la página web de la UNOS (<http://www.unos.org/resources/meldPeldCalculator.asp>). Basta con introducir los valores analíticos, la edad y los otros parámetros que se solicitan, y se obtiene el valor de MELD o PELD.

**Excepciones**

La utilización de la escala MELD en Estados Unidos causó una reducción del 12% de la inclusión en la lista, sobre todo de pacientes con menos de 10 puntos, una reducción de la mortalidad en la lista del 3,5% y un aumento del número de trasplantes. Además, no hubo aumento de mortalidad a pesar de que se trasplantó a pacientes más graves<sup>2</sup>.

El MELD es objetivo, reproducible y verificable, y se considera un gran avance. A pesar de ello, todavía hay de un 15 a un 18% de pacientes con enfermedad crónica hepática en los que no predice adecuadamente el riesgo de mortalidad. Los pacientes con enfermedad renal intrínseca, enfermedad colestásica, hiperbilirrubinemia del síndrome de Gilbert o en tratamiento anticoagulante tienen ventaja en el cálculo del MELD. Los valores de INR pueden variar según los laboratorios. La ascitis refractaria puede ser un factor de

\*Si el niño es menor de 1 año cuando entra en la lista se le suma 0,436, lo que se mantiene hasta que cumple 2 años.

\*\*Si el niño tiene un retraso de crecimiento de más de 2 desviaciones estándar se le suma 0,667. El portal de internet de la UNOS proporciona los valores de retraso de crecimiento según la talla y el peso.

riesgo aumentado de mortalidad que el MELD no valora, más aun si está asociada a hiponatremia<sup>2</sup>. La encefalopatía, los tumores y las enfermedades metabólicas son factores de riesgo no incluidos en el MELD<sup>10</sup>.

#### Situaciones de urgencia

Se excluye de la priorización por MELD a los estadios (UNOS) 1A y 1B que se consideran urgencias. El estadio 1A corresponde al fallo hepático agudo a cualquier edad, por hepatitis fulminante, fallo primario del injerto o trombosis de arteria hepática. El estadio 1B incluye los casos urgentes no agudos en menores de 18 años.

Los criterios clásicos para el trasplante de las hepatitis fulminantes son los de Londres y los de Clichy (tabla 3). Se ha comprobado un mayor valor predictivo positivo y negativo utilizando la valoración MELD en estos casos<sup>11</sup>.

En España, la urgencia por fallo hepático agudo se denomina urgencia 0. En esta situación, todo donante que surja en España se oferta al grupo de trasplante.

Las urgencias de pacientes con fallos subagudos o crónicos generan una situación de preferencia, en la que se solicita la cesión voluntaria de los injertos de un grupo a otro.

En ambos casos se establece la devolución automática de los órganos cedidos, dentro de los turnos regionales y nacionales.

#### Tumores

Se puede priorizar la inclusión de pacientes con tumores, ya que su indicación de trasplante no es debida a su grado de insuficiencia hepática. El carcinoma hepatocelular, al ser con mucho el que mayor indicación de trasplante tiene, ha sido implementado en el sistema MELD de la UNOS. Los tumores en estadio T<sub>1</sub> (menos de 2 cm o alfa-fetoproteína de más de 500 ng/ml) reciben un MELD de 20, y los T<sub>2</sub> (mayores de 2 cm que no superen los criterios de Milán), de 24. Anteriormente a febrero de 2003 recibían 24 y 29, respectivamente, pero la puntuación se redujo de acuerdo con criterios de riesgo de progresión tumoral<sup>12</sup>. La priorización en casos particulares de hepatocarcinoma y en otros tumores debe evaluarse de forma individual por los comités de revisión regionales (*regional review boards*). Los criterios mínimos para trasplante en hepatocarcinoma quedan claramente definidos en el esquema de clasificación y tratamiento de Barcelona<sup>13</sup>. En tumores en estadio 0 (de menos de 2 cm) se puede indicar el trasplante en los casos que presentan hipertensión portal o hiperbilirrubinemia.

Sin embargo, la escasez de donantes hace que, en muchas ocasiones, los pacientes con una cirrosis no muy avanzada y que puedan tolerar la cirugía con unos resultados aceptables sean tratados mediante resección, aunque cumplan criterios para trasplante<sup>14</sup>.

La ausencia de hipertensión portal se define como gradiente de presión venosa hepática menor de 10 mmHg, ausencia de varices o esplenomegalia y plaquetas de más de 100.000/ $\mu$ l.

En Japón, se utiliza como criterio la prueba de aclaramiento de verde indocianina. Si es menor del 20% a los 15 min, es preferible el trasplante a la resección quirúrgica.

En el tumor de Klatzkin irresecable sin adenopatías puede realizarse un trasplante, pero se recomienda que sea en el contexto de ensayos clínicos.

Los pacientes con metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos pueden trasplantarse para el control de la enfermedad, en general con la condición de que el primario sea resecado y que la enfermedad sea sintomática<sup>15,16</sup>.

TABLA 3

#### Criterios de trasplante en fallo hepático fulminante

##### Criterios de Londres (King's College)

##### No paracetamol

INR > 6,5 o 3 cualesquiera de los siguientes

Edad < 10 o > 40 años

Causa: hepatitis no A no B o medicamentosa

Duración de la ictericia antes de la encefalopatía > 7 días

Encefalopatía > 7 días

INR > 3,5

Bilirrubina > 17,5 mg/dl

##### Paracetamol

pH < 7,3, o

INR > 6,5 y

Creatinina > 3,4

##### Criterios de Clichy

##### Encefalopatía, y

##### Factor V:

< 20% si < 30 años de edad

< 30% si > 30 años de edad

##### MELD/PELD

> 30

INR: international normalized ratio; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; PELD: Pediatric End-Stage Liver Disease

#### Poliquistosis hepática

La enfermedad poliquística del hígado representa un caso especial. No produce insuficiencia hepática, y en la mayoría de los casos la indicación de trasplante se produce por insuficiencia renal debida a enfermedad poliquística. La necesidad de trasplante renal obliga a realizar un trasplante combinado por el gran volumen hepático<sup>17</sup>.

#### Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria se considera una enfermedad preneoplásica, y en determinados casos puede precisar una priorización en la lista<sup>18</sup>.

#### Metabolopatías

Las enfermedades metabólicas hepáticas constituyen un grupo heterogéneo que pueden tener indicación de trasplante por motivos distintos de la insuficiencia hepática<sup>5</sup>. La tirosinemia y las glucogenosis pueden dar lugar a hepatocarcinoma<sup>15-19</sup>.

La polineuropatía amiloidótica familiar y la hiperoxaluria producen enfermedades de depósito en otros órganos, y requieren trasplante hepático para corregir el trastorno metabólico de base<sup>15</sup>.

#### Otros parámetros

Se puede incluir en lista a pacientes concretos en función de otros parámetros, como la mala calidad de vida y el riesgo de muerte por otras causas asociadas, como hemorragia digestiva grave recidivante, encefalopatía, peritonitis bacteriana de repetición, ascitis de mal control asociada a hiponatremia<sup>20,21</sup>, o síndrome hepatopulmonar<sup>22</sup>.

#### Conclusiones

El desarrollo de escalas predictivas de mortalidad ha facilitado la adecuada inclusión de pacientes en la lista de espera. Las escalas sirven, además, para uniformizar los criterios de inclusión entre los distintos grupos. La mejora en los tratamientos preoperatorios de los pacientes ha permitido que tengan una sobrevida previsible en la lista, lo que posibilita una buena priorización mediante escalas predictivas. Las 2 escalas más utilizadas y fiables son la de Child-Pugh y la MELD/PELD, que están en continua revisión, por lo que son susceptibles de modificaciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Freeman RB. Mortality risk, behavior, and pediatric liver allocation. *Liver Transpl.* 2006;12:12-5.
- Wiesner RH. Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy. *Liver Transpl.* 2005;11:261-3.
- 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.
- Freeman RB. In pursuit of the ideal liver allocation model. *Liver Transpl.* 2002;8:799-801.
- Llado L, Figueras J, Memba R, Xiol X, Baliellas C, Vázquez S, et al. Is MELD really the definitive score for liver allocation? *Liver Transpl.* 2002;8:795-8.
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1-85.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60:646-9.
- Yao FY, Bass NM, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: lessons from the first year under the Model of End-Stage Liver Disease (MELD) organ allocation policy. *Liver Transpl.* 2004;10:621-30.
- 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.
- Huo TI, Lin HC, Wu JC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, et al. Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* 2006;12:65-71.
- Wiesner RH. MELD/PELD and the allocation of deceased donor livers for status 1 recipients with acute fulminant hepatic failure, primary nonfunction, hepatic artery thrombosis, and acute Wilson's disease. *Liver Transpl.* 2004;10 Suppl 2:S17-22.
- 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.
- Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004;10 Suppl 1:S115-20.
- Margarit C, Escartin A, Castells L, Vargas V, Allende E, Bilbao I. Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11:1242-51.
- Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41:1407-32.
- Devlin J, O'Grady J. Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a clinical guideline. *British Society of Gastroenterology.* Gut. 1999;45 Suppl 6:VI1-22.
- Starzl TE, Reyes J, Tzakis A, Miele L, Todo S, Gordon R. Liver transplantation for polycystic liver disease. *Arch Surg.* 1990;125:575-7.
- Farges O, Malassagne B, Sebagh M, Bismuth H. Primary sclerosing cholangitis: liver transplantation or biliary surgery. *Surgery.* 1995;117:146-55.
- Shneider BL, Suchy FJ, Emre S. National and regional analysis of exceptions to the Pediatric End-Stage Liver Disease scoring system (2003-2004). *Liver Transpl.* 2006;12:40-5.
- Biggins SW, Rodríguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41:32-9.
- Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta 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.
- Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl.* 2001;7:567-80.