

XXXVII CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Retos actuales en la asignación de órganos

Patricia Ruiz Cuesta, Juan Jurado, Pilar Barrera, Antonio Poyato, M.L. Rodríguez-Perálvarez, E. Fraga, G. Costán, Rubén Ciria, Javier Briceño, José Luis Montero y Manuel de la Mata*

Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, CIBERehd, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España

Introducción

La disparidad entre el número de donantes y el de potenciales receptores de trasplante hepático (TH) condiciona una notable mortalidad en lista de espera, que se ha situado en términos globales en torno al 8-10% y obliga a una adecuada racionalización en la asignación de órganos. El modelo MELD (*model for end-stage liver disease*) se ha convertido en la herramienta más utilizada en la priorización de las listas de espera de TH. Su implantación se ha seguido de un descenso significativo de la mortalidad pretrasplante, sin repercusión negativa en la supervivencia postoperatoria. A pesar de ello, dicho modelo tiene, entre sus limitaciones, que determinadas situaciones clínicas del paciente con hepatopatía crónica y ciertas indicaciones especiales de trasplante no quedan bien representadas en su gravedad, condicionando la necesidad de introducir modificaciones que solventen estas deficiencias en su capacidad de predicción. Actualmente, la mayoría de las unidades de trasplante gestionan sus listas de espera priorizando a los pacientes más graves, pero hay serias dudas sobre esta estrategia, que no resuelve tampoco algunas iniciativas dirigidas a realizar emparejamientos (*matching*) donante-receptor que se traduzcan en mejores resultados globales.

Desproporción donantes-receptores. Mortalidad en lista de espera

Desde el primer TH realizado en España en 1984 se han llevado a cabo más de 18.000 trasplantes (fig. 1), con resulta-

dos cada vez mejores y con un aumento en la tasa de supervivencia que se sitúa entre el 60-75% a los 5 años. España es el país con mayor tasa de donantes del mundo (32% en 2010). Sin embargo, cada año aumenta el desequilibrio (fig. 2) entre el número de receptores en lista de espera (que se ha triplicado desde el año 1993 con un total de 743 pacientes en lista, hasta el año 2010 con 2.092 pacientes) y la disponibilidad de donantes (de 495 a 971 trasplantes realizados). Esta creciente desproporción entre la disponibilidad de donantes y la demanda de trasplante determina, como grave consecuencia, la prolongación del tiempo en lista de espera y un mayor riesgo de mortalidad, que fue del 6,7% en 2010. Este porcentaje se incrementaría un 8,6% más si sumamos los pacientes excluidos por gravedad o progresión de la enfermedad^{1,2}.

Para afrontar esta situación se intenta aumentar el número de donantes y, por lo tanto, de injertos hepáticos a través de alternativas como la realización de trasplantes convencionales con criterios ampliados (injertos procedentes de donantes añosos, con esteatosis hepática, serología positiva para el virus de las hepatitis B y C, donantes con neoplasias u otras enfermedades benignas), en tanto que, por otro lado, se promueven los trasplantes no convencionales (donante vivo, bipartición hepática, trasplante secuencial o dominó, y donante a corazón parado)³⁻⁵.

Otra de las líneas estratégicas clave ha sido establecer el momento adecuado en el que el receptor debe acceder a la lista de espera. Para ello se ha recurrido a los sistemas de medición de la gravedad de la enfermedad hepática, con la intención de determinar una puntuación mínima que garantice una supervivencia superior a la que el paciente podría tener en la historia natural de su enfermedad^{6,7}.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hepatoh.hrs.sspa@juntadeandalucia.es (M. de la Mata).

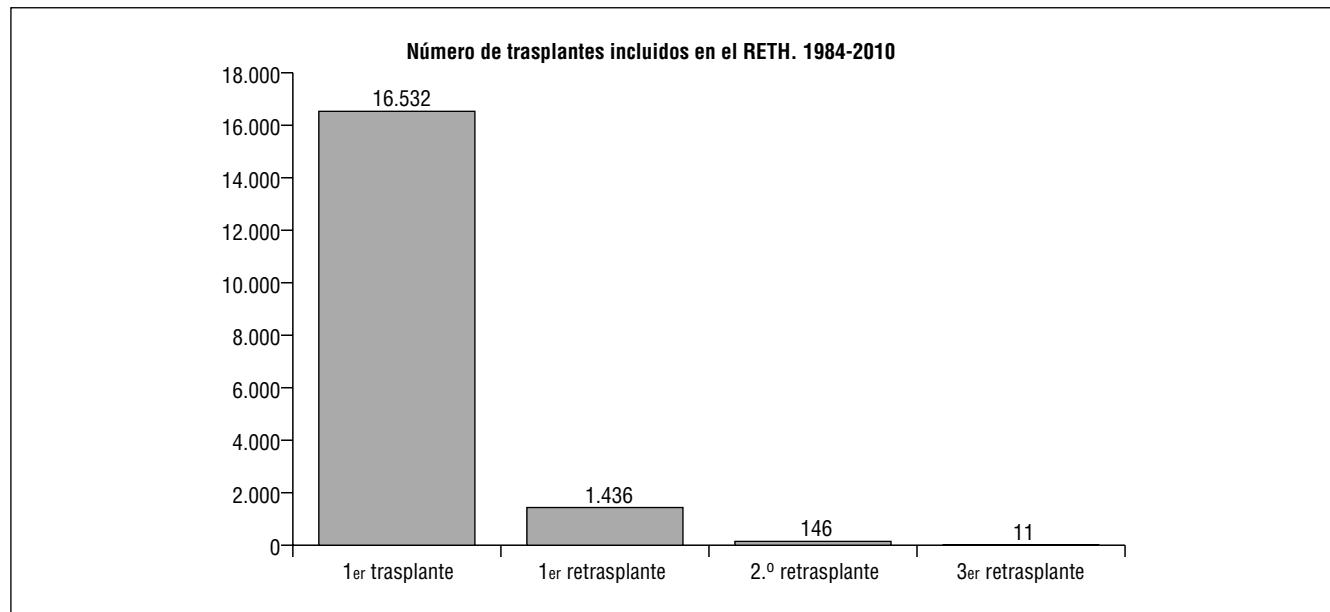


Figura 1 Número de trasplantes incluidos en el RETH (Registro Español de Trasplante Hepático) desde 1984 hasta 2010 (ONT y Sociedad Española de Trasplante Hepático).

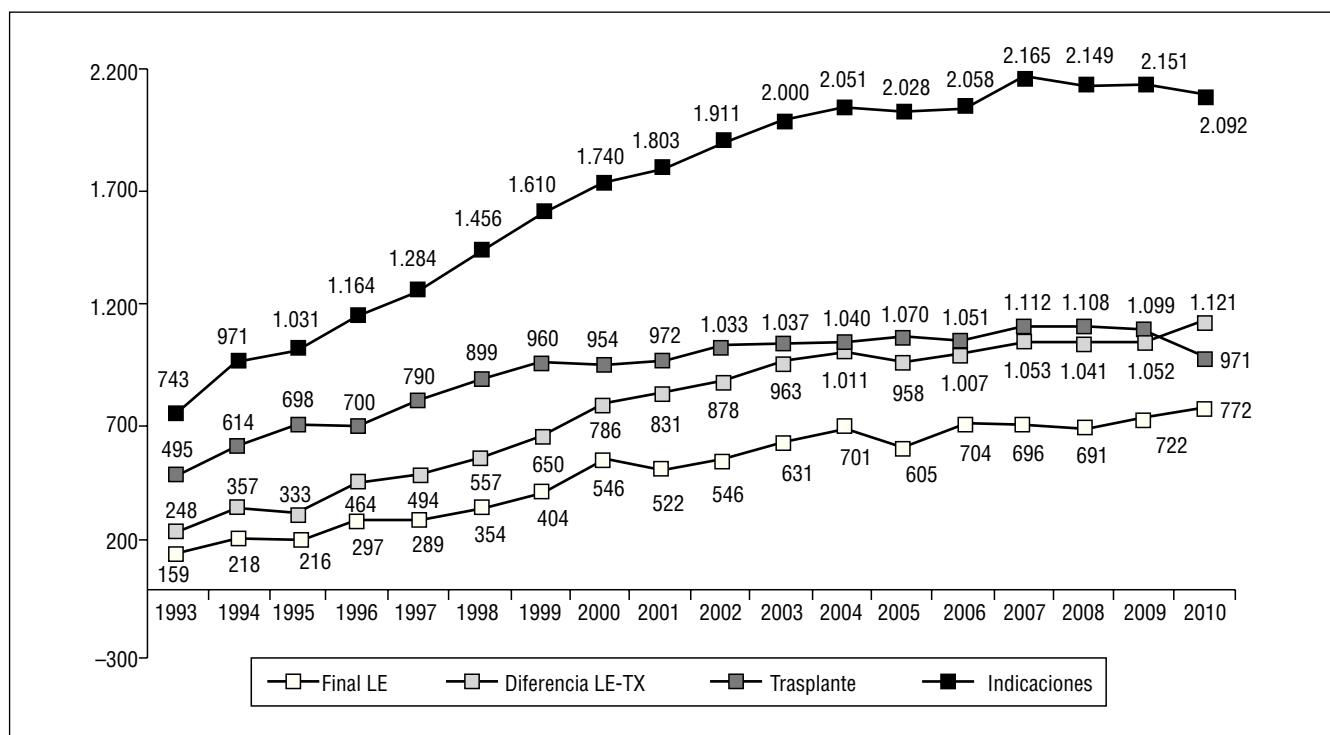


Figura 2 Evolución de la lista de espera (LE) para trasplante hepático en España (ONT).

Modelos de gestión de la lista de espera. Priorización por gravedad

La clasificación de Child-Turcotte⁸ ha sido, con algunas modificaciones, el método más usado para valorar el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática. Se obtenía empí-

ricamente e incorporaba como parámetros la albúmina sérica, la bilirrubina, el estado nutricional, la presencia de ascitis y la encefalopatía. Este índice era poco objetivo, por lo que pronto fue modificado por Pugh et al⁹ en 1972, se sustituyó el estado nutricional por el tiempo de protomolina y se consolidó su uso durante los años ochenta y no-

venta del pasado siglo. Clásicamente, el sistema de distribución de donantes en lista de espera, adoptado por la mayoría de programas de trasplante del mundo, concedía prioridad a los pacientes con fallo hepático fulminante y a los casos en los que por fallo primario del injerto o trombosis de la arteria hepática precisaban un retrasplante urgente. Los demás pacientes quedaban en una lista de espera electiva en la que tenía un peso muy relevante, si no exclusivo, el tiempo de permanencia en ella. Las limitaciones de este modelo radican en la mayor probabilidad de acceder al injerto de los pacientes en situación menos grave, con más posibilidades de acumular tiempo en lista activa, en detrimento de los que eran incluidos con un mayor grado de insuficiencia hepatocelular y, por lo tanto, un riesgo superior de mortalidad pretrasplante. Además, al tener en cuenta el tiempo en lista como método de priorización se favorecía la inclusión precoz de pacientes en previsión de la demora esperable¹⁰.

De modo progresivo, algunos programas de trasplante comenzaron a introducir subgrupos de priorización según determinadas situaciones clínicas y según la clasificación de Child-Pugh-Turcotte (CPT), con sus limitaciones, como sistema adicional de ordenamiento en lista¹¹. La clasificación de CPT ha sido ampliamente considerada en la definición de los criterios de entrada en lista de TH. Pero este sistema, además de incluir variables de apreciación subjetiva, como el grado de ascitis o de encefalopatía, asigna la misma prioridad a un gran número de pacientes, por lo que el tiempo en lista acaba convirtiéndose en la variable determinante.

La constatación de que la mortalidad se relacionaba con la gravedad de la enfermedad y no con el tiempo de permanencia en lista impulsó la búsqueda de nuevos sistemas de priorización¹². Persiguiendo este objetivo, el Departamento de Salud de Estados Unidos encomendó a la UNOS (United Network for Organ Sharing) la búsqueda de otro sistema más objetivo. Como resultado de esta búsqueda, en el año 2002 se implantó en Estados Unidos la priorización en lista de TH mediante el modelo MELD. Posteriormente, diferentes países de todo el mundo lo han ido incorporando como modelo de priorización en lista de espera¹³. Este modelo ha demostrado una excelente capacidad predictiva de la mortalidad a los 3 meses en lista de espera, superior al sistema CPT¹⁴ (AUC MELD 0,83 frente a AUC CPT 0,76; $p < 0,001$).

Ventajas y limitaciones de la priorización basada en el baremo MELD

El sistema MELD posee una serie de ventajas frente al sistema Child-Pugh^{15,16}. Está basado en un conjunto de variables seleccionadas mediante un método estadístico, que son objetivas, y tienen un peso diferente según su influencia real en el pronóstico de la hepatopatía. Proporciona una graduación continua de la gravedad y es fácilmente reproducible. Pero no está exento de limitaciones. Aunque se trate de variables objetivas es bien conocido que en la práctica diaria tanto la bilirrubina como la creatinina pueden verse influenciadas por determinados tratamientos o situaciones clínicas (sepsis o hemólisis). Además, diversos estudios han demostrado que la variabilidad entre laboratorios puede dar lugar a diferentes cifras de MELD para una misma mue-

Tabla 1 Listado de procesos/enfermedades no contemplados por el sistema MELD (excepciones al MELD)

Carcinoma hepatocelular
Ascitis refractaria
Encefalopatía recurrente
Prurito intratable
Colangitis recurrente
Hemorragia digestiva por hipertensión portal
Síndrome hepatopulmonar
Hipertensión portopulmonar
Amiloidosis familiar
Poliquistosis hepática
Hiperoxaliuria primaria

tra, dependiendo de la técnica empleada. De igual forma ocurre con el cálculo del INR. Estos cambios en la puntuación MELD influenciados por la variabilidad de resultados de laboratorio podrían modificar de forma significativa la posición en lista de espera. Pero la principal de sus limitaciones es, sin duda, su escasa utilidad en pacientes cirróticos con funciones hepática y renal conservadas, pero con hepatocarcinoma u otros procesos no contemplados por el sistema MELD (tabla 1).

Excepciones al modelo MELD

Hay todo un conjunto de situaciones clínicas asociadas a la cirrosis hepática o enfermedades hepáticas de variada naturaleza que condicionan la expectativa de vida o su calidad, y constituyen indicaciones de trasplante, sin que la puntuación MELD refleje adecuadamente su gravedad. Son las llamadas excepciones o entidades mal representadas por el MELD. En estos pacientes, la asignación de prioridad en lista debe estimarse sobre la base de la probabilidad de progresión de la enfermedad, hasta tal grado que impida el trasplante o lo haga demasiado arriesgado para la vida del paciente. En estos casos es necesario asignar una ponderación del valor calculado de MELD que permita su correcta priorización en lista de espera.

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el paradigma de las excepciones, en las que la insuficiencia hepatocelular no es en sí misma el problema fundamental que acorta la supervivencia del paciente, sino la progresión de la enfermedad tumoral hasta un punto en que la curación no es posible. Actualmente, los criterios de Milán son la referencia para la inclusión en lista de estos pacientes. Pero en muchas ocasiones la función hepática está conservada mientras el riesgo de exclusión en lista por progresión tumoral es elevado, haciendo preciso asignar una ponderación que permita priorizar adecuadamente al paciente. Desde 2002 se ha venido asignando una puntuación estimada a los pacientes con CHC en estadios I y II, que ha variado entre diferentes grupos de trasplante. En años recientes, esta puntuación se ha reducido y limitado a los casos en estadio II, tras comprobar que se estaba favoreciendo desmedidamente el acceso al trasplante de este grupo de pacientes^{17,18}.

Es muy difícil estimar la puntuación MELD adecuada para cada una de las excepciones al MELD si se quiere aproximar su riesgo de exclusión de la lista de espera al de la mortalidad pretrasplante de los pacientes con insuficiencia hepatocelular. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio en el que se analizan los resultados de 88.981 pacientes en lista de espera de TH, reportados en la UNOS entre 2002 y 2010¹⁹, en función de la puntuación MELD y su condición de constituir o no excepciones a dicho sistema. En este estudio se describe una mayor probabilidad de acceso al trasplante para los pacientes con excepciones al MELD, fundamentalmente el CHC (72,4% para el CHC, 70,8% para otras excepciones y 44,6% para pacientes incluidos en lista por insuficiencia hepatocelular). Esta mayor probabilidad de acceso al trasplante se traduce en desequilibrios en el riesgo de mortalidad en lista de espera (el 10,2% CHC, el 11,3% otras excepciones, frente al 21,6% de pacientes que se incluían en lista sin carácter excepcional).

Está bien establecido que la aparición de ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia digestiva alta varicosa, encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal tiene un impacto decisivo en el pronóstico del paciente con cirrosis hepática, aunque ninguna de estas complicaciones quede expresamente recogida en la fórmula del baremo MELD²⁰. No hay un consenso sobre la puntuación adicional que debe concederse a los pacientes que las desarrollan, ni la medida en que la acumulación de meses en lista de espera debe influir. En el caso concreto del síndrome hepatorenal (SHR) tipo I, debido a la alta mortalidad asociada a muy corto plazo²¹, se recomienda su priorización utilizando las cifras de creatinina previas a la instauración del tratamiento con terlipresina y albúmina.

Recientes modificaciones del baremo MELD. MELD sodio

Las limitaciones mencionadas del baremo MELD han motivado la búsqueda de fórmulas que mejoren su capacidad predictiva. En el paciente con cirrosis hepática es muy frecuente, durante el transcurso de su enfermedad, el desarrollo de ascitis e hiponatremia dilucional. Es bien conocido que la presencia de hiponatremia se asocia al desarrollo de disfunción neurológica, ascitis refractaria, mayor riesgo de desarrollo de SHR y a una mayor mortalidad. Recientemente se ha sugerido que la adición de las cifras de sodio sérico podría mejorar la capacidad predictiva del MELD en relación con la mortalidad en lista de trasplante a los 3 y 6 meses. Si se utilizan unos valores de sodio < 126 mEq/ml como variable dicotómica, se incrementa la exactitud en la predicción de mortalidad a los 3 meses un 3,4% y a los 6 meses un 5%^{22,23}. En un análisis de los datos de la OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) para medir el efecto de la puntuación MELD, los valores séricos de sodio y la relación entre ambos en la predicción de mortalidad en lista de espera²⁴, se describe que los valores bajos de sodio se asociaron a mayor mortalidad independientemente del valor MELD (1,05 por unidad de reducción de la concentración sérica de sodio para valores entre 125-140 mmol/l; $p < 0,001$). Aproximadamente un 7% de las muertes en lista se podría haber evitado usando el modelo

MELD-Na en lugar del MELD. Aunque la puntuación obtenida de la fórmula MELD-Na se ha empezado a aplicar en algunas unidades de trasplante, sobre todo en pacientes con ascitis o hidrotórax refractarios, hay muchas discrepancias e incertidumbres sobre su uso, derivadas de la variación de los valores de sodio entre laboratorios, y las modificaciones de ésta tras la instauración del tratamiento con fármacos vaptanes o acuaréticos (inhibidores selectivos del receptor V2).

Recientemente se ha revisado el modelo MELD, optimizando los coeficientes y límites de las variables implicadas, que ha logrado una modesta pero significativa mejora en su capacidad predictiva, que puede afectar hasta el 12% de los pacientes. En esta nueva reformulación el sodio sérico sigue aportando beneficio en la predicción de la mortalidad pretrasplante²⁵.

Asignación de donantes en lista de espera (matching donante-receptor)

En la actualidad, no hay evidencia científica para recomendar la asignación de un determinado donante a un receptor concreto en función de los datos clínicos del paciente en lista de espera y de las características del donante. A pesar de la elevada tasa de donación de nuestro país, debe reconocerse la escasez de donantes, la necesidad de ampliar los criterios para su utilización y la dificultad de la decisión de asignar estos donantes de riesgo a determinados pacientes. Merion describió que el riesgo derivado de la cirugía de trasplante podría acortar la expectativa de vida del receptor en lista de espera cuando éste recibía el injerto con puntuaciones MELD bajas. Sólo a partir de 15 puntos se demostraba que el trasplante reducía las probabilidades de muerte en relación con las que tenía permaneciendo en lista de espera y expuesto a las complicaciones de su enfermedad⁶. Feng ha propuesto un índice de riesgo para los donantes (DRI) poco aplicable en España, pero que ha permitido constatar la importancia de las características del injerto en los resultados del trasplante²⁶. Durante años se han aplicado sin base documental los conceptos de que los donantes con criterios extendidos no deben asignarse a receptores graves para evitar los previsibles malos resultados de la acumulación de riesgos y que este tipo de injertos debe reservarse para pacientes en buena situación clínica, con mayor capacidad para superar un postoperatorio complicado. Sin embargo, de los estudios de este grupo se ha podido inferir que implantar donantes de alto riesgo en pacientes con baja puntuación MELD aumenta de modo notable su probabilidad de muerte sobre la que tenía en lista de espera, y que los pacientes graves, con puntuaciones MELD elevadas, siempre se benefician del injerto recibido, cualquiera que sea su DRI²⁷. Pero también es cierto que esta tendencia creciente a trasplantar de modo prioritario a pacientes con grados avanzados de insuficiencia hepatocelular ha determinado que el curso postoperatorio de muchos de estos enfermos sea complicado y prolongado, incrementando el coste y la morbilidad de la hospitalización²⁸.

En la búsqueda de modelos predictivos de la supervivencia postrasplante, que tengan en cuenta variables del donante, se ha evaluado la utilidad del llamado D-MELD, pro-

ducto aritmético de la edad del donante y la puntuación MELD pre-TH²⁹. Se utilizaron los datos recogidos por la OPNT de 17.942 pacientes, las puntuaciones oscilaron entre 40 y 3.400 (mediana = 704) y se observó, como era previsible, una disminución en la supervivencia asociada al aumento de los valores de D-MELD. Una puntuación ≥ 1.600 se asoció con una mayor mortalidad a los 4 años entre subgrupos con MELD ≥ 30 (el 63,8 frente al 71,3%), edad del donante mayor de 60 años (el 56,7 frente al 68,3%) y el trasplante de pacientes con hepatitis C (el 54,4 frente al 72,9%). Pero la fórmula D-MELD no deja de ser un artificio matemático sin base metodológica que, por otra parte, podría derivar los donantes de alto riesgo para pacientes con puntuaciones MELD bajas con el ya referido incremento de mortalidad sobre el asociado a su historia natural.

Rana ha publicado un modelo predictivo de la supervivencia a los 3 meses del trasplante (SOFT) que combina 19 variables del donante y receptor, con un estadístico-c de 0,70. Aunque proporciona un espectro continuo de riesgo, no resulta de utilidad para la toma de decisiones en la elección del receptor más adecuado³⁰.

El modelo MELD es inexacto como predictor de la supervivencia en el TH. Aunque su estadístico-c es de 0,83 en la predicción de la mortalidad a los 3 meses en lista de espera, este valor predictivo es de sólo 0,56 en la estimación de supervivencia a los 3 meses del trasplante^{31,32}.

Sucesivos análisis han puesto de manifiesto que 2 pacientes con una misma puntuación MELD pueden tener diferente supervivencia y, por lo tanto, obtener del trasplante un beneficio distinto. Esta limitación del baremo MELD en la predicción de la supervivencia postrasplante puede explicarse por la importancia en este resultado de factores que dependen del donante y de la intervención quirúrgica. En los análisis de resultados no basta, por tanto, considerar sólo la mortalidad en lista de espera, debe establecerse la ganancia de vida que cada injerto ofrece a cada paciente, como suma de su expectativa de vida pre y postrasplante (modelo “beneficio en supervivencia”). En un estudio de casi 13.000 pacientes registrados en lista de espera por la UNOS, para un mismo rango de MELD, se definió *beneficio de supervivencia* como la probabilidad de mortalidad a 1 año después del TH, comparado con el riesgo de mantenerse en lista de espera. El beneficio de supervivencia varió de forma muy sustancial según este rango de MELD. De acuerdo con este análisis, sólo los pacientes con puntuación > 18 presentaron un claro beneficio de supervivencia, que se incrementaba conforme aumentó el valor de MELD. De nuevo, en este estudio se constata la limitación del baremo MELD en la predicción de los resultados del trasplante (la correlación del cálculo del beneficio en supervivencia y la puntuación MELD es de 0,67)^{33,34}.

Asignación de donantes en receptores con cirrosis por virus C

En la última década se han acumulado evidencias, no exentas de controversia y cuestionamiento metodológicos, que harían desaconsejar la utilización de donantes añosos en pacientes con cirrosis viral C. Las curvas de supervivencia derivadas de algunos registros y publicaciones describen re-

sultados netamente peores para los receptores de injertos de edad avanzada. Si bien se ha situado como edad límite los 70 años, no hay datos que permitan definir con precisión el umbral por encima del cual la supervivencia del injerto se sitúe en límites inaceptables^{1,35}.

Otra de las áreas de controversia implica al uso de donantes con esteatosis en este mismo grupo de pacientes. Hay datos que sugieren una mayor progresión de la fibrosis en pacientes transplantados por cirrosis VHC que reciben injertos esteatósicos. Se argumenta, sobre bases fisiopatológicas aún no bien establecidas, que la reinfección viral del injerto condicionaría una evolución de la fibrosis más acelerada en este contexto³⁶. No obstante, no hay datos definitivos que permitan desestimar para estos pacientes injertos con esteatosis, en grados inferiores a los que actualmente son aceptados para cualquier implante. Las complejas interacciones entre la edad avanzada de los donantes, la frecuente diabetes pretrasplante, la resistencia a la insulina o el síndrome metabólico, el grado de esteatosis del injerto, ya sea basal o asociado al desarrollo de síndrome metabólico postrasplante, y la progresión de la fibrosis o la respuesta a la terapia antiviral, constituyen una intrincada red de interrogantes que convierten la asignación de los donantes en este grupo de pacientes en decisiones clínicas de muy difícil resolución³⁷.

Modelos de redes neuronales artificiales

Los planes de gestión de la lista de espera, en la mayoría de los centros, adjudican el donante al paciente más grave, según su puntuación MELD. En la última década se ha avanzado notablemente en la obtención de pruebas que han permitido una distribución de órganos más racional³⁸. Los modelos predictivos previamente referidos han sido útiles para estimar el riesgo de mortalidad en lista de espera, o para calcular el riesgo derivado de la utilización de donantes con criterios expandidos³⁹, pero no hay un modelo global que facilite la elección del donante que va a funcionar con mayor éxito entre los pacientes que esperan en lista. Los análisis derivados del estudio del emparejamiento donante-receptor son, hasta la fecha, básicamente descriptivos y no permiten instrumentalizar los resultados⁴⁰. Se ha sugerido que la utilización de las denominadas *artificial neuronal networks* (ANN) o redes neuronales artificiales (RNA) permitiría vencer esta limitación⁴¹. Se trata de una herramienta de inteligencia artificial que podría ser de utilidad para seleccionar el mejor receptor para cada órgano. Recientemente se han comunicado los primeros resultados de un estudio multicéntrico realizado entre 11 unidades de trasplante de España, que ha analizado mediante esta tecnología de RNA la información recabada de 1.003 parejas de donantes y receptores. Mediante 2 algoritmos, uno de ellos dirigido a seleccionar la pareja donante-receptor con mayor probabilidad de supervivencia para el injerto a los 3 meses del trasplante (capacidad de predicción del 88%), y otro enfocado hacia la identificación de parejas con riesgo de fracaso del injerto (capacidad de predicción del 66%), se ha elaborado un sistema de reglas que propone la asignación de un determinado donante a un receptor en lista de espera, que no siempre es el que tenía la puntuación MELD

más elevada, sino aquel en el que confluye la mayor probabilidad de supervivencia y la menor de fallo del injerto. Las posibilidades de esta potente herramienta matemática están por desarrollar, pero puede abrir una innovadora vía de progreso en el difícil contexto de la distribución de donantes en las listas de espera⁴².

Conclusiones

El baremo MELD ha permitido priorizar la asignación de donantes en lista de espera sobre bases objetivas por su capacidad predictiva de la mortalidad pretrasplante. Se han elaborado diferentes modelos que han intentado mejorar su potencial pronóstico, sobre todo en relación con la evolución postrasplante. La supervivencia de los pacientes trasplantados depende, además de la situación clínica del receptor, de factores dependientes del donante y de la cirugía, cuyas complejas interacciones podrían necesitar de nuevas herramientas de análisis computacional, como las redes neuronales artificiales.

Bibliografía

1. Memoria (11.^a) del Registro Español de Trasplantes, 2010. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Disponible en: www.sethepatico.org
2. Memoria de Actividad de Trasplante Hepático España 2010. Organización Nacional de Trasplantes. Disponible en: www.ont.es
3. Harring TR, O'Mahony CA, Goss JA. Extended donors in liver transplantation. *Clin Liver Dis.* 2011;15:879-900.
4. Hong JC, Yersiz H, Busuttil RW. Where are we today in split liver transplantation? *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16:269-73.
5. Merion RM. Current status and future of liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 2010;30:411-21.
6. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transpl.* 2005;5:307-13.
7. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:82-91.
8. Child CG 3rd, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. En: Child CG 3rd, editor. *The liver and portal hypertension.* Vol. 1. Major problems in clinical surgery. Philadelphia: Saunders; 1964. p. 1-85.
9. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JI, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60:646-9.
10. 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.
11. 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: 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.* 1997;3:628-37.
12. Freeman RB Jr, Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transpl.* 2000;6:543-52.
13. De la Mata M, Cuende N, Huet J, Bernardos A, Ferrón JA, San-toyo 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.
14. 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.
15. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol.* 2005;42 Suppl 1:100-7.
16. Colmenero J, Castro-Narro G, Navasa M. The value of MELD in the allocation of priority for liver transplantation candidates. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33:330-6.
17. 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.
18. 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.
19. Massie AB, Caffo B, Gentry SE, Hall EC, Axelrod DA, Lentine KL, et al. MELD exceptions and rates of waiting list outcomes. *Am J Transpl.* 2011;11:2362-71.
20. Ginés 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.
21. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41:1282-9.
22. 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.
23. Ruf AE, Kremers WK, Chávez 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.
24. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med.* 2008;359:1018-26.
25. Leise MD, Kim WR, Kremers WK, Larson JJ, Benson JT, Therneau TM. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology.* 2011;140:1952-60.
26. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DebRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transpl.* 2006;6:783-90.
27. Volk ML, Lok AS, Pelletier SJ, et al. Impact of the model for end-stage liver disease allocation policy on the use of high-risk organs for liver transplantation. *Gastroenterology.* 2008;135:1568-74.
28. Dutkowski P, Oberkofer CE, Béchir M, Müllhaupt B, Geier A, Raptis DA, et al. The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis. *Liver Transpl.* 2011;17:676-84.
29. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, et al. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant.* 2009;9:318-26.
30. Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samsstein B, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8:2537-46.
31. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW, et al. Predicting outcome after liver transplantation: Utility of the model for end-stage liver disease and a newly

- derived discrimination function. *Transplantation* 2004;77:99-106.
32. Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol*. 2011;54:1297-306.
33. 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 Transpl*. 2008;8:419-25.
34. Schaubel DE, Guidinger MK, Biggins SW, Kalbfleisch JD, Pomfret EA, Sharma P, et al. Survival benefit-based deceased-donor liver allocation. *Am J Transpl*. 2009;9 Part 2:970-81.
35. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayón JM, Martínez F, Carrasco D, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV liver transplant recipients. *Hepatology*. 2002;36:202-10.
36. Briceño J, Ciria R, Pleguezuelo M, De la Mata M, Muntané J, Naranjo A, et al. Impact of donor graft steatosis on overall outcome and viral recurrence after liver transplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Liver Transpl* 2009;15:37-48.
37. Hübscher SG. Steatosis and fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C infection: Complex interactions providing diagnostic and therapeutic challenges. *Liver Transpl*. 2011;17:1374-9.
38. Merion RM, Sharma P, Mathur AK, Schaubel DE. Evidence-based development of liver allocation: A review. *Transpl Int*. 2011;24:965-72.
39. Briceño J, Ciria R, De la Mata M, Rufián S, López-Cillero P. Prediction of graft dysfunction based on extended criteria donors in the model for end-stage liver disease score era. *Transplantation*. 2010;15:530-9.
40. Angelico M, Cillo U, Fagioli S, Gasbarrini A, Gavrila C, Marinelli T, et al. Liver Match, a prospective observational cohort study on liver transplantation in Italy: study design and current practice of donor-recipient matching. *Dig Liver Dis*. 2011;43:155-64.
41. Cucchetti A, Vivarelli M, Heaton ND, Philips S, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Artificial neuronal network is superior to MELD in predicting mortality of patients with end-stage liver disease. *Gut*. 2007;56:253-8.
42. Briceño J, Cruz M, Prieto M, Navasa M, Ortiz J, Ortí R, et al. Donor-recipient matching in liver transplantation based on a rule system built on a multiobjective artificial neural network. *Am J Transpl*. 2011;11:423.