

## **MELD Y TRASPLANTE HEPÁTICO**

Dr Xavier Xiol

Jefe de Sección del Servicio de Aparato Digestivo

Hospital Universitario de Bellvitge

### **Resumen**

El MELD es un índice pronóstico utilizado para valorar la gravedad de la cirrosis hepática, que fue obtenido en un análisis multivariante y validado en más de 2.000 pacientes. A través de una fórmula que contiene tres variables objetivas, bilirrubina, INR y creatinina se obtiene una puntuación entre 5 y 40 puntos que se correlaciona muy bien con la mortalidad a tres meses. Desde el año 2002 se utiliza para priorizar los pacientes en lista de espera de trasplante hepático ya que su determinación no viene influida por valoraciones subjetivas y las variables que contiene son asequibles y reproducibles.

### **1.- Índices pronósticos en la cirrosis hepática**

Conocer la historia natural y el pronóstico de una enfermedad son herramientas básicas para aplicar un tratamiento adecuado, especialmente si este es agresivo o comporta efectos secundarios importantes. El único tratamiento curativo para la mayoría de las enfermedades hepáticas avanzadas es el trasplante hepático, que es una terapéutica no exenta de una importante morbi-mortalidad. En general se indica un trasplante hepático cuando el paciente presenta una cirrosis hepática y la supervivencia que se va obtener con el trasplante hepático es superior a la esperada por su enfermedad de base. La supervivencia después de un trasplante hepático es fácil de conocer por el registro de los grupos que realizan trasplante: en Cataluña sabemos por el registro de la OCATT que, actualmente, la supervivencia tras un trasplante hepático es aproximadamente del 85% al año y del 75% a los 5 años. Para calcular la supervivencia esperada de la enfermedad se utilizan los llamados índices pronósticos que generalmente se obtienen aplicando fórmulas en las que entran diversas variables. Aunque en la cirrosis hepática se han descrito muchos índices pronósticos, los más ampliamente utilizados son el Child-Pugh y el MELD.

#### **1.1 Child Pugh**

El índice de Child Pugh se diseñó en la década de los 70 para predecir la mortalidad del shunt portocava urgente como tratamiento de la hemorragia digestiva por varices esofágicas. Hasta ahora ha sido el índice pronóstico más utilizado y consta de 5 variables de las que 3 reflejan la función hepática (albúmina, bilirrubina y tiempo de protrombina) y 2 se refieren a complicaciones de la enfermedad (ascitis y encefalopatía). Cada variable se puntúa entre 1 y 3 puntos según el grado de afectación (tabla 1), por lo que la puntuación mínima es de 5 puntos y la máxima de 15. Clásicamente se establecen tres grandes grupos: Child-Pugh. A si la puntuación es 5 o 6, lo que indica buena función hepática; los pacientes con este grado de afectación hepática tienen buena supervivencia a medio plazo (aproximadamente 80% a los 5 años) y no precisan ser tratados con un trasplante hepático. Cuando la puntuación es de 7-9 puntos se considera Child-Pugh B, lo que significa función hepática intermedia. Estos pacientes tienen indicación de trasplante si han presentado alguna descompensación (ascitis o encefalopatía hepática). Los pacientes con 10-15 puntos se consideran Child-Pugh C, lo que significa mala función hepática, supervivencia muy comprometida a corto plazo e indicación de trasplante hepático. El índice de Child Pugh es muy fácil de determinar, puede calcularse a la cabecera del paciente sin necesidad de calculadora y obtiene una buena predicción de la

mortalidad a corto-medio plazo. Sus principales inconvenientes son que no se ha obtenido en análisis multivariante; la valoración del grado de ascitis y encefalopatía es subjetiva; no discrimina cuando la enfermedad esta muy avanzada ya que tiene límites fijos para cada variable, por ejemplo si el paciente tiene una bilirrubina de 3,5mgr/dl se aplican 3 puntos, pero si es la bilirrubina es de 20 mgr/dl también se aplican 3 puntos; y no tiene en cuenta parámetros de función renal que tienen valor pronóstico en la cirrosis hepática. A pesar de sus inconvenientes se sigue utilizando para valorar la indicación de trasplante hepático, que se considera indicado en los pacientes Child B y C.

## 1.2. MELD

El modelo MELD (Model for End-stage Liver Disease) se publicó por primera vez en el año 2000 y tiene un origen similar al índice de Child-Pugh, debido a que se obtuvo en un análisis de la mortalidad a los tres meses de la colocación una derivación porto sistémica intrahepático transyugular (TIPS), que es el tratamiento actual la hemorragia digestiva por varices que no responde a la teréputica habitual y también de algunos casos de ascitis refractaria. Aunque inicialmente incluía 4 variables, ya que en el primer estudio incluía la etiología de la cirrosis (los pacientes con enfermedad colostática y de origen alcohólico tienen mejor pronóstico que los de otras etiologías), esta variable se consideró que no era objetiva y se suprimió, sin que ello alterase su capacidad pronóstica. Consta de tres variables que son objetivas, reproducibles y muy aseguibles: bilirrubina, INR y creatinina. Ha sido validado prospectivamente en 4 cohortes que incluían más de 2.000 pacientes afectos de cirrosis hepática de Europa y USA, tanto hospitalizados como ambulatorios. Su mejor virtud es que es muy útil para determinar la mortalidad a 3 meses con una C estadística de 0,80 (o sea que acierta en el 80% de los casos). El cálculo del MELD es complicado ya que incluye logaritmos neperianos, por lo que se necesita calculadora o conectarse a la WEB para calcularlo (tabla 2). Las principales ventajas del MELD sobre el Child-Pugh es que se ha obtenido de un análisis multivariante por lo que el peso de cada variable es distinto según su peso predictivo real (en el Child-Pugh todas la variables tiene el mismo valor), las variables son objetivas, evitándose valoraciones subjetivas de la ascitis o del grado de encefalopatía, y además valora de forma continua las variables sin un techo máximo como Child-Pugh. En la valoración de mortalidad a corto plazo (3 meses) es mejor que el Child-Pugh, ya que en la mayoría de estudios en los que se comparan ambos índices, se obtiene una mejor C estadística para el MELD que para el Child-Pugh, aunque en alguno de ellos la diferencia no alcanza significación estadística. Ello confirma que, a pesar de todos sus inconvenientes, el Child Pugh también aporta una buena capacidad pronóstica.

Además de predecir la mortalidad a tres meses en la cirrosis hepática, el MELD también es un buen índice pronóstico cuando se aplica a pacientes con otras enfermedades hepáticas graves tales como hepatitis alcohólica aguda o insuficiencia hepática aguda. En las enfermedades colostáticas, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante, que son una indicación frecuente de trasplante hepático en los países anglosajones, el MELD, al contrario del Child-Pugh, es muy útil para valorar su pronóstico, y no es necesario aplicar los modelos específicos que se desarrollaron para cada enfermedad.

Cuando se introdujo para priorización en el trasplante hepático y para evitar números negativos, cualquier determinación de laboratorio menor de 1,0 se convierte en 1,0. Asimismo para evitar que los pacientes con nefropatía orgánica tengan ventaja, el máximo nivel máximo de creatinina es 4.0 mgr/dl, y también es el valor que se da a los pacientes que reciben diálisis. El valor más alto se limitó a 40, por lo que el MELD varía entre 6 y 40 puntos. Por todo ello el mejor método

para calcularlo es conectarse a la web y entrar los datos en las casillas correspondientes (ver tabla 2).

## **2 Utilidad del MELD en el trasplante hepático**

Ya se ha comentado que actualmente se indica un trasplante hepático en los pacientes con cirrosis cuando el Child-Pugh es B o C. No está tan claramente establecido a partir de que cifra de MELD se debe indicar el trasplante. Un estudio sugiere que en pacientes con una cifra de MELD inferior 15 la supervivencia esperada es mejor sin trasplante que con él y por tanto en los pacientes con MELD inferior a 15 no debería indicarse trasplante hepático, pero son necesarios más estudios para confirmar este dato. El mismo estudio demuestra que en los pacientes con MELD de 18 la supervivencia es claramente más alta con trasplante hepático que sin él.

Tampoco se conoce muy bien cuando un paciente está demasiado grave para considerar que ya no es tributario a trasplante hepático. Actualmente se hace mediante valoración clínica y no hay una cifra de MELD que indique que el paciente no soportará el trasplante. De hecho la mortalidad a corto plazo postrasplante no viene condicionada por el grado de disfunción hepática pretrasplante, sino que influyen otros factores tales como características del donante, experiencia del equipo que realiza el trasplante y complicaciones postoperatorias aleatorias que no se pueden predecir. Por tanto la puntuación MELD no es un factor predictivo de la evolución postrasplante debido a la relativamente poca correlación entre severidad de la enfermedad pretrasplante y resultados postrasplante.

La mejor utilidad del MELD en el trasplante hepático es como índice para priorizar a los pacientes de la lista de espera y obtener una justa distribución de los órganos obtenidos. El MELD selecciona de forma objetiva a los pacientes cirróticos con riesgo alto de fallecer a los 3 meses y por tanto permite saber de entre los pacientes en lista de espera, quienes realmente necesitan ante un trasplante. En la gran mayoría de países occidentales durante década de los 90 la distribución de órganos se basaba en la antigüedad en la lista de espera, de modo que cuando se obtenía un hígado para trasplante este se adjudicaba al paciente que llevaba más tiempo en lista de espera. En Estados Unidos en el año 2002 se substituyó este sistema de distribución de órganos basado en el tiempo en lista de espera y en la clasificación UNOS (estimación de la gravedad según el paciente estuviera, en casa, hospitalizado o en UCI) por uno basado únicamente en la cifra de MELD, de modo que los pacientes en lista de espera se ordenan por su puntuación MELD y cuando llega un órgano éste se asigna al paciente con el MELD más alto del grupo sanguíneo correspondiente. El cambio comportó una disminución de la inclusión de pacientes en lista de espera, probablemente porque el tiempo en lista de espera dejó de tener importancia, y una reducción del 15% de la mortalidad en lista de espera, sin que variaran los resultados del trasplante. Actualmente el sistema MELD se utiliza para priorizar pacientes en las listas de espera de la mayoría de países occidentales. En España la priorización por el sistema MELD se introdujo en Andalucía hace unos años y en Cataluña hace 2 años.

## **Inconvenientes del MELD**

Aunque se considera que la determinación de creatinina, bilirrubina e INR es objetiva, se ha demostrado que pueden existir variaciones considerables dependiendo del laboratorio en las que se realiza el análisis. La determinación de creatinina puede estar influida por la edad, el sexo, el índice masa corporal y también puede alterarse por la cifra de bilirrubina. El INR es una forma normalizada de expresar el tiempo de protrombina en los pacientes que reciben warfarina de modo que su resultado no viene influido por el reactivo utilizado. Sin embargo en los pacientes

cirróticos no es la mejor técnica para determinar la alteración coagulación y se han demostrado variaciones substanciales entre laboratorios de Estados Unidos dependiendo del reactivo y del aparato usados. De hecho en Cataluña se ha realizado un estudio comparando el MELD determinado en los distintos laboratorios de los hospitales con programa de trasplante hepático. A 70 pacientes en lista de espera de los tres hospitales con trasplante hepático se les extrajo sangre y se remitió una alícuota a los tres laboratorios de dichos hospitales, obteniéndose para cada paciente tres valores de MELD. Existieron diferencias significativas en la cifra de MELD obtenida por los tres laboratorios, siendo las variaciones más marcadas las del INR. La media de MELD fue de 14,3 en el primer laboratorio, 15,1 en el segundo y 15,9 en el tercero, y su rango osciló entre 6-29, 6-31, y 6-40, respectivamente. Ello significa que los pacientes del tercer hospital obtenían un MELD 1,6 puntos mayor que los del primero, y en un caso extremo, se obtuvo una diferencia de 11 puntos. Por tanto la forma de determinar la creatinina, la bilirubina y especialmente el INR, influye en el valor de MELD. Para conseguir una justa distribución de órganos basada en el sistema MELD, deberían implementarse los mismos métodos de laboratorio en los hospitales que comparten órganos

Otro de los defectos del MELD es que no tiene en cuenta las complicaciones de la hipertensión portal, tales como ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, y encefalopatía. Desde hace años se conocen que los pacientes que presentan estas complicaciones tienen mayor mortalidad que las que no las presentan. En todos los estudios de mortalidad que incluyen el MELD, las tres complicaciones, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, y encefalopatía, tienen valor predictivo en el análisis univariante, pero la pierden en el multivariante. Una forma indirecta de incluir parte de estas complicaciones en el MELD, es añadir el sodio sérico a la fórmula. Existen estudios publicados que demuestran que la adición del sodio sérico al MELD (MELD-Na) puede mejorar su capacidad pronóstica. Sin embargo, es necesario conocer los resultados de los trabajos que se están llevando a cabo para saber si realmente el MELD-Na es mejor que el MELD. También se ha sugerido que la variación del MELD tendría mejor valor pronóstico que una cifra fija, de modo que los pacientes en los que empeora, el pronóstico sería peor que en aquellos que está estable o mejora.

#### **4.- MELD y Hepatocarcinoma**

Cuando el trasplante hepático se lleva a cabo por una enfermedad distinta de la cirrosis hepática descompensada o de una enfermedad colostática, el MELD no es un buen índice para valorar la gravedad y por tanto no es útil en la priorización. El hepatocarcinoma y la polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) son las dos causas de trasplante más frecuente en las que el MELD no es un buen índice. Aproximadamente una tercera parte de los trasplantes hepáticos realizados en nuestro medio son debidos hepatocarcinoma sobre cirrosis hepática. En este caso la indicación viene dada por el hepatocarcinoma y no por la gravedad de la cirrosis, por lo que habitualmente estos pacientes tienen un MELD muy bajo y no se trasplantarían nunca si se aplica el sistema MELD sin correcciones. Para obviar este problema, a los pacientes con hepatocarcinoma se les aplican puntos extras para MELD. Estos puntos son arbitrarios y de hecho en USA y Andalucía se han tenido que corregir a la baja los puntos extras donados ya que al principio de la aplicación del sistema MELD, los pacientes con hepatocarcinoma tenían una mayor probabilidad de acceder al trasplante que los pacientes cirróticos. Aún no está bien establecido si todos los pacientes con hepatocarcinoma deben recibir puntos extra y cuantos deben ser.

En la PAF la función hepática es totalmente normal, aunque el hígado es el responsable de la enfermedad ya que es donde se sintetiza la proteína anómala que se deposita en los nervios.

Dado que la función hepática es normal, el hígado de estos pacientes se usa como donante y se implanta en un paciente cirrótico, generalmente de edad avanzada, en el que es improbable que se desarrolle la polineuropatía (trasplante dominó). En este caso al paciente con PAF se le otorgan los puntos de MELD del receptor de su hígado.

**Tabla 1.** Índice de Child-Pugh

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Albúmina (gr/l)	>35	28-35	<28
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
( $\mu\text{mol/l}$ )	< 34	34-50	>50
T Protrombina	< 1,7	1,7-2,3	>2,3
Ascitis	No	Tratable	Refractaria
Encefalopatía	No	I/II	III/IV

**Tabla 2:** Fórmula de cálculo del MELD y WEB de la Clínica Mayo donde puede calcularse  $3,8 (\log_e \text{bilirrubina mgr/dl}) + 11,2 \log_e \text{INR}) + 9,6 \log_e \text{creatinina mgr/dl}) + 6,4$

The screenshot shows a web browser window displaying the Mayo Clinic website. The page title is "The MELD Model, UNOS Modification". The browser's address bar shows the URL: <http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html>. The website header includes the Mayo Clinic logo and navigation links: Medical Services, Health Information, Appointments, Education & Research, Jobs, and About. A search bar is also present.

The main content area is titled "The MELD Model, UNOS Modification". It includes an "Overview" section with links to "The MELD Model", "The MELD-Na Model", "The MELD Model, UNOS Modification", "MELD Score and 90-Day Mortality Rate for Alcoholic Hepatitis", and "Post-operative Mortality Risk in Patients with Cirrhosis".

The calculator interface asks for the following information:

- What is the INR? (input field)
- What is the bilirubin? (input field) (mg/dl)
- What is the creatinine? (input field) (mg/dl)
- Has the patient had dialysis at least twice in the past week? (radio buttons for No and Yes)

There is a "Compute" button and a "Reset" button. Below the calculator, there is a "MELD score:" label followed by an input field. A link "Go to Original Meld Model" is also present.

At the bottom of the page, there is a footer with navigation links: Home, About Mayo, Medical Services, Patient's Guide, College of Medicine, Jobs, Contact, and E-mail this Page. Below the footer, there is a "TERMS OF USE AND INFORMATION APPLICABLE TO THIS SITE" section with the following text: "Use of This Site Signifies Your Agreement To the Terms of Use. Copyright ©2001-2007 Mayo Foundation for Medical Education and Research. All Rights Reserved."