



ARTÍCULO ESPECIAL

IV Reunión de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático 2012. Excepciones al *Model for End-stage Liver Disease* en la priorización para trasplante hepático

IV Consensus Meeting of the Spanish Society of Liver Transplantation 2012. Exceptions to Model for End-stage Liver Disease in prioritizing liver transplantation

Laura Lladó^{a,2} y Javier Bustamante^{b,2}, en nombre del grupo de trabajo de la Sociedad Española de Trasplante Hepático^{◇*}

^a Servicio de Cirugía, Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Cruces, Bilbao, España

Recibido el 3 de junio de 2013; aceptado el 30 de junio de 2013

Disponible en Internet el 2 de diciembre de 2013

Introducción

La puntuación MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) permite estratificar a los pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática crónica de manera objetiva y continua de acuerdo con su riesgo de muerte a corto plazo^{1,2}. Debido a su capacidad predictiva, confirmada en multitud de estudios retrospectivos y prospectivos, este sistema ha sido recomendado por distintas organizaciones de trasplante, entre ellas la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH)^{3,4} como herramienta para seleccionar y priorizar los pacientes en lista de espera en función de su gravedad. La

amplia experiencia adquirida desde 2002 con políticas de priorización basadas en el MELD demuestra que este sistema ha logrado limitar la inclusión inadecuada de pacientes en lista y disminuir la mortalidad y el tiempo de espera sin una excesiva repercusión en los resultados a pesar de la mayor gravedad de los pacientes trasplantados⁵.

Sin embargo, existen multitud de situaciones clínicas que no son correctamente categorizadas por el MELD, bien porque las variables incluidas en la fórmula no estiman adecuadamente la mortalidad en estos casos o porque se trata de enfermedades cuyo riesgo es la progresión más allá de los límites aceptados para el trasplante¹. Estas situaciones son las llamadas excepciones al MELD (tabla 1), y suponen aproximadamente un tercio de las indicaciones de trasplante (en la mayoría de estas excepciones se refieren a pacientes con hepatocarcinoma [HCC]). En estos casos, la utilización de una fórmula diseñada para pacientes con cirrosis provoca evidentes desequilibrios en las posibilidades de acceso al trasplante. Para solucionar esta limitación se han buscado

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iherrero@unav.es

◇ Los participantes en el grupo de trabajo se enumeran en el apéndice 1.

² L. Lladó y J. Bustamante han contribuido por igual al manuscrito.

Tabla 1 Listado de patologías/situaciones consideradas excepciones al MELD

1. Excepciones MELD por patología tumoral	
	Hepatocarcinoma
	Colangiocarcinoma hiliar
	Tumores neuroendocrinos y otros tumores hepáticos infrecuentes
2. Excepciones MELD por complicaciones de la hipertensión portal	
	Ascitis refractaria o hidrotórax con MELD bajo
	Encefalopatía con MELD bajo
	Síndrome hepatorenal
	Hemorragia gastrointestinal recurrente por HTP con MELD bajo
	Síndrome hepatopulmonar
	Hipertensión portopulmonar
3. Otras excepciones MELD	
	Síndrome de Budd Chiari
	Hiperoxaluria primaria
	Colangitis bacteriana recurrente por alteración estructural de la vía biliar
	Polineuropatía amiloidótica familiar
	Retrasplante por complicaciones técnicas y quirúrgicas
	Prurito intratable
	Poliquistosis hepática
4. Indicaciones no contempladas en el presente documento	
	Síndrome small for size postrasplante
	Fibrosis quística
	Telangiectasia hemorrágica hereditaria
	Trasplante en VIH

alternativas, como condicionar el grado de prioridad a la opinión de un comité de expertos, modificar la fórmula para mejorar su capacidad pronóstica (MELD-Na) o añadir puntos al MELD original para intentar compensar esta desventaja en el acceso al trasplante^{6,7}. Un ejemplo típico de esta estrategia es el HCC⁸, pero existen otras muchas situaciones en las que la progresión de la enfermedad puede llegar a contraindicar el trasplante con independencia del grado de disfunción hepática. En general, en estos casos se intenta equilibrar la posibilidad de acceso al trasplante mediante la asignación de puntuación suplementaria, aunque esta compensación es arbitraria, ya que no siempre se dispone de datos estadísticos o clínicamente relevantes que apoyen decisiones basadas en evidencias^{6,7}. La consecuencia de ello es que se distorsiona el acceso igualitario al trasplante, como demuestran la experiencia americana con el HCC (que por sobrepriorización ha requerido varios ajustes de la puntuación adjudicada)⁹ y también con las otras indicaciones: datos recientes indican que las excepciones al MELD han aumentado significativamente en los últimos años y que estos pacientes pueden estar favorecidos en su acceso al trasplante a expensas de los pacientes con insuficiencia hepática, cuya priorización depende exclusivamente del deterioro objetivo de su situación clínica¹⁰.

La situación en España tiene además la peculiaridad de que, salvo en Andalucía¹¹ y Cataluña¹² (que utilizan pautas unificadas autonómicas de priorización), las distintas Unidades de Trasplante no utilizan los mismos criterios para la asignación de prioridad. Aunque no hay datos, esto

hace suponer que existen importantes variaciones inter e intrarregionales en la aplicación de las excepciones. Además, esta heterogeneidad impide la comparación de los resultados de las diferentes estrategias o la valoración de su impacto sobre las otras indicaciones.

Con estos antecedentes y limitaciones, la SETH celebró una reunión en Madrid en octubre de 2012 con los siguientes objetivos:

- Intentar establecer unos criterios mínimos comunes de excepciones al MELD.
- Evitar la actual variabilidad en la asignación de prioridad.
- Limitar las situaciones en las que la priorización depende de la opinión de un comité de expertos.

Modelo general de priorización

El grupo de trabajo reconoce que, a pesar de sus limitaciones, el sistema MELD es un modelo de referencia aceptable debido a su facilidad de cálculo, objetividad, amplia experiencia clínica y validación en múltiples estudios. Por tanto, los pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática crónica se deberían priorizar utilizando el MELD calculado exclusivamente con los componentes de la fórmula. En las excepciones se propone la asignación directa de una puntuación MELD equivalente a una mortalidad del 10% a 3 meses en la lista respectiva (suele oscilar entre 15 y 19), siempre y cuando sea superior al MELD calculado del paciente. Posteriormente, en función del tiempo transcurrido desde la inclusión en lista, se adjudicarán puntos adicionales. Sin embargo, en la reunión de consenso no se llegaron a definir los puntos a adjudicar ni unos intervalos de actualización concretos, aunque las experiencias catalana y andaluza sugieren que un punto cada 3 meses puede ser, al menos inicialmente, una estrategia razonable.

Condiciones que se consideran excepciones al *Model for End-stage Liver Disease*

Se describen en la [tabla 1](#). No se ha contemplado la indicación de trasplante por VIH (porque se consideran suficientemente priorizados con el MELD), el síndrome *small for size* (por ser una complicación específica del trasplante de donante vivo, solo realizado en una minoría de centros) y otras condiciones infrecuentes, como la fibrosis quística o la telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Excepciones *Model for End-stage Liver Disease* por patología tumoral

Hepatocarcinoma

El HCC es la indicación que mejor representa la necesidad y las limitaciones de un modelo de priorización específico dentro del sistema MELD. De hecho, hasta el 25% de los pacientes en lista por HCC serían potenciales candidatos a priorización, ya que muchos de ellos tienen buena función hepática y su problema no es la progresión de la insuficiencia hepática sino la progresión tumoral. Por tanto, dado que su gravedad no está bien reflejada por el MELD, se acepta

que estos pacientes deberían ser priorizados⁶⁻⁸. Más complejo resulta saber qué pacientes con HCC se consideran con riesgo de progresión y, por tanto, con necesidad de priorización. Cuando se contempla la gestión de estos casos se deben considerar 2 aspectos fundamentales:

1. El grado de prioridad debería ser equivalente al de los pacientes con otras indicaciones (tomando como referencia a los pacientes con insuficiencia hepática).
2. La priorización no debe repercutir negativamente sobre la supervivencia postrasplante.

Los modelos de priorización más habituales seleccionan a los pacientes con HCC en función de sus características morfológicas. La experiencia inicial del modelo americano (y de otros modelos similares) asignando arbitrariamente una puntuación suplementaria al MELD calculado provocó un aumento significativo de trasplantes por HCC y una disminución paralela de su riesgo de salida de lista a expensas de las otras indicaciones¹³. Ello ha motivado varias modificaciones del modelo a lo largo del tiempo con la finalidad de ajustar estas diferencias y no perjudicar al resto de pacientes. Sin embargo, algunos autores sugieren que si la priorización se aplica sobre todo a los pacientes con HCC en los que se percibe un mayor riesgo, la recidiva —y, por tanto, la supervivencia postrasplante— pueden verse afectadas^{9,14}.

Los modelos de priorización en HCC son heterogéneos, pero en todos ellos el criterio fundamental es la presencia de tumor en el límite superior de los criterios de Milán (HCC T2: nódulo único de 2-5 cm o presencia de 2 o 3 nódulos). A partir de ahí se han propuesto otras variables con el fin de establecer un modelo más específico de cálculo del riesgo de progresión del HCC, aunque ninguno de ellos está suficientemente validado. Pomfret et al.⁸ han propuesto una fórmula que incorpora la alfafetoproteína (AFP), el MELD y el diámetro tumoral máximo; más recientemente, Toso et al.¹⁵ han descrito un modelo pronóstico de riesgo de exclusión de lista que incorpora edad, diámetro tumoral, AFP y etiología de la hepatopatía. En este sentido, si bien el consenso norteamericano establecido en la *MELD Exception Study Group Conference (MESSAGE)* de 2006⁶ solo consideraba los criterios morfológicos (HCC T2) para establecer la priorización, la conferencia de 2010 ya recomienda un modelo pronóstico basado en MELD, AFP, diámetro total de las lesiones y tiempo en lista cumpliendo criterios de Milán.

Otro aspecto relevante es la gestión de los pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante en lista, aunque existen pocos datos al respecto: solo en el modelo utilizado en Cataluña se hace referencia a esta situación, asignando puntos suplementarios a los pacientes con fracaso del tratamiento o progresión tras el mismo¹².

Aunque es una práctica controvertida, algunos centros aceptan para trasplante pacientes que cumplen criterios de Milán tras protocolos de *downstaging*. No está establecido cuál debe ser el periodo mínimo de estabilidad exigible para su inclusión en lista de espera, ni el grado de prioridad una vez incluidos en lista, aunque como mucho se deberían priorizar como los pacientes con HCC T2 convencional.

Recomendaciones

- Se considera indicado priorizar a los HCC T2 por su probable mayor riesgo de progresión tumoral y salida de lista.
- En función del tiempo transcurrido desde su incorporación a la lista, se recomienda otorgar una puntuación adicional.
- No se considera indicada la priorización de los pacientes con HCCT1 (tumores únicos menores de 2 cm).
- A pesar de los limitados datos disponibles, se propone utilizar modelos que incorporen la AFP como marcador de riesgo de progresión.
- En los pacientes con fracaso de tratamiento neoadyuvante se debería considerar una priorización equivalente a la de los pacientes con HCC T2.
- Aunque no es una política formalmente recomendada por la SETH, en los centros que emplean estrategias de *downstaging* se debería considerar una priorización equivalente a la de los pacientes con HCC T2.

Colangiocarcinoma hiliar

La indicación de trasplante por colangiocarcinoma hiliar no es una indicación aceptada por todos los grupos. Sin embargo, esta indicación puede ser aceptable en el contexto de estudios prospectivos consensuados que apliquen el protocolo de la Clínica Mayo, que incluye tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia.

En nuestro entorno, el grupo catalán¹² establece la priorización automática de los pacientes con colangiocarcinoma hiliar con la puntuación asignada a los pacientes con HCC T2. Los grupos franceses⁷ y americanos¹⁶ (aunque no los grupos británicos) también aceptan la priorización automática para estos pacientes. En el consenso MESSAGE de 2006^{6,16} no se contemplaba la priorización automática para esta indicación; este criterio se incorporó el año 2009 exclusivamente para tumores < 3 cm con terapia neoadyuvante y una laparotomía exploradora previa para descartar diseminación^{17,18}. La necesidad de priorización se basó en la observación de que un intervalo entre la cirugía de estadificación y el trasplante > 3 meses era un factor de riesgo de recidiva.

El análisis de los trasplantes realizados en EE.UU. siguiendo este protocolo refleja un *dropout* en lista del 11% a 3 meses, lo que parece confirmar que esta estrategia de priorización es adecuada¹⁸. Los factores pronósticos de progresión en lista de espera son el CA 19.9 > 500 ng/ml, un diámetro tumoral > 3 cm, la presencia de cepillado o biopsia previa positiva y un MELD > 20. Teniendo en cuenta estos datos, el consenso americano recomienda no realizar biopsia ni cepillado y no priorizar los casos con tumor > 3 cm.

La tasa de recidiva tumoral de los pacientes trasplantados con estos criterios restrictivos es del 20%, siendo factores pronósticos de recidiva la duodenopancreatectomía cefálica, la presencia de tumor residual en el explante, las adenopatías positivas, la invasión vascular y perineural, el grado de diferenciación y, especialmente, el diámetro tumoral > 3 cm.

Recomendaciones

- El colangiocarcinoma hiliar no es una indicación aceptada por todos los grupos, pero se considera aceptable en el contexto de protocolos terapéuticos bien definidos.
- En caso de que se considere el trasplante, podría asignarse la priorización establecida para los HCC T2.

Tumores neuroendocrinos y otros tumores infrecuentes

La indicación de trasplante por metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos (TNE) es una indicación controvertida, infrecuente y limitada a los casos sin enfermedad sintomática ni diseminación extrahepática.

Los llamados criterios de Milán para TNE¹⁹ (edad inferior a 55 años, afectación hepática < 50%, tumores carcinoides no pancreáticos y con enfermedad estable > 6 meses) identifican a los pacientes con mejor pronóstico postrasplante. Otros grupos añaden como criterios favorables la ausencia de hepatomegalia, el origen no duodenopancreático o un tiempo en lista sin progresión > 2 meses²⁰. Sorprendentemente, ninguna clasificación incluye la inmunohistoquímica positiva al Ki67 < 5-10%, a pesar de que en los TNE es un factor pronóstico claramente establecido.

La mayoría de los modelos no contempla la priorización en los casos de metástasis hepáticas por TNE; en nuestro entorno únicamente el grupo andaluz establece una priorización automática para los pacientes con esta indicación, recomendándose la valoración individual por un comité de expertos¹¹.

En la experiencia americana, la supervivencia postrasplante de esta indicación ha mejorado paradójicamente tras la implementación del sistema MELD: al no contar con priorización suplementaria, el tiempo en lista (y la tasa de *drop out*) de estos pacientes ha aumentado significativamente, pero de manera indirecta ha contribuido a seleccionar los casos con enfermedad estable y mejor pronóstico²¹.

La indicación de trasplante por hemangioendotelio epitelioide u otros tumores infrecuentes es excepcional, por lo que se recomienda la valoración individualizada por un comité de expertos

Recomendaciones

- La escasa indicación de trasplante por metástasis hepáticas de TNE y otros tumores impide establecer criterios de priorización.
- Se recomienda la valoración individualizada por un comité de expertos.

Excepciones Model for End-stage Liver Disease por complicaciones de la hipertensión portal

Ascitis refractaria con Model for End-stage Liver Disease bajo

La ascitis refractaria, con una mortalidad de aproximadamente el 50% a 12 meses, supone un claro punto de inflexión en la historia natural de la cirrosis²². Sin embargo, las

variables incluidas en el MELD original no están directamente influidas por la ascitis, por lo que esta fórmula puede infravalorar la gravedad de estos casos. La mayoría de los pacientes con ascitis refractaria tienen MELD elevado por mala función hepática y/o renal y ya están adecuadamente priorizados, aunque algunos pueden presentar una puntuación MELD baja que no refleja adecuadamente su riesgo real de muerte. Múltiples estudios han evaluado si la incorporación del sodio mejora la capacidad predictiva del MELD en relación con la mortalidad en lista de espera¹. Sin embargo, las distintas fórmulas propuestas (MELD-Na, iMELD, UKELD, etc.) presentan limitaciones inherentes a la variabilidad del sodio o no han sido adecuadamente validadas, por lo que su aplicación es controvertida^{1,23,24}. Por otro lado, es importante recordar que algunos de estos pacientes pueden ser candidatos potenciales a otras modalidades terapéuticas como la comunicación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*).

Recomendación

- No existe acuerdo con respecto a la necesidad de priorización de los pacientes con ascitis refractaria.

Hidrotórax

Una minoría de pacientes con ascitis puede presentar hidrotórax y MELD bajo; se trata de una situación de difícil manejo asociada además a frecuentes complicaciones iatrogénicas en relación con las toracocentesis repetidas²⁵. Sin embargo, el grupo de consenso considera que la escasa evidencia disponible no justifica la asignación de prioridad adicional para estos casos.

Recomendación

- No existe acuerdo con respecto a la necesidad de priorización de los pacientes con hidrotórax refractario.

Síndrome hepatorenal

Debido a su elevada mortalidad a corto plazo, el síndrome hepatorenal tipo 1 (SHR-1) es reconocido por la mayoría de los grupos de trasplante como una situación en la que la prioridad está claramente justificada²⁶. Dado el peso que tiene la insuficiencia renal en la fórmula, el grado de priorización con el MELD pretratamiento se considera adecuado, aunque datos recientes indican que los pacientes con SHR-1 tienen peor pronóstico a 3 meses que otras poblaciones de cirróticos con igual MELD²⁷. El tratamiento con vasoconstrictores y albúmina puede revertir el cuadro (y normalizar la creatinina), pero su efecto suele ser temporal. Por ello se recomienda mantener el MELD máximo calculado antes del tratamiento médico para garantizar el acceso adecuado al trasplante incluso en los pacientes respondedores²⁷. En el SHR tipo 2 el deterioro de función renal es más lento y progresivo y su pronóstico a corto plazo es menos desfavorable. El incremento paulatino de creatinina a lo largo del tiempo repercute en el MELD, y con ello en el grado de priorización. Los datos referidos al impacto del tratamiento con terlipresina y albúmina en estos pacientes son escasos.

Recomendaciones

- Los pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 están adecuadamente priorizados con el sistema MELD.
- Se recomienda utilizar el MELD pretratamiento como valor de referencia en los pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1.
- Los pacientes con síndrome hepatorenal tipo 2 se consideran adecuadamente priorizados con el sistema MELD.

Encefalopatía hepática

La encefalopatía tipo C crónica recurrente se asocia habitualmente a insuficiencia hepática avanzada con MELD elevado, por lo que son pacientes que ya están adecuadamente priorizados. Algunos casos pueden presentar encefalopatía recurrente con función hepática aparentemente preservada por lo que no son bien categorizados por el MELD, a pesar de que en esta situación la encefalopatía también es un predictor independiente de mortalidad a corto plazo^{7,28}. Sin embargo, los datos de mortalidad en estos pacientes pueden estar distorsionados por la ausencia de un método de cuantificación de la encefalopatía objetivo, reproducible y verificable, y por la posibilidad de que en muchos casos el tratamiento recibido haya sido subóptimo. Por todo ello se considera que no se dispone de datos suficientes para identificar un subgrupo de pacientes con encefalopatía y MELD bajo y/o deterioro de calidad de vida que deba ser compensado con prioridad adicional²⁹.

Recomendación

- La evidencia disponible es insuficiente para recomendar la priorización de los pacientes con encefalopatía tipo C.

Hemorragia recurrente por hipertensión portal

En ocasiones, pacientes con función hepática preservada pero con hipertensión portal severa presentan hemorragias digestivas recurrentes, generalmente en relación con varices ectópicas o con diversas formas de gastro/entero/colopatía hipertensiva. En los infrecuentes casos que no responden a la profilaxis secundaria farmacológica, endoscópica o al TIPS no hay criterios para establecer la necesidad de priorización adicional³⁰, que muy ocasionalmente puede estar justificada previa valoración por un comité de expertos.

Recomendación

- Los datos disponibles son insuficientes para recomendar prioridad suplementaria en los pacientes con hemorragia recurrente por hipertensión portal y MELD bajo.

Síndrome hepatopulmonar

El trasplante hepático representa la mejor opción terapéutica para los pacientes con síndrome hepatopulmonar (SHP) e hipoxemia severa³¹. Sin embargo, la historia natural y los factores que condicionan la progresión de la hipoxemia y la mortalidad no están bien caracterizados y no existe una clara asociación entre el deterioro de función hepática y la gravedad del SHP. A pesar de ello, el grupo de consenso considera que hay datos suficientes para justificar

prioridad adicional en pacientes con $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg, shunt intrapulmonar demostrado y sin otras causas de hipoxemia. La hipoxemia es un criterio adecuado para determinar la progresión de la enfermedad en lista de espera, ya que es una variable específica, objetiva y fácil de obtener³². En este contexto, una $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg parece un límite adecuado para considerar la exclusión de lista por su alta repercusión sobre la supervivencia postrasplante.

Recomendación

- Debido a la relación entre hipoxemia y mortalidad, se considera justificada la asignación de prioridad suplementaria a los pacientes con síndrome hepatopulmonar y $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg.

Hipertensión portopulmonar

Aunque la evidencia científica deriva de series pequeñas recogidas a lo largo de extensos periodos de tiempo, parece demostrado que en casos seleccionados el trasplante aporta un claro beneficio de supervivencia, evitando la progresión de la anormalidad pulmonar que resultaría en insuficiencia cardíaca derecha y muerte³³. Los pacientes con una presión media de arteria pulmonar (mPAP) < 35 mmHg y con resistencia vascular pulmonar no elevada o que revierten a esos niveles con tratamiento vasodilatador pulmonar no tienen un riesgo perioperatorio mayor que los pacientes sin hipertensión portopulmonar (HTPP). Por otro lado, los pacientes con mPAP > 45 mmHg sin respuesta al tratamiento médico tienen un pronóstico postrasplante extremadamente malo, por lo que se debe considerar una contraindicación al trasplante^{34,35}. Aunque faltan estudios prospectivos más extensos que confirmen la correlación entre la progresión de mPAP y la mortalidad en lista de espera, se asume que una mPAP > 35 mmHg justifica la priorización y la concesión de puntos adicionales por su permanencia en lista de espera³⁴. Los pacientes en los que la HTPP está bien controlada con vasodilatadores pulmonares no parecen estar penalizados por el MELD, por lo que pueden ser manejados en lista únicamente en función de la gravedad de su hepatopatía^{35,36}.

Recomendaciones

- Debido a la relación entre la mPAP y la mortalidad, se considera justificada la asignación de prioridad a los pacientes con hipertensión portopulmonar y mPAP > 35 mmHg.
- Una mPAP > 45 mmHg sin respuesta a tratamiento vasodilatador se debe considerar una contraindicación al trasplante hepático.

Otras excepciones al *Model for End-stage Liver Disease*

Síndrome de Budd Chiari

El síndrome de Budd Chiari (SBC) supone únicamente el 0,5% de las indicaciones de trasplante hepático. Los casos que comienzan como fallo hepático agudo y que no responden a tratamiento médico o a procedimientos de radiología intervencionista tienen la consideración de «Urgencia 0»^{37,38}. En

los pacientes con SBC crónico predominan las manifestaciones de la cirrosis con hipertensión portal y no hay evidencia de que su pronóstico sea diferente al de otros pacientes con cirrosis descompensada. Por ello se considera que su supervivencia a corto plazo está bien categorizada por el MELD y que no requieren otra priorización específica³⁹. La anticoagulación con dicumarínicos eleva artificialmente el MELD; para estos casos se ha propuesto el MELD-x (sin INR) o el MELD convencional con INR limitado a 2,5, aunque son fórmulas no validadas⁴⁰.

Recomendación

- Los pacientes con SBC están bien categorizados por el MELD y no precisan prioridad adicional.

Colangitis recurrente por alteración estructural de la vía biliar

Esta situación hace referencia a los pacientes con colangitis esclerosante secundaria, colangiopatía isquémica no relacionada con trasplante y, ocasionalmente, a casos de colangitis esclerosante primaria o enfermedades biliares congénitas con función hepática conservada en las que las infecciones biliares de repetición son la complicación dominante⁴¹. En estos casos no está establecido cuál es el criterio objetivo para establecer una priorización, ya que su mortalidad es infrecuente, aunque pueden desarrollar complicaciones sépticas, como endocarditis u osteomielitis, que pueden condicionar su exclusión temporal de la lista de espera. Por ello, el grupo de consenso recomienda adjudicar prioridad adicional a los pacientes con lesión estructural de vía biliar no corregible que hayan presentado colangitis de repetición con criterios de gravedad (shock séptico y/o complicaciones sépticas extrahepáticas).

Recomendación

- Algunos pacientes con alteración estructural de la vía biliar y colangitis graves de repetición podrían ser candidatos a prioridad adicional previa valoración por un comité de expertos.

Retrasplante por complicaciones técnicas

Según datos del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH)⁴², las complicaciones técnicas suponen un tercio de las causas de retrasplante. Algunas complicaciones, como el fallo agudo del injerto por trombosis de arteria hepática, son consideradas indicación de retrasplante urgente. Sin embargo, no se dispone de datos específicos de mortalidad en lista del subgrupo de pacientes candidatos a retrasplante no urgente por complicaciones quirúrgicas. Las series que analizan globalmente la mortalidad de las distintas causas de retrasplante programado indican que la priorización es adecuada aplicando el MELD convencional, ya que suelen presentar mayor hiperbilirrubinemia y deterioro de función renal que los cirróticos pendientes del primer trasplante⁴³. La correlación del MELD con la mortalidad posretrasplante es peor porque en ella influyen otros factores no contemplados en la fórmula, como el tiempo transcurrido desde

el primer trasplante, la calidad del injerto, la edad de donante y receptor, etc. Sin embargo, hay datos que sugieren que, por su elevada mortalidad, el retrasplante debería evitarse en pacientes con MELD > 25 o con un índice de Rosen > 20,5 (calculado con la fórmula de 2003)³. Recientemente se ha publicado un nuevo modelo pronóstico que permite la estratificación de los candidatos a retrasplante en función de su riesgo preoperatorio, pero aún no está validado⁴⁴.

Recomendaciones

- Los pacientes con indicación de retrasplante programado por complicaciones técnicas están bien categorizados por el MELD y no precisan prioridad suplementaria.
- El retrasplante debería evitarse en pacientes con MELD > 25 o con un índice de Rosen > 20,5.

Polineuropatía amiloidótica familiar

Los pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) tienen un trastorno metabólico con repercusión exclusivamente extrahepática y una función hepática normal, por lo que deben ser priorizados para poder ser trasplantados dentro de un sistema basado en el MELD^{45,46}. El consenso francés⁷ acepta la priorización automática, pero ajustada a la evolución de la enfermedad: si el paciente presenta alteración motora, síntomas digestivos o alteración nutricional se adjudica una puntuación que facilita el acceso al trasplante en 3 meses; en los casos con polineuropatía sensitivomotora y/o disautonomía se otorga la puntuación que permite el trasplante antes de los 6 meses. Por último, si el paciente solo presenta polineuropatía sensorial, la puntuación será la correspondiente a la probabilidad de acceso al trasplante en 12 meses. El modelo americano⁶ acepta la priorización con la puntuación MELD correspondiente a una mortalidad del 15% en 3 meses. En España, el grupo andaluz¹¹ acepta la priorización automática, mientras que el modelo catalán¹² otorga al paciente con PAF el MELD de su potencial receptor en caso de trasplante dominó.

En estos pacientes está claramente establecido que el trasplante solo es beneficioso cuando la enfermedad está poco evolucionada. Entre los factores de mal pronóstico en los pacientes trasplantados por PAF está el inicio tardío de la enfermedad, la presencia de una mutación diferente a Val30Met, la disautonomía (incontinencia urinaria o hipotensión ortostática), la afectación neurológica avanzada o el índice de masa corporal modificado (índice de masa corporal \times albúmina sérica) < 600⁴⁵. Por todo ello es necesario realizar el trasplante antes de la aparición de estas complicaciones. La mayoría de los pacientes con PAF serán también donantes, y ello suele implicar la priorización en función del MELD de su receptor hepático, aunque también deberá contemplarse prioridad para aquellos casos sin posibilidad de trasplante dominó.

Recomendaciones

- Se recomienda la priorización de los pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar.

Tabla 2 Conclusiones del consenso sobre las excepciones al MELD en la priorización para trasplante hepático

- El MELD permite estimar el pronóstico a corto plazo de los pacientes cirróticos, por lo que es una herramienta útil en la priorización para trasplante hepático
- Sin embargo, el MELD no refleja la gravedad en diversas indicaciones y situaciones clínicas asociadas a hepatopatía. Estas excepciones suponen un tercio de las indicaciones de trasplante, la mayoría en pacientes con hepatocarcinoma
- En la mayoría de las excepciones al MELD no es posible hacer recomendaciones basadas en la evidencia científica
- La mayoría de las complicaciones relacionadas con la hipertensión portal están adecuadamente priorizadas con el MELD
- Los pacientes con hepatocarcinoma en estadio T2, síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar, polineuropatía amiloidótica familiar e hiperoxaluria primaria deben ser priorizados en la lista de espera para trasplante hepático
- En los pacientes con colangiocarcinoma hiliar, metástasis de tumores neuroendocrinos, tumores infrecuentes, colangitis con alteración estructural de la vía biliar o poliquistosis hepática la priorización debe ser evaluada por un comité de expertos
- Para garantizar la equidad, la utilidad y la transparencia en la distribución de órganos es necesario establecer unos criterios comunes de aceptación y priorización de las excepciones al MELD

- En caso de ser donante dominó, el MELD será el correspondiente al del receptor hepático.
- En caso de no ser donante dominó, se recomienda aplicar el MELD correspondiente al HCC T2.

Poliquistosis hepática

La poliquistosis hepática aislada raramente es indicación de trasplante, salvo en los casos con deterioro importante de la calidad de vida, ascitis o desnutrición o que no mejoran tras tratamiento percutáneo o quirúrgico⁴⁷. En los casos con poliquistosis renal es la insuficiencia renal la que determinará la necesidad del trasplante renal, asociado o no al hepático. El modelo francés⁷ acepta la priorización automática para pacientes con poliquistosis hepática, otorgando la puntuación correspondiente a una probabilidad de acceso al trasplante en 3 meses en los casos con desnutrición y/o ascitis. En los casos con ascitis no complicada o incapacidad pero sin desnutrición, la puntuación será la correspondiente al acceso en 6 meses. El resto de modelos recomiendan la valoración individualizada por parte de un comité de expertos.

El consenso americano⁴⁸ considera diferentes aspectos que deberían tenerse en cuenta en la indicación y en la priorización de estos pacientes: presencia de poliquistosis masiva (ratio quistes/parénquima > 1), antecedentes de quistes complicados, fracaso previo de otros tratamientos, presencia de otras complicaciones (caquexia, ascitis, hipertensión portal, infección recurrente...) y/o desnutrición (índice de masa corporal, albúmina < 2,2 g/dl).

Recomendación

- Dada la infrecuente indicación de trasplante por la poliquistosis hepática, se recomienda la valoración individualizada por un comité de expertos.

Hiperoxaluria primaria

La hiperoxaluria primaria ocasiona depósitos progresivos de oxalato en diferentes órganos. El trasplante hepático precoz en la enfermedad poco evolucionada evita el deterioro multiorgánico y sobre todo el desarrollo de insuficiencia renal, que se asocia a mayor mortalidad y a la necesidad

de trasplante hepatorenal⁴⁹. Por ello, algunos modelos como el americano⁵⁰ exigen la confirmación por biopsia del déficit enzimático y determinan la urgencia según la función renal: en caso de requerir trasplante hepático o trasplante hepatorenal, pero no diálisis, se asigna el MELD correspondiente al 10% de mortalidad en lista, con incrementos cada 3 meses. En los pacientes en diálisis se asigna el MELD correspondiente al 15% de mortalidad en lista. En el modelo catalán¹² se adjudican los puntos de MELD del teórico receptor en el caso de trasplante dominó.

Recomendaciones

- Se recomienda la priorización de los pacientes con hiperoxaluria primaria confirmada mediante biopsia hepática.
- En caso de donante dominó, se recomienda aplicar el MELD de su receptor potencial.
- En caso de no ser donante dominó, se recomienda aplicar el MELD correspondiente al HCC T2.

Prurito refractario

El prurito incoercible como situación aislada no se considera criterio de excepción sino que será valorado en el contexto de la patología de base (cirrosis biliar primaria, otras patologías colestásicas) y una vez agotadas todas las demás opciones terapéuticas. Si bien en algunos pacientes la adecuada función hepática no refleja el deterioro de la calidad de vida ocasionado por el prurito, no se ha llegado a consensuar una recomendación de puntuación suplementaria ya que, aunque puede alterar significativamente la calidad de vida, rara vez afecta a la supervivencia.

Recomendación

- El prurito refractario per se no se considera un criterio de priorización.

Conclusiones

Las conclusiones de este documento de consenso se exponen en la **tabla 2**. Los autores insisten en la necesidad de llevar a cabo un registro prospectivo de datos que permita la evaluación periódica de las recomendaciones dadas en este

documento, a fin de poder corregir los posibles desajustes del sistema.

Apéndice 1. Participantes en el grupo de trabajo (en orden alfabético)

Rafael Bañares (Hospital Gregorio Marañón, Madrid)
 Jordi Colmenero (Hospital Clínic, Barcelona)
 Agustín García (Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza)
 María Luisa González (Hospital Central de Asturias, Oviedo)
 Antonio González (Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife)
 Emilio Fábrega (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander)
 José Ignacio Herrero (Clínica Universidad de Navarra, Pamplona)
 José Antonio Pons (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia)
 Juan Manuel Rodrigo (Hospital Carlos Haya, Málaga)
 Santiago Tomé (Hospital Clínico Universitario, Santiago)
 Xavier Xiol (Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona)

Bibliografía

- Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: Strengths and weaknesses. *J Hepatol.* 2012;54:1297–306.
- Kamath PS, Kim WR. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45:797–805.
- Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH). Documento de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático: lista de espera, trasplante pediátrico e indicadores de calidad. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32:702–16.
- Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH). Documento de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático: lista de espera, trasplante pediátrico e indicadores de calidad. *Cir Esp.* 2009;86:331–45.
- Berg CL, Steffick DE, Edwards DL, Heimbach JK, Magee JC, Washburn WK, et al. Liver and intestine transplantation in the United States 1998-2007. *Am J Transplant.* 2009;9:907–31.
- Freeman RB, Gish RG, Harper A, Davis GL, Vierling J, Lieblein L, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: Results and recommendations from the MELD exception study group and conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transpl.* 2006;12:S128–36.
- Francoz C, Belghiti J, Castaing D, Chazouilleres O, Duclos-Vallee JC, Duvoux C, et al. Model for End-Stage Liver Disease exceptions in the context of the French Model for End-Stage Liver Disease Score-based liver allocation system. *Liver Transpl.* 2011;17:1137–51.
- Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl.* 2010;16:262–78.
- Roayaie K, Feng S. Allocation policy for hepatocellular carcinoma in the MELD era: Room for improvement? *Liver Transpl.* 2007;13 Suppl. 2:S36–43.
- Massie AB, Caffo B, Gentry SE, Hall EC, Axelrod DA, Lentine KL, et al. MELD exceptions and rates of waiting list outcomes. *Am J Transplant.* 2011;11:2362–71.
- Alonso Gil M, De la Mata García M, Del Agua Calvo C, Del Río Urenda S, Díaz Aunión C, Díaz Sillero E, et al. Proceso asistencial integrado. Trasplante hepático. 2.ª edición. Andalucía. Junta de Andalucía. Consejería de Salud 2011 [consultado 4 Sep 2013]. Disponible en internet: www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csah/galerias/documentos/p.3.p.3.procesos.asistenciales.integrados/trasplante.hepatico/trasplante.hepatico.pdf
- Documento de consenso de la OCATT. Comisión asesora de trasplante hepático; grupo de trabajo para el consenso. Versión 4; noviembre 2011.
- Goldberg D, Frencj B, Abt P, Feng S, Cameron AM. Increasing disparity in waitlist mortality rates with increased Model for End-Stage Liver Disease scores for candidates with hepatocellular carcinoma versus candidates without hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2012;18:434–43.
- Ionnau GN, Perkins JD, Carithers RL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology.* 2008;134:1342–51.
- Toso C, Dupuis-Lozeron E, Majno P, Berney T, Kneteman NM, Perneger T, et al. A model for dropout assessment of candidates with or without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *Hepatology.* 2012;56:149–56.
- Gores GJ, Gish RG, Sudan D, Rosen CB, y the MELD Exception Study Group. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) exception for cholangiocarcinoma or biliary dysplasia. *Liver Transpl.* 2006;12:S95–7.
- Murad SD, Kim WR, Therneau T, Gores GJ, Rosen CB, Martenson JA, et al. Predictors of pretransplant dropout and posttransplant recurrence in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2012;56:972–81.
- Murad SD, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology.* 2012;143:88–98.
- Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: How to select patients for liver transplantation. *J Hepatol.* 2007;47:454–75.
- Mathe Z, Tagkalos E, Paul A, Molmenti EP, Kobori L, Fouzas I, et al. Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine pancreatic tumors: A survival-based analysis. *Transplantation.* 2011;91:575–82.
- Gedaly R, Daily MF, Davenport D, McHugh Koch A, Angulo P, Hundley JC. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors. An analysis of the UNOS Database. *Arch Surg.* 2011;146:953–8.
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44:217–31.
- 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;138:1652–60.
- Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, Quintó 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.
- Collins TR, Sahn SA. Thoracocentesis. Clinical value, complications, technical problems, and patient experience. *Chest.* 1987;91:817–22.
- Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rassari L, Appenrodt B, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl.* 2011;17:1328–32.

27. Angeli P, Gines P. Hepatorenal syndrome, MELD score and liver transplantation: An evolving issue with relevant implications for clinical practice. *J Hepatol.* 2012;57:1135–40.
28. 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.
29. Ham J, Gish RG, Mullen K. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) exception for hepatic encephalopathy. *Liver Transpl.* 2006;12:S102–4.
30. Sheiner P, Gish RG, Sanyal A. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) exception for portal hypertensive GI bleeding. *Liver Transpl.* 2006;12:S112–3.
31. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, et al., for Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease Study Group. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology.* 2008;135:1168–75.
32. Fallon MB, Mulligan DC, Gish RG, Krowka MJ. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) exception for hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl.* 2006;12:S105–7.
33. Safdar Z, Bartolome S, Sussman N. Portopulmonary hypertension: An update. *Liver Transpl.* 2012;18:881–91.
34. Krowka MJ, Fallon MB, Mulligan DC, Gish RG. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) exception for portopulmonary hypertension. *Liver Transpl.* 2006;12:S114–6.
35. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7:1258–64.
36. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant.* 2008;8:2445–53.
37. Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, et al., for EN-Vie (European Network for Vascular Disorders of the Liver). Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med.* 2009;151:167–75.
38. Darwish Murad S, Kim WR, de Groen PC, Kamath PS, Malinchoc M, Valla DC, et al. Can the Model for End-Stage Liver Disease be used to predict the prognosis in patients with Budd-Chiari syndrome? *Liver Transpl.* 2007;13:867–74.
39. Washburn KW, Gish RG, Kamath P. MELD for Budd-Chiari syndrome. *Liver Transpl.* 2006;12:S93–4.
40. Heuman DM, Mihas AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. MELD-XI: A rational approach to sickest first liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl.* 2007;13:30–7.
41. Gores GJ, Gish RG, Shrestha R, Wiesner RH. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) exception for bacterial cholangitis. *Liver Transpl.* 2006;12:S91–2.
42. Registro Español de Trasplante Hepático (RETH). Memoria RETH 2011 [consultado 15 Dic 2012]. Disponible em: www.sethepatico.org/memgenRETH.php.
43. Kim HJ, Larson JJ, Lim YS, Kim WR, Pedersen RA, Themeau TB, et al. Impact of MELD on waitlist outcome of retransplant candidates. *Am J Transpl.* 2010;10:2652–7.
44. Zarrinpar A, Hong JC. What is the prognosis after retransplantation of the liver. *Adv Surg.* 2012;46:87–100.
45. Sharma P, Perri RE, Sirven JE, Zeldenrust SR, Brandhagen DJ, Roen CB, et al. Outcome of liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Liver Transpl.* 2003;9:1273–80.
46. Pomfret E, Gish RG, Brandhagen D. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) exception for familial amyloidotic polyneuropathy. *Liver Transpl.* 2006;12:S100–1.
47. Van Keimpema L, Nvens F, Adam R, Porte RJ, Fikatas P, Becker T, et al. Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: An European Liver Transplant Registry study. *Transpl Int.* 2011;24:1239–45.
48. Arrazola L, Moonka D, Gish RG, Everson GT. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) exception for polycystic liver disease. *Liver Transpl.* 2006;12:S110–1.
49. Hoppe B, Langman CB. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:986–91.
50. Horstlen S, Gish RG, McDonald R. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Exception for Primary Hyperoxaluria. *Liver Transpl.* 2006;12:S117–8.