



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TÍTULO

“USO DE LA ESCALA MELD 3.0 PARA REDUCIR LA DISPARIDAD DE GÉNERO DENTRO DE LA LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE HEPÁTICO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN

GASTROENTEROLOGIA

PRESENTA:

DR. OSCAR ALFREDO JUÁREZ LEÓN

TUTOR

DR IGNACIO GARCÍA JUÁREZ

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN

Tlalpan, CD. MX. Septiembre 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

“Uso de la escala MELD 3.0 para reducir la disparidad de género dentro de la lista de espera para trasplante hepático en un hospital de tercer nivel”

ALUMNO:

Dr. Oscar Juárez León.

Residente de Gastroenterología

Teléfono celular. 55 1864 7905

Correo electrónico: oajl09@hotmail.com

ASESOR

Dr. Ignacio García Juárez

Jefe de Servicio

Servicio de Hepatología

Teléfono celular: 5522481329

Correo electrónico: drinter77@gmail.com

ÍNDICE

Resumen.....	4
Introducción	6
Marco teorico.....	7
Justificación del estudio.....	10
Planteamiento del problema.....	10
Objetivos de la investigación.....	11
Objetivo principal	11
Objetivos secundarios.....	11
Material y métodos	11
Metodología y procedimientos	11
Diseño del estudio	11
Población y universo de trabajo	11
Análisis estadístico	13
Variables	14
Implicaciones éticas	16
Recursos financieros y factibilidad	17
Recursos humanos:	17
Recursos materiales.....	17
Recursos económicos.....	17
Aspectos de bioseguridad	17
Resultados:.....	18
Puntajes de escalas pronósticas.....	18
Parámetros bioquímicos	18
Reclasificación mediante escalas MELD-Na y MELD 3.0	19
Discusión y análisis	20
Conclusiones.....	24
Referencias bibliográficas.....	25
Anexos	29

Resumen

Introducción: Los principios actuales de asignación de injerto hepático a nivel internacional, se encuentran orientados a través de criterios médicos objetivos y medibles, a priorizar a la población con mayor urgencia médica. La población femenina tiene menos probabilidades que los hombres de recibir un trasplante de hígado y mayor probabilidad de morir en la lista de espera. La escala MELD 3.0, entre múltiples ajustes, incorpora el sexo como una variable independiente para corregir la disparidad entre sexos.

Objetivo: Determinar la capacidad de reclasificación de la escala MELD 3.0 acorde a género en la población evaluada dentro de la clínica de Hepatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, variedad serie de casos. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cirrosis en seguimiento ambulatorio durante el periodo 2011-2019. Fueron registrados etiología, complicaciones por hipertensión portal, además de variables bioquímicas para el cálculo de las escalas MELD, MELDNa y MELD 3.0.

Análisis estadístico: Se realizó a través de estadística descriptiva, mediante uso de frecuencia y porcentaje para variables cualitativas, medias y desviación estándar para cuantitativas normales; medianas y rangos para variables cuantitativas con libre distribución. Los puntajes obtenidos por las escalas MELDNa y MELD 3.0, fueron estratificados dentro de 5 niveles (6-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40+) y se crearon tablas de 5x5 para evaluar los casos de supra e infra clasificación.

Resultados: En el periodo de seguimiento fueron realizados 57 trasplantes, se identificó un menor número de trasplantes en la población femenina (24 (8.4) VS 33 (14.9) $p = 0.033$). Las medias de los puntajes en las escalas de MELD, MELDNa, MELD 3.0 identificadas fueron significativamente mayores en la población masculina: MELD (mujeres 12.18 (5.47) VS hombres 15.19 (7.27) [$p < 0.001$], MELDNa (Mujeres 15.15 (5.69) VS Hombres 18.00 (7.04) [$p < 0.001$]), MELD3.0 (Mujeres 14.62 (6.04) VS Hombres 16.50 (7.58) [$p = 0.002$]). Al valorar la reclasificación por escala MELD 3.0 mediante tablas cruzadas, se determinó ganancia global negativa, persistiendo este comportamiento en el subanálisis de la población fallecida.

Conclusiones: El uso de la escala MELD3.0 ha sido propuesto para reducir la disparidad de asignación por género, sin embargo, el rendimiento de la escala al evaluar población mexicana resulta subóptimo, por lo que a futuro, deben evaluarse factores clínicos, bioquímicos y geográficos adicionales a mejorar para poder resolver las desventajas actuales.

2.- Datos de la tesis

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera No. de cuenta	Juárez León Oscar Alfredo Cel: 5518647905 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Especialidad de Gastroenterología 516227322
DATOS DE LOS ASESORES	
Apellido paterno Apellido materno Nombre	García Juárez Ignacio
DATOS DE LOS COLABORADORES	
Apellido paterno Apellido materno Nombre	
DATOS DE LA TESIS	
Título No. de páginas Año Número de registro	Uso de la escala MELD 3.0 para reducir la disparidad de género dentro de la lista de espera para trasplante hepático en un hospital de tercer nivel 2022

Introducción

La cirrosis es una consecuencia de la inflamación hepática crónica seguida de fibrosis hepática difusa, en la que la arquitectura hepática normal se reemplaza por nódulos hepáticos regenerativos, lo que finalmente conduce a insuficiencia hepática.¹

A nivel mundial, la cirrosis causa actualmente 1.16 millones de muertes y el cáncer de hígado 788 000 muertes, lo que las convierte en las causas de muerte 11 y 16 más comunes, respectivamente, cada año. Combinados, representan el 3,5% de todas las muertes en todo el mundo. Esto marca un aumento desde 2000, cuando la mortalidad relacionada con el hígado representaba el 3 % de todas las muertes, con la cirrosis y el cáncer de hígado en las posiciones 13 y 20, respectivamente, entre las principales causas de muerte.²

La fase asintomática (inicial) de la cirrosis puede ser seguida por una fase sintomática relativamente corta de meses a años. La fase sintomática, generalmente designada como cirrosis descompensada, se asocia con diversas complicaciones que resultan en ingresos hospitalarios frecuentes, deterioro de la calidad de vida de pacientes y cuidadores, y muerte del paciente en ausencia de trasplante hepático.³

En 1964 Child y Turcotte generaron un sistema de clasificación mediante la selección empírica de cinco parámetros (albúmina sérica, bilirrubina sérica, ascitis, encefalopatía y estado nutricional) a los que atribuyeron uno de los tres niveles de riesgo, y construyeron una clasificación de tres estadios "A", "B" o "C".⁴ En 1972, Pugh modificó la clasificación de Child Turcotte sustituyendo el tiempo de protrombina por el estado nutricional, eliminando así el elemento más subjetivo.⁵

En 1958 fue descrita la técnica de trasplante hepático ortotópico en perros, para 1963 Starzl et al llevaron a cabo el primer trasplante hepático en humanos.⁶ En las décadas subsecuentes se lograron mejorías importantes respecto a la técnica quirúrgica, tratamiento inmunosupresor, estableciendo un papel prioritario como opción terapéutica para múltiples escenarios de enfermedad hepática avanzada.

El déficit de órganos de donantes disponibles en relación con el número de pacientes que necesitan un trasplante de hígado requiere sistemas para asignar órganos de manera eficiente y equitativa. En la década de 1990 el tiempo de espera en la lista para trasplante hepático representaba el criterio principal para la priorización en la lista de espera de trasplante hepático. El principal problema de este sistema de ordenamiento de la lista de espera es que algunos pacientes se trasplantarán con una probabilidad de muerte en lista muy baja, mientras que otros con un riesgo de mortalidad más elevado permanecían en lista de espera.⁷

En 1998 la Red Unida para el aporte de órganos (UNOS por sus siglas en inglés), órgano regulador para la distribución de órganos en Estados Unidos, decidió integrar el uso de la escala CTP para valorar la urgencia para trasplante hepático.⁸

En 2002 fue implementado en Estados Unidos el sistema de priorización en lista de espera de trasplante mediante el MELD. Posteriormente, la mayoría de los programas de trasplantes de todo mundo han ido incorporando progresivamente este modelo pronóstico para la asignación de prioridad en lista. La ecuación MELD utiliza la relación internacional normalizada, creatinina y la bilirrubina total para determinar una puntuación de 6 a 40 (limitada por UNOS) y predice el riesgo de mortalidad a los 3 meses.⁹

Hubo evidencia inmediata de un impacto positivo en la implementación de la puntuación MELD, con menos listas de pacientes con MELD bajo y un tiempo de espera más corto en la lista de trasplantes de hígado en el primer año de la era posterior a MELD.¹⁰

MARCO TEORICO

El índice pronóstico MELD se describió originalmente como un modelo para predecir la supervivencia de enfermos cirróticos que precisaban colocación de una derivación percutánea porto sistémica intrahepática.¹¹

La puntuación MELD usa parámetros objetivos para estimar el riesgo de muerte a corto plazo en pacientes que están en la lista de trasplante. En comparación con el sistema anterior, que usaba la puntuación Child-Turcotte-Pugh y la situación del paciente (es decir, ambulatorio, hospitalización o unidad de cuidados intensivos) para priorizar la asignación de hígados, se pensó que el sistema basado en MELD era mucho más difícil de manipular y menos dependiente de los tiempos de espera para la asignación de órganos.¹²

Se ha utilizado para determinar la urgencia médica (y, por lo tanto, la prioridad) para los candidatos a trasplante de hígado desde 2002 en los Estados Unidos y 2006 en Europa, lo que la convierte en una herramienta esencial para la asignación transparente y equitativa de órganos.

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

En 2003, se realizó una conferencia de consenso para analizar la asignación hepática MELD/PELD. En esta conferencia, el trabajo de Ruf et al. se presentó sugiriendo que la hiponatremia podría servir como un marcador sustituto de la gravedad de la ascitis y la disfunción renal en pacientes con enfermedad hepática crónica.^{13,14}

En 2006, Biggins et al propusieron una versión mejorada del MELD original que incluía el nivel de sodio sérico entre sus componentes, denominado MELDNa = MELD + 1,59 x (135–Na) con un Na máximo y mínimo de 135 y 120 mEq/L, respectivamente.¹⁵ Esta puntuación se asoció con la mortalidad a los 6 meses y evitaría el 7% de las muertes en lista de espera.¹⁶

En 2016, la Red de procuración y Trasplante de órganos (OPTN por sus siglas en inglés) introdujo una nueva política para agregar sodio sérico a la ecuación de puntaje MELD para la asignación de donantes de hígado en EU. Nuevamente, basado en una validación extensa y un intercambio transparente de los datos relativos a MELDNa, la puntuación mejorada de MELDNa fue un cambio que se adoptó en América Latina y el resto del mundo.¹⁷

Diversas debilidades han sido evaluadas respecto a la aplicación de los puntajes obtenidos por MELD y la disimilitud de asignación de órgano entre las poblaciones incluidas en lista de espera de trasplante.

De forma inicial, la inclusión del nivel de creatinina sérica como una medida de la función renal se ha considerado una ventaja importante de la puntuación MELD porque la función renal alterada es un marcador de pronóstico negativo establecido para la cirrosis. Sin embargo, el nivel de creatinina es simplemente un sustituto de la función renal, y se ha demostrado que sus concentraciones varían ampliamente según las diferencias en la masa muscular; por lo tanto, los valores informados pueden tener una amplia variación entre individuos con la misma función renal (p. ej., tasa de filtración glomerular) pero diferentes características iniciales, como edad, sexo, raza y etnia.¹⁸

Al comparar por género la distribución de pacientes trasplantados, las mujeres se encuentran en desventaja por la inclusión de creatinina dentro de la ecuación MELD, cuyo valor suele resultar en menores niveles entre las mujeres, para un nivel dado de creatinina, en promedio, las mujeres tienen una TFG más baja que los hombres debido a su masa muscular reducida.¹⁹

En un análisis de los datos de la Red UNOS, las mujeres tenían más probabilidades que los hombres de morir o enfermarse demasiado para el trasplante y menos probabilidades de recibir un trasplante.²⁰ Las mujeres, en comparación con los hombres, tenían menor Creatinina (0,9 vs. 1,0 mg/dl, y MELD 16,5 vs. 17,2, ambos p <0,001), pero peor función renal (TFG estimada: 72 vs. 83 ml/min, p <0,001); sin

embargo, tenían menos probabilidades de someterse a un trasplante hepático y tenían una mayor mortalidad a los 3 meses.²¹

Mathur et al.²² demostraron que la disparidad basada en el sexo en trasplante hepático empeoró en la era MELD (14 %) en comparación con la era anterior a MELD (9 %; $p = 0,004$). Las mujeres con puntuaciones MELD entre 20 y 29 presentaron una tasa de trasplante un 20 % más baja (HR 0,80; IC del 95 % 0,70–0,90; $p < 0,05$), y las puntuaciones MELD entre 30 y 40 tuvieron una tasa de trasplante un 12 % más baja en comparación con hombres (HR 0,88; IC 95% 0,85– 0,92; $p < 0,05$).

Las mujeres con puntuaciones MELD más altas tienen una mayor mortalidad en comparación con los hombres (33 % frente a 13 %, $p < 0,05$).²³ Es posible que la mayor mortalidad de las mujeres colocadas en listas de espera para trasplante hepático, en comparación con los hombres, pueda estar relacionada con la presencia de diferencias significativas para la compatibilidad del tamaño del órgano del donante con hombres o mujeres receptores y, por lo tanto, tiempos de espera más largos para las mujeres en comparación con los hombres.²⁴

En un análisis de datos del registro UNOS, se identificó que las mujeres, en comparación con los hombres en la lista de espera para un trasplante de hígado, están en desventaja por un desequilibrio en la asignación de puntos de excepción y la reasignación de órganos por discordancia de tamaño debido a la baja estatura.²⁵ Las diferencias de tamaño basadas en el sexo no se tienen en cuenta dentro del sistema de asignación MELD existente.

En pacientes con enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés), las mujeres tenían un 19% menos de probabilidades de recibir un trasplante hepático ([HR] 0,81; IC 95 % 0,75–0,88; $p < 0,001$) y mayor probabilidad de morir en la lista de espera en comparación con hombres (17% vs. 11%; $p < 0,01$)²⁶

Intervenciones propuestas para mitigar las disparidades basadas en el sexo

El desarrollo de criterios estandarizados a nivel nacional e internacional para la inclusión y priorización en listas de espera puede aumentar el número de mujeres remitidas para trasplante hepático y puede mejorar el acceso al mismo.

El uso de la creatinina corregida o la corrección basada en el sexo en los puntajes de asignación ha sido explorado en búsqueda de mitigar algunas de las disparidades para asignación de órganos por la UNOS.²⁷ Un enfoque temprano fue corregir la creatinina sérica en función de la fórmula de modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD) para la TFG estimada (TFGe).²⁸ Esto dio como resultado que el 65 % de las mujeres tuvieran un aumento de 2 o 3 puntos con la corrección MDRD, pero desafortunadamente esta corrección de MELD no fue mejor que MELD para predecir

la mortalidad a los 3, 6, 9 o 12 meses para las mujeres, ²⁹ con resultados similares en estudios posteriores.^{21,30,31}

La escala MELD 3.0 fue desarrollada mediante la revisión de los datos de la población dentro de la lista de espera para trasplante hepático en Estados Unidos, dentro de la Red OPTN, de donde fue obtenida una cohorte retrospectiva de enero de 2016 a diciembre de 2018. Se incluyeron datos demográficos, valores de laboratorio componentes de las escalas MELD y CTP, priorizando la medición objetiva y reproducibilidad. Para el desarrollo del modelo se consideraron: edad, sexo, raza, sodio, creatinina, INR, bilirrubina, albumina y estatura.

Contemplando los candidatos dentro del registro nacional de EU de 2016 a 2018, fueron realizados diversos modelos uni y multivariados de Cox para predecir la mortalidad a 90 días posterior al registro en la lista de espera. El modelo multivariable final se caracterizó por (1) variables adicionales de sexo femenino y albúmina sérica, (2) interacciones entre la bilirrubina y el sodio y entre la albúmina y la creatinina, y (3) un límite superior para la creatinina de 3,0 mg/dL. El modelo final (MELD 3.0) tuvo una mejor discriminación que MELD Na (estadístico C, 0,869 frente a 0,862; $P < 0,01$). Es importante destacar que MELD 3.0 reclasificó correctamente una red del 8,8 % de los fallecidos a un nivel MELD más alto, lo que les brinda una probabilidad significativamente mayor de trasplante, particularmente en las mujeres.³²

Justificación del estudio.

La cirrosis representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población adulta mexicana. En los países en vías de desarrollo, permanece poco disponible el trasplante hepático como herramienta terapéutica para los pacientes que presentan enfermedad avanzada, por lo que resulta de suma importancia que la distribución de dicha medida terapéutica pueda ser suministrada de forma equitativa a la población susceptible. El uso de parámetros no invasivos, objetivos, fácilmente accesibles y reproducibles que pueden ser incluidos dentro de una ecuación y escala pronóstica validada, permitirá discriminar de forma objetiva los pacientes susceptibles a priorizar su promoción para ser receptores de trasplante hepático ortotópico.

Planteamiento del problema

En México existen múltiples centros con la existencia de equipos multidisciplinarios, para llevar a cabo el procedimiento de trasplante hepático. El programa de trasplante hepático y clínica de hígado del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición cuenta con experiencia robusta dentro de los hospitales aptos dentro de la república mexicana para el tratamiento oportuno e inclusión a protocolo de trasplante hepático, resulta de primordial interés el evaluar el desempeño de una de las nuevas propuestas para eliminar la disparidad de asignación de órganos dentro de la población incluida en lista de espera de trasplante hepático. Se desconoce el desempeño de la escala MELD 3.0 en la población mexicana con cirrosis.

Pregunta de Investigación: ¿Cuál será el desempeño de la ecuación MELD3.0 para reclasificar a los pacientes con cirrosis evaluados en la clínica de Hígado del Instituto Nacional Ciencias Médicas y Nutrición?

Objetivos de la investigación

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la capacidad de reclasificación de la escala MELD 3.0 acorde a género en la población evaluada dentro de la clínica de Hepatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las principales etiologías de daño hepático en la población de estudio.
- Identificar las complicaciones por hipertensión portal más frecuentes al comienzo del seguimiento.
- Estratificar por gravedad los puntajes obtenidos mediante las escalas MELD-Na y MELD 3.0.
- Clasificar por genero los puntajes obtenidos mediante las escalas MELD-Na y MELD 3.0.

Material y métodos

Metodología y procedimientos

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, tipo serie de casos; la obtención de la información fue retro lectiva.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de cirrosis mediante manifestaciones clínicas de descompensación por hipertensión portal, escalas no invasivas (bioquímicas, elastografía transitoria) y biopsia, se analizaron los datos demográficos mediante la revisión del expediente clínico, además de las notas electrónicas en el sistema interno, según correspondiera. Se excluyeron pacientes con diagnósticos de hipertensión portal en hígado no cirrótico, además de los casos de los cuales no se logró recabar la información clínica completa.

POBLACIÓN Y UNIVERSO DE TRABAJO

1. **Universo de trabajo:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
2. **Población:** Pacientes evaluados en la clínica de Hígado del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. Con diagnóstico de cirrosis acorde a lo registrado por el médico tratante en el expediente.

METODOLOGÍA

Se realizó revisión de los expedientes de los pacientes registrados con diagnóstico de cirrosis, dentro el archivo clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”; durante el periodo 2011-2019.

Fueron excluidos los pacientes con alteración de la química hepática por diagnósticos diferentes de cirrosis, pacientes con complicaciones por hipertensión portal en hígado no cirrótico, los casos en los que no se pudo recabar la información completa.

Se registraron las variables correspondientes a las incluidas para el cálculo de las diferentes escalas pronósticas. El cálculo de las diferentes escalas se realizó conforme la inclusión de las variables pertinentes a las siguientes fórmulas:

La puntuación MELD incluye tres variables que se utilizan de forma rutinaria: índice internacional normalizado (INR), nivel de bilirrubina total y nivel de creatinina sérica, utilizando la siguiente fórmula:

- $MELD = 9,57 \times \log(\text{creatinina}) + 3,78 \times \log(\text{bilirrubina total}) + 11,2 \times \log(\text{INR}) + 6,43$.⁸

La puntuación MELD-Na se calculo mediante la fórmula:

- $MELD-Na = MELD + 1,59 \times (135 - Na)$ ¹⁵
 - con un Na máximo y mínimo de 137 y 125 mEq/L, respectivamente.

La puntuación MELD 3.0 se determinó mediante la fórmula:

- $MELD\ 3.0 = 1.33$ (en caso de ser mujer) + $[4.56 \times \log_e(\text{bilirrubina})] + [0.82 \times (137 - Na)] - [0.24 \times (137 - Na) \times \log_e(\text{bilirrubina})] + [9.09 \times \log_e(\text{INR})] + 11.14 \times \log_e(\text{creatinina}) + [1.85 \times (3.5 - \text{albumina})] - [1.83 \times (3.5 - \text{albumina}) \times \log_e(\text{creatinina})] + 6$, rodeando el valor a la integral más cercana.³²

Se recabaron las fechas de comienzo de seguimiento en la consulta externa por el servicio de hepatología, clínica de trasplante hepático o gastroenterología. Se determino el tiempo de seguimiento hasta (1) última valoración en consulta externa (considerando como límite hasta enero 2020), (2) defunción o (3) trasplante hepático (lo que sucediera primero). Se registraron las variables de interés en la base de datos establecida.

Para el cálculo de MELD se consideraron los valores de creatinina, bilirrubina e INR menores a 1, fueron redondeados a un valor de 1.0. Respecto al valor superior de la creatinina, fue limitada a 4.0 mg/dL, si se documentaban valores >4 o si el paciente había recibido 2 o más sesiones de diálisis en la semana previa. Respecto a la

determinación de MELDNa, el intervalo de valores considerados fue de 125 a 137 mmol/L acorde a lo definido por la OPTN.

Desenlaces

Los puntajes obtenidos por las escalas MELD-Na y MELD 3.0, fueron estratificados dentro de 5 niveles (6-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40+) y se creó una tabla de 5x5 para cada una de las métricas. Se consideraron como casos reclasificados correctamente (supra clasificación: nivel MELD 3.0 > nivel MELD-Na) e incorrectamente (infra clasificación: nivel MELD 3.0 < nivel MELD-Na)]. Se realizó subanálisis de los casos de reclasificación de los casos de defunciones. Acorde a la metodología realizada en el ensayo de desarrollo, validación y estimación de reclasificación de la escala MELD 3.0, se determinó ganancia global como la diferencia entre los casos correctamente e incorrectamente reclasificados (supra clasificados - infra clasificados).³²

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- **Tamaño de muestra:** Debido a que es serie de casos, la dimensión de la muestra es por conveniencia.
- **Análisis estadístico:** Se utilizó estadística descriptiva para el trato de variables:
 - a) Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes.
 - b) Para las variables cuantitativas fueron descritas mediante determinación de normalidad por prueba de Shapiro Wilk en base a ello y en el caso de variables normales establecimos medias y desviación estándar. Mientras que para libre distribución utilizamos mediana y rangos.

En el caso de variables cualitativas fueron utilizadas tablas de contingencia 2x2 y Chi cuadrada. En el caso de variables cuantitativas con distribución normal se utilizó t student para ver diferencia entre medias.

Para todos los análisis, un valor de < 0.05 fue considerado como significativo. Se realizaron pruebas estadísticas en programa estadístico R, en su versión 4.2.1.

VARIABLES

Se recabaron diversos datos clínicos incluyendo género, edad, así como laboratorios en una base de datos electrónica diseñada en Excel para este fin.

Variable	Tipo de variable	Definición categórica	Definición operacional	
Edad	Cuantitativa continua	Número de años cumplidos desde el nacimiento hasta la captura de paciente.	Años cumplidos en el expediente.	1-99 años
Género	Cualitativa	Identidad sexual biológica a la que pertenece el paciente.	Sexo registrado en el expediente.	Masculino/Femenino
Etiología de cirrosis	Cualitativa	Causa de daño hepático determinado por el médico tratante.	Etiología registrada en el expediente	VHC MAFLD Alcohol HAI/CBP/CEP Criptogenica Otra
Ascitis	Cualitativa	Acumulación de una cantidad anormal de líquido en espacio peritoneal.	Documentada mediante estudios de imagen, exploración física, cambios clínicos, requerimiento de tratamiento diurético o paracentesis.	Leve Moderada Grave
Encefalopatía	Cualitativa	Síndrome neuropsiquiátrico caracterizado por cambios en la función cognitiva, comportamiento y personalidad como complicación de daño hepático	Conforme a la clasificación West Haven	I mínima II desorientación en tiempo III Somnolencia, confusión IV Coma
Creatinina sérica	Cuantitativa	Proteína sérica que funciona como marcador	Valor sérico con determinación	0 – 4

		para la estimación de la tasa de filtrado glomerular	más próxima a fecha cero	
Bilirrubina total	Cuantitativa	Producto de descomposición del catabolismo del grupo hem	Valor sérico con determinación más próxima a fecha cero	0-99
INR	Cuantitativa	índice internacional normalizado	Valor sérico con determinación más próxima a fecha cero	1-99
Sodio	Cuantitativa	Electrolito extracelular que forma parte del balance hidroelectrolítico corporal	Valor sérico con determinación más próxima a fecha cero	125 - 137
Albúmina	Cuantitativa	Proteína sérica de síntesis hepática, con funciones de transporte, presión intravascular oncótica, origen endógeno de aminoácidos	Valor sérico con determinación más próxima a fecha cero	1.5 – 3.5
Fecha cero	Cuantitativa	Fecha en que se inicia seguimiento en consulta de Gastroenterología	Fecha registrada en el expediente	Formato día/mes/año
Fecha de última consulta	Cuantitativa	Fecha en que fue valorado el paciente en última ocasión en consulta externa	Fecha registrada en el expediente	Formato día/mes/año
Fecha de trasplante	Cuantitativa	Fecha en que se llevo a realizar trasplante hepático ortotopico	Fecha registrada en el expediente	Formato día/mes/año
Fecha de defunción	Cuantitativa	Fecha en que se determina	Fecha registrada en el	Formato día/mes/año

		fallecimiento intrahospitalario del paciente	expediente	
Causa de defunción	Cualitativa	Motivo que desencadena fallecimiento	Diagnóstico registrado por medico tratante en expediente	Causa hepática Causa no hepática
MELD	Cuantitativa continua	Escala pronóstica para mortalidad en población con cirrosis	Calculo en hoja de Excel acorde a fórmula referida	6-40
MELD-Na	Cuantitativa continua	Escala pronóstica para mortalidad en población con cirrosis	Calculo en hoja de Excel acorde a fórmula referida	6-40
MELD 3.0	Cuantitativa continua	Escala pronóstica para mortalidad en población con cirrosis	Calculo en hoja de Excel acorde a fórmula referida	6-40

Implicaciones éticas

Se mantuvo el anonimato durante la recolección de datos de los casos incluidos, la identificación personal codificada, siendo revisados únicamente por los investigadores.

Esta investigación se considera sin riesgo de acuerdo con la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estado Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Apego a normativas y tratados. El presente protocolo se ajustó a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones, así como a lo estipulado en la Ley General de Salud en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos.

Recursos financieros y factibilidad

Recursos humanos:

Médico residente de Gastroenterología
Asesor Metodológico
Personal de archivo clínico

Recursos materiales

Expedientes clínicos.
Equipos de cómputo de los autores y de la unidad.

Recursos económicos.

Con los que cuenta la unidad hospitalaria

Aspectos de bioseguridad

El estudio en cuestión se llevó a cabo de forma retro lectiva, mediante la revisión de expedientes clínicos, por lo que no se llevaron a cabo maniobras experimentales en los casos analizados.

Resultados:

Se incluyeron 507 pacientes que fueron seguidos en la consulta externa de la clínica de hígado del periodo 2011 a 2020, se describen sus datos en la Tabla 1. Fueron incluidos 285 pacientes del sexo masculino y 222 del sexo femenino. En los pacientes del sexo masculino la infección crónica por virus de hepatitis C, fue la etiología de daño hepático crónico más frecuente, en el caso del sexo femenino fue el daño crónico por enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (MAFLD, por sus siglas en inglés) en un 31.3 % y 46% respectivamente.

En el periodo registrado ocurrieron 14.7% y 11.7% de defunciones en mujeres y hombres respectivamente. Fueron realizados 57 trasplantes, se identificó un menor número de trasplantes en la población femenina (24 (8.4% mujeres) VS 33 (14.9% hombres) $p = 0.033$).

Se evaluaron datos de descompensación asociados a hipertensión portal, identificando 65% y 77% de pacientes descompensados por cualquier manifestación, 33.3% y 44.1% por ascitis, 16.9% y 31.1% con encefalopatía hepática, en mujeres y hombres respectivamente.

Puntajes de escalas pronósticas.

En la escala de Child-Turcotte-Pugh, la media de cada grupo fue de: mujeres 7.5 (± 1.63), hombre 8.1 (± 1.7) $p < 0.001$, siendo más frecuente el estadio B en ambos grupos (50.2 y 58.1%). (datos presentados en Tabla 2).

Las medias de los puntajes en las escalas de MELD, MELD-Na, MELD3 identificadas fueron significativamente mayores en la población masculina: MELD (mujeres 12.18 (5.47) VS hombres 15.19 (7.27) [$p < 0.001$], MELDNa (Mujeres 15.15 (5.69) VS Hombres 18.00 (7.04) $p < 0.001$), MELD3.0 (Mujeres 14.62 (6.04) VS Hombres 16.50 (7.58) [$p = 0.002$]).

Parámetros bioquímicos

Respecto a los resultados de laboratorio (presentados en la tabla 3) contemplados en el seguimiento de la población, al ser comparados por género, los resultados de los metabolitos Bilirrubina indirecta (mg/dL) 1.38 (1.22) VS 1.91 (2.15) $p = 0.001$, Urea (mg/dL) 37.81 (30.44) VS 45.19 (36.11) $p = 0.013$, INR 1.25 (0.25) VS 1.33 (0.31) $p = 0.002$ y TTP (s) 32.47 (7.18) VS 35.23 (8.55) $p < 0.001$; presentaron resultados mayores en el grupo de los hombres.

En cuanto a los parámetros comparados de los resultados bioquímicos para: Fosfatasa Alcalina (U/L) 228.74 (226.03) VS 188.01 (188.93) $p = 0.031$, Proteínas totales (g/dL) 7.26 (0.89) VS 6.95 (0.88) $p < 0.001$, Globulinas (g/dL) 3.84 (0.89) VS 3.65 (0.92) $p = 0.018$, Linfocitos (%) 25.64 (12.15) VS 22.14 (11.40) $p = 0.001$, Plaquetas 118.50 (84.55) VS 102.97 (62.74) $p = 0.022$, fueron obtenidos valores mayores en la población femenina.

Reclasificación mediante escalas MELD-Na y MELD 3.0

Los puntajes obtenidos en las escalas MELD-Na y MELD 3.0, fueron estratificados en rangos de 6-9, 10-19, 20-29, 30-39 y mayores a 40; posteriormente fueron comparados mediante tablas cruzadas, determinadas con los valores individuales por género, además de estado de defunción, para determinar el número de pacientes reclasificados mediante el uso de la escala MELD 3.0. (Tabla 4)

En las tablas cruzadas considerando la población total, se identificaron 76 casos de reclasificación; 10 casos supra clasificados (1.9%), 66 casos infra clasificados (13%) con una ganancia global negativa (-11.1%). (Tabla 5)

Al evaluar los casos reclasificados en la población fallecida, de 68 defunciones, fueron reclasificados 13 casos; 5 casos supra clasificados (7.3%), 8 casos sub clasificados (11.7%), continuando con resultados negativos respecto a ganancia global de reclasificación (-4.4%). Al subanalizar la población fallecida por género, los casos supra (correctamente reclasificados por MELD3.0) fueron 1 en los casos de hombres, en la población femenina 4 casos fueron supra clasificados. Se identificaron 8 casos de reclasificación en la población femenina fallecida ($n = 42$ defunciones en población femenina; 4 casos, 9.5% de supra clasificación; 4 casos, 9.5% de infra clasificación; Ganancia global 0%). (Tabla 5)

Discusión y análisis

El déficit de órganos de donantes disponibles en relación con el número de pacientes que necesitan un trasplante de hígado requiere sistemas para asignar órganos de manera eficiente y equitativa. Los principios actuales de asignación de hígado en los Estados Unidos, Europa,³³ y en otros lugares incluyen la determinación de la prioridad a través de criterios médicos objetivos y medibles, ordenados de mayor a menor médicamente urgente.

La puntuación MELD, que se compone de bilirrubina sérica, creatinina e INR, predice eficazmente la mortalidad a corto plazo entre los pacientes con enfermedad hepática crónica, lo que proporciona a los médicos una herramienta crítica para pronosticar la mortalidad relacionada con el hígado y la lista de espera. El uso de esta herramienta en Latinoamérica para asistir la asignación de órganos ha sido implementado a partir de 2005 en los diferentes países con programas activos de trasplante.¹⁷

Si bien sigue siendo un indicador confiable del riesgo de mortalidad en la enfermedad hepática, sin duda se beneficiará de un mayor refinamiento. Al hacerlo, se debe considerar cuidadosamente la selección de variables. La edad avanzada, las comorbilidades médicas o ciertas etiologías de la enfermedad hepática pueden estar asociadas con un mayor riesgo de mortalidad; sin embargo, no hay consenso sobre si estas variables debiesen influir en la prioridad de la lista de espera o el acceso al trasplante de hígado.

Desde la implementación de la escala MELD, ha sido demostrado que la población femenina dentro de la lista de espera de trasplante hepático tiene menor probabilidad de recibir un injerto. Las mujeres tienen significativamente menos probabilidades que los hombres de recibir un trasplante de hígado y más probabilidades de morir en la lista de espera.

En el periodo analizado en nuestro estudio, fue registrado un mayor porcentaje de población femenina en seguimiento (mujeres 56.2% VS hombre 43.8%), se identificaron 57 trasplantes, evidenciando un menor número de trasplantes en la población femenina (24 (8.4% población femenina) VS 33 (14.9% población masculina) $p = 0.033$), durante el mismo fueron registrados 14.7% y 11.7% casos de defunciones en mujeres y hombres respectivamente.

Recientemente mediante un estudio de cohorte retrospectiva analizando la población en lista de espera de trasplante hepático reportados dentro de la Red de procuración y Trasplante de órganos (OPTN), solo 36% de la población en seguimiento fue de sexo femenino, las mujeres tenían un 8,6 % más de probabilidades de morir mientras estaban en la lista de espera (cociente de riesgo ajustado [aHR], 1,11; IC95 %, 1,04-1,18) y tenían un 14,4 % menos de probabilidades de recibir un trasplante hepático de

donante fallecido (aHR, 0,86; IC95 %, 0,84-0,88).³⁴ Utilizaron modelos de supervivencia basados en residuales de Martingale, para revisar el cociente de riesgo ajustado para la escala MELD y sus componentes, para evaluar el riesgo de mortalidad en la lista de espera. El calculo global de la escala MELD, así como la creatinina y sodio sérico, representaron un 50%, 35.5% y 38.8% respectivamente, de incremento en la disparidad entre hombres y mujeres dentro de la lista de espera.

Este es el primer estudio en evaluar la disparidad de género y mayor mortalidad de población femenina incluida en lista de espera en un centro de trasplante hepático en Latinoamérica, los datos identificados en nuestra población se asemejan a lo reportado en la literatura internacional.

Han sido evaluadas múltiples causas posibles de esta disparidad de asignación por género, entre los motivos posibles ha sido evaluado el uso de creatinina sérica como marcador de la función renal en la escala, discordancia de tamaño del injerto entre donador-receptor, estatura y localización geográfica.³⁵ En conjunto estos mecanismos explican cierto porcentaje de la disparidad de asignación actual.

La revisión más reciente de la puntuación MELD, MELD 3.0, incorpora el sexo como una variable independiente para corregir la disparidad entre sexos debido a la creatinina, al mismo tiempo que actualiza los coeficientes, agrega albúmina sérica y ajusta la creatinina a un límite inferior de 3.0 mg/dl.³²

A través de la estratificación en 5 grupos acorde al puntaje obtenido en las escalas MELD 3.0 y MELDNa, se realizaron tablas cruzadas para determinar el número de casos reclasificados mediante el uso de MELD 3.0. (información en tabla 6)

Fueron identificados n = 890 (10.1%) casos supra categorizados y 306 casos (3.5%) infra categorizados. De las 514 defunciones registradas, 62 (12.1%) fueron supra categorizadas y 17 (3.3%) fueron infra categorizadas, con una ganancia global de 45 (8.8%) de los fallecidos a un nivel MELD más alto, lo que les brinda una probabilidad significativamente mayor de trasplante, especialmente en las mujeres.³²

En nuestra población (Tabla 5) al reproducir la metodología de reclasificación por W. Ray Kim et al³², de forma inicial fue evaluada la reclasificación en la población total, donde se obtuvo ganancia global negativa. En la población fallecida (n=68; 26 hombres, 42 mujeres) se observó una tendencia de mejor reclasificación en la población femenina fallecida (5 casos de supra clasificación, de los cuales 4 correspondieron a población femenina).

Respecto a la gravedad determinada por escalas en nuestra población, las medias de los puntajes calculados mediante CTP, MELD, MELDNa y MELD 3.0 fueron 7.77 (DE 1.68), 13.5 (6.49), 16.4 (6.47) y 15.44 (6.81) respectivamente, al comparar las medias por género, mediante el uso de las 4 escalas, se identificaron medias mayores en la población masculina. (Tabla 2)

En la población estadounidense evaluada por Kim et al ³², las medianas de CTP, MELD y MELDNa fueron 9 (7-11), 16 (RIQ 11-23), 18 (11-25); en su trabajo no evalúan diferencias de medias de estas escalas por género. El mayor porcentaje de pacientes reclasificados, considerando los diferentes intervalos calculados por MELDNa fue identificado en los pacientes registrados con MELDNa de 20 a 29 (n = 195) y de 30 a 39 (n = 168) y fallecieron en la lista.³² La población incluida en el ensayo de desarrollo y validación de la escala MELD3.0 presentaban mayor gravedad de la hepatopatía crónica, acorde a lo estimado por las escalas incluidas, lo cual puede ser un factor para los hallazgos neutros y negativos en la reclasificación en nuestro estudio.

Han sido realizadas revisiones al desarrollo de la escala MELD para abordar la disparidad de géneros, principalmente analizando población estadounidense. El trabajo por Sealock et al ³⁶, analizo una cohorte retrospectiva considerando los pacientes valorados en el Centro Médico universitario de Vanderbilt que se encontraban en lista de espera para trasplante hepático de 2019 a 2021. Considerando la información de registros electrónicos de población en seguimiento que no fue sometida a trasplante, se desarrolló un MELDNa ajustado por sexo, principalmente se concentro en el ajuste por creatinina. Los pacientes de la población femenina fueron pareados por género, raza, edad y conteo de descompensaciones. Mediante el uso de un modelo simulado de asignación de injerto hepático se realizo la validación interna, que demostró un incremento de 1 a 2 puntos en la media de la población femenina, en comparación con las cifras obtenidas mediante la versión previa de MELD. Utilizando las puntuaciones ajustadas por sexo, las mujeres tuvieron una tasa de trasplante un 1 % más alta (en comparación con una tasa un 0,7 % más alta para los hombres utilizando las puntuaciones por MELDNa).

De los parámetros considerados para el cálculo de MELDNa, identificaron diferencia significativa en los rubros de: creatinina: masculino, 0,99 [0,39] mg/dL; mujer, 0,79 [0,30] mg/dl; p < 0,001; bilirrubina: masculino, 0,76 [0,83] mg/dL; mujer, 0,58 [0,64] mg/dl; p < 0,001; índice internacional normalizado de tasa de protrombina: masculino, 1,24 [0,42]; mujer, 1,20 [0,40]; p < 0,001; sodio: masculino, 139,00 [2,36] mEq/L; mujer, 139,03 [2,28] mEq/L; p < 0,001), lo que explica la diferencia entre las medias de escala MELDNa en la población femenina del estudio.

Al analizar las variables bioquímicas por género en nuestro estudio, se identificaron diferencias significativas en cada grupo: hombres (bilirrubina indirecta, urea, INR y TTP), mujeres (fosfatasa alcalina, proteínas totales, globulinas, linfocitos, plaquetas). Sin embargo entre los parámetros considerados para el cálculo de las escalas MELD, MELDNa y MELD 3.0 no se identificaron diferencias; lo cual resulta discordante a el comportamiento de las variables para el cálculo de MELD en población estadounidense previamente descrito.³⁴

Tanto la predicción de la mortalidad en la lista de espera como la asignación de órganos para trasplante requieren una reevaluación continua para garantizar un pronóstico preciso y una distribución adecuada de los órganos de donantes. A nuestro conocimiento, este es el primer estudio en demostrar la disparidad de género para la asignación de injertos hepáticos en Latinoamérica, así como mayor mortalidad de población femenina dentro de la lista de espera. Fue incluida la información de uno de los principales centros con mayor número de injertos realizados por año en México.³⁸ Se utilizó una escala validada, cuya orientación es mejorar la oportunidad en la asignación de órganos para la población femenina dentro de la lista de espera para trasplante hepático.

Como debilidades podemos considerar: la obtención de datos fue retrospectiva, no se cuenta con la información antropométrica al comienzo del seguimiento, así como el tamaño del injerto, se trata de la información de un solo centro, lo que limita la identificación de áreas de oportunidad en los múltiples subsistemas de atención sanitaria en México con la capacidad de llevar a cabo trasplante hepático.

No existe un factor único que explique completamente la disparidad de sexos en el trasplante de hígado, sino una variedad de factores que contribuyen. Del mismo modo, es probable que ningún ajuste único elimine por completo la disparidad en el trasplante de hígado.

Un cambio en la política de MELD para tener en cuenta las diferencias de sexo conocidas en los valores de laboratorio puede ayudar a abordar la disparidad de sexo en el trasplante de hígado. Sin embargo, también se deben abordar otros factores, como tener en cuenta las diferencias de tamaño corporal al permitir que las mujeres acepten órganos de donantes pediátricos, las disparidades geográficas y las diferencias en el acceso a la lista de espera.

Conclusiones

En México la asignación de injerto hepático para pacientes incluidos en lista de espera se ha mantenido en apego al uso de herramientas objetivas y reproducibles acorde a las recomendaciones internacionales. El uso sistemático de la escala MELD ha generado disimilitud de asignación entre diversas poblaciones cuya gravedad y complicaciones asociadas a hepatopatía crónica no se encuentran representadas en el cálculo de la escala MELD. A nivel internacional se ha identificado un menor porcentaje de asignación de injerto y mayor mortalidad dentro de la lista de espera en la población femenina, lo cual se reproduce en el análisis presente en población mexicana.

El uso de la escala MELD3.0 ha sido propuesto para reducir la disparidad de asignación por género, sin embargo, el rendimiento de la escala al evaluar población mexicana resulta subóptimo, por lo que a futuro, deben evaluarse factores clínicos, bioquímicos y geográficos adicionales a mejorar para poder resolver las desventajas actuales.

Referencias bibliográficas

1. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359-1376. doi:10.1016/s0140-6736(21)01374-x
2. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of Liver Diseases in the World. *J Hepatol*. 2018;70(1):151-171. doi:10.1016/j.jhep.2018.09.014
3. 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(1):217-231. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013
4. Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Ann Hepatol*. 2022;27(1):100535. doi:10.1016/j.aohep.2021.100535
5. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit J Surg*. 1973;60(8):646-649. doi:10.1002/bjs.1800600817
6. Meirelles RF, Salvalaggio P, Rezende MB de, Evangelista AS, Guardia BD, Matiello CEL, Neves DB, Pandullo FL, Felga GEG, Alves JA da S, Curvelo LA, Diaz LGG, Rusi MB, Viveiros M de M, Almeida MD de, Pedroso PT, Rocco RA, Meira SP. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein São Paulo*. 2015;13(1):149-152. doi:10.1590/s1679-45082015rw3164
7. Colmenero J, Castro-Narro G, Navasa M. Utilidad del MELD (Model for End-stage Liver Disease) para asignar prioridades en el trasplante hepático. *Gastroenterología Y Hepatología*. 2010;33(4):330-336. doi:10.1016/j.gastrohep.2009.04.007
8. Sacleux SC, Samuel D. A Critical Review of MELD as a Reliable Tool for Transplant Prioritization. *Semin Liver Dis*. 2019;39(04):403-413. doi:10.1055/s-0039-1688750
9. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-470. doi:10.1053/jhep.2001.22172
10. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R, Committee UL and IT. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transplant*. 2004;10(1):7-15. doi:10.1002/lt.20024
11. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Borg PCJ ter. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-871. doi:10.1053/he.2000.5852

12. Wedd JP, Harper AM, Biggins SW. MELD score, allocation, and distribution in the United States. *Clin Liver Dis*. 2013;2(4):148-151. doi:10.1002/cld.233
13. Olthoff KM, Brown RS, Delmonico FL, Freeman RB, McDiarmid SV, Merion RM, Millis JM, Roberts JP, Shaked A, Wiesner RH, Lucey MR. Summary report of a national conference: Evolving concepts in liver allocation in the MELD and PELD era. *Liver Transplant*. 2004;10(S10):A6-A22. doi:10.1002/lt.20247
14. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transplant*. 2005;11(3):336-343. doi:10.1002/lt.20329
15. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, Benson J, Therneau T, Kremers W, Wiesner R, Kamath P, Klintmalm G. Evidence-Based Incorporation of Serum Sodium Concentration Into MELD. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1652-1660. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.010
16. Machicao VI. Model for End-Stage Liver Disease–Sodium Score The Evolution in the Prioritization of Liver Transplantation. *Clin Liver Dis*. 2017;21(2):275-287. doi:10.1016/j.cld.2016.12.014
17. Contreras AG, McCormack L, Andraus W, Fernandes E de SM, Group LALTGLALT, Contreras AG, McCormack L, Andraus W, Fernandes E de SM, Requejo AS, Jarufe N, Dib M, Carrasco F, Harguindeguy M, Garbanzo JP, Serpa F, Gimenez A, Villaroel R, Vera A. Current Status of Liver Transplantation in Latin America. *Int J Surg*. Published online 2020. doi:10.1016/j.ijso.2020.03.039
18. Toffaletti JG. Relationships and Clinical Utility of Creatinine, Cystatin C, eGFRs, GFRs, and Clearances. *J Appl Laboratory Medicine Aacc Publ*. 2017;2(3):413-422. doi:10.1373/jalm.2017.023713
19. Mindikoglu AL, Regev A, Seliger SL, Magder LS. Gender disparity in liver transplant waiting-list mortality: The importance of kidney function. *Liver Transplant*. 2010;16(10):1147-1157. doi:10.1002/lt.22121
20. Moylan CA, Brady CW, Johnson JL, Smith AD, Tuttle-Newhall JE, Muir AJ. Disparities in Liver Transplantation Before and After Introduction of the MELD Score. *Jama*. 2008;300(20):2371-2378. doi:10.1001/jama.2008.720
21. Myers RP, Shaheen AAM, Aspinall AI, Quinn RR, Burak KW. Gender, renal function, and outcomes on the liver transplant waiting list: Assessment of revised MELD including estimated glomerular filtration rate. *J Hepatol*. 2011;54(3):462-470. doi:10.1016/j.jhep.2010.07.015
22. Mathur AK, Schaubel DE, Gong Q, Guidinger MK, Merion RM. Sex-Based Disparities in Liver Transplant Rates in the United States. *Am J Transplant*. 2011;11(7):1435-1443. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03498.x

23. Bruns H, Lozanovski VJ, Schultze D, Hillebrand N, Hinz U, Büchler MW, Schemmer P. Prediction of Postoperative Mortality in Liver Transplantation in the Era of MELD-Based Liver Allocation: A Multivariate Analysis. *Plos One*. 2014;9(6):e98782. doi:10.1371/journal.pone.0098782
24. Cholongitas E, Thomas M, Senzolo M, Burroughs AK. Gender disparity and MELD in liver transplantation. *J Hepatol*. 2011;55(2):500-501. doi:10.1016/j.jhep.2011.01.054
25. Nephew LD, Goldberg DS, Lewis JD, Abt P, Bryan M, Forde KA. Exception Points and Body Size Contribute to Gender Disparity in Liver Transplantation. *Clin Gastroenterol H*. 2017;15(8):1286-1293.e2. doi:10.1016/j.cgh.2017.02.033
26. Loy VM, Joyce C, Bello S, VonRoenn N, Cotler SJ. Gender disparities in liver transplant candidates with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Transplant*. 2018;32(8):e13297. doi:10.1111/ctr.13297
27. Singh N, Watt KD, Bhanji RA. The fundamentals of sex-based disparity in liver transplantation: Understanding can lead to change. *Liver Transplant*. Published online 2022. doi:10.1002/lt.26456
28. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Goodier DW, Nair D, Thomas M, Patch D, Burroughs AK. Female Liver Transplant Recipients with the Same GFR as Male Recipients Have Lower MELD Scores—A Systematic Bias. *Am J Transplant*. 2007;7(3):685-692. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01666.x
29. Huo SC, Huo TI, Lin HC, Chi CW, Lee PC, Tseng FW, Lee SD. Is the Corrected-Creatinine Model for End-Stage Liver Disease a Feasible Strategy to Adjust Gender Difference in Organ Allocation for Liver Transplantation? *Transplantation*. 2007;84(11):1406-1412. doi:10.1097/01.tp.0000282867.92367.d0
30. Mariante-Neto G, Marroni CP, Junior A de MF, Marroni CA, Zanotelli ML, Cantisani G, Brandão ABM. Impact of creatinine values on MELD scores in male and female candidates for liver transplantation. *Ann Hepatol*. 2013;12(3):434-439. doi:10.1016/s1665-2681(19)31006-3
31. Leithead JA, MacKenzie SM, Ferguson JW, Hayes PC. Is estimated glomerular filtration rate superior to serum creatinine in predicting mortality on the waiting list for liver transplantation? *Transplant Int*. 2011;24(5):482-488. doi:10.1111/j.1432-2277.2011.01231.x
32. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, Wood NL, Gentry SE, Kwong AJ. MELD 3.0: The Model for End-stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology*. Published online 2021. doi:10.1053/j.gastro.2021.08.050
33. Goudsmit BFJ, Putter H, Tushuizen ME, Vogelaar S, Pirenne J, Alwayn IPJ, Hoek B, Braat AE. Refitting the Model for End-Stage Liver Disease for the Eurotransplant Region. *Hepatology*. 2021;74(1):351-363. doi:10.1002/hep.31677

34. Locke JE, Shelton BA, Olthoff KM, Pomfret EA, Forde KA, Sawinski D, Gray M, Ascher NL. Quantifying Sex-Based Disparities in Liver Allocation. *Jama Surg.* 2020;155(7):e201129. doi:10.1001/jamasurg.2020.1129
35. Oloruntoba OO, Moylan CA. “Too Female” for Liver Transplantation. *Hepatology.* 2018;68(6):2424-2425. doi:10.1002/hep.30053
36. Sealock JM, Ziogas IA, Zhao Z, Ye F, Alexopoulos SP, Matsuoka L, Chen G, Davis LK. Proposing a Sex-Adjusted Sodium-Adjusted MELD Score for Liver Transplant Allocation. *Jama Surg.* 2022;157(7). doi:10.1001/jamasurg.2022.1548
37. Schouten JN, Francque S, Vlierberghe HV, Colle I, Nevens F, Delwaide J, Adler M, Starkel P, Ysebaert D, Gadiriseur A, Winter BD, Smits JM, Rahmel A, Michielsen P. The influence of laboratory-induced MELD score differences on liver allocation: more reality than myth. *Clin Transplant.* 2012;26(1):E62-E70. doi:10.1111/j.1399-0012.2011.01538.x
38. Servin-Rojas M, Olivas-Martinez A, Toapanta-Yanchapaxi L, García-Juárez I. Liver Transplantation in Mexico. *Clin Liver Dis.* 2022;19(2):53-58. doi:10.1002/cld.1155

Anexos

ANEXO 1

TABLA 1

DATOS GENERALES

	Total	Mujeres	Hombres	
n	507	285	222	
Edad (media (DE))	57.21 (13.43)	58.39 (12.96)	55.70 (13.89)	0.025
Etiología (%)				<0.001
VHC	160 (31.6)	99 (34.7)	61 (27.5)	
MALFD / Criptogenica	191 (36.7)	89 (31.3)	103 (46.0)	
Alcohol	40 (7.9)	7 (2.5)	33 (14.9)	
HAI/CBP/CEP	74 (14.6)	62 (21.8)	12 (5.4)	
Otra	42 (8.3)	28 (9.7)	14 (6.2)	
Desenlace (%)				0.063
Vivos	420 (86.5)	243 (85.3)	196 (88.3)	
Fallecidos	68 (13.4)	42 (14.7)	26 (11.7)	
Pacientes trasplantados	57 (11.2)	24 (8.4)	33 (14.9)	0.033
Descompensación (%)	358 (70.8)	187 (65.8)	171 (77.0)	0.008
Ascitis (%)	193 (38.1)	95 (33.3)	98 (44.1)	0.024
Grado de ascitis(%)				0.096
1	128 (25.2)	63 (22.1)	65 (29.3)	
2	52 (10.3)	28 (9.8)	24 (10.8)	
3	15 (3.0)	6 (2.1)	9 (4.1)	
varices (%)	264 (52.1)	141 (49.5)	123 (55.4)	0.216
Sangrado variceal (%)	162 (32.0)	81 (28.4)	81 (36.5)	0.066
Encefalopatía (%)	117 (23.1)	48 (16.9)	69 (31.1)	<0.001
Grado encefalopatía (%)				0.002
1	77 (15.2)	32 (11.2)	45 (20.3)	
2	35 (6.9)	14 (4.9)	21 (9.5)	
3	3 (0.6)	3 (1.1)	0 (0.0)	

TABLA 2

ESCALAS PRONOSTICAS

Child-Turcott-Pugh (%)		Mujeres	Hombres	<0.001
A	152 (30.0)	106 (37.2)	46 (20.7)	
B	272 (53.6)	143 (50.2)	129 (58.1)	
C	83 (16.4)	36 (12.6)	47 (21.2)	
CTP puntaje *	7.77 (1.68)	7.50 (1.63)	8.11 (1.70)	<0.001
MELD *	13.50 (6.49)	12.18 (5.47)	15.19 (7.27)	<0.001
MELD-Na*	16.40 (6.47)	15.15 (5.69)	18.00 (7.04)	<0.001
MELD3*	15.44 (6.81)	14.62 (6.04)	16.50 (7.58)	0.002

*Expresado en media y desviación estándar.

TABLA 3

PARAMETROS BIOQUIMICOS

		Mujeres	Hombres	
BT (mg/dL)	3.06 (4.09)	2.61 (2.89)	3.63 (5.18)	0.005
BD (mg/dL)	1.58 (3.44)	1.49 (3.64)	1.70 (3.18)	0.504
BI (mg/dL)	1.61 (1.71)	1.38 (1.22)	1.91 (2.15)	0.001
ALT (U/L)	64.37 (71.16)	64.29 (74.27)	64.48 (67.13)	0.976
AST (U/L)	88.11 (110.77)	92.82 (136.95)	82.06 (62.67)	0.279
AST/ALT	1.57 (0.69)	1.58 (0.75)	1.55 (0.62)	0.673
		228.74	188.01	
FA (U/L)	210.91 (211.36)	(226.03)	(188.93)	0.031
proteínas totales (g/dL)	7.12 (0.90)	7.26 (0.89)	6.95 (0.88)	<0.001
Albumina (g/dL)	3.36 (0.73)	3.41 (0.70)	3.29 (0.77)	0.055
Globulinas (g/dL)	3.76 (0.91)	3.84 (0.89)	3.65 (0.92)	0.018
Albumina/Globulina	0.97 (0.40)	0.95 (0.35)	1.00 (0.46)	0.202
Sodio (mmol/L)	137.09 (4.58)	137.26 (4.41)	136.88 (4.79)	0.358
Potasio (mmol/L)	4.23 (0.59)	4.20 (0.56)	4.28 (0.63)	0.15
Cloro (mmol/L)	105.79 (4.77)	105.72 (4.63)	105.86 (4.95)	0.74
CO2 (mmol/L)	22.75 (3.19)	22.91 (3.20)	22.55 (3.17)	0.215
Glucosa (mg/dL)	110.26 (49.14)	112.75 (56.67)	107.06 (37.19)	0.196
BUN (mg/dL)	20.24 (16.63)	18.78 (15.85)	22.12 (17.43)	0.025
Urea (mg/dL)	41.03 (33.21)	37.81 (30.44)	45.19 (36.11)	0.013
Crea (mg/dL)	0.93 (1.04)	0.86 (1.25)	1.03 (0.66)	0.057
Eritros x10 ⁶	3.93 (0.73)	3.98 (0.67)	3.87 (0.79)	0.089
Hb (G/dL)	12.56 (2.49)	12.51 (2.13)	12.62 (2.88)	0.619
Hto (%)	38.42 (23.55)	39.57 (30.72)	36.95 (7.34)	0.215
VCM (fL)	95.93 (36.21)	93.43 (9.58)	99.14 (53.53)	0.078
HCM (pg)	33.05 (15.05)	32.66 (18.07)	33.54 (9.95)	0.513
CHCM (g/dL)	34.30 (13.45)	34.80 (17.83)	33.67 (2.22)	0.346
ASE (%)	16.71 (3.43)	16.64 (3.56)	16.81 (3.26)	0.592
Leu (x10 ³ /uL)	7.14 (20.32)	7.39 (26.39)	6.82 (7.09)	0.754
Linfocitos (%)	24.11 (11.94)	25.64 (12.15)	22.14 (11.40)	0.001
Monocitos (%)	10.30 (33.06)	8.56 (7.09)	12.54 (49.28)	0.179
Neutrófilos (%)	63.11 (14.26)	62.28 (14.53)	64.18 (13.86)	0.137
Eosinófilos (%)	3.11 (11.20)	2.23 (2.61)	4.24 (16.62)	0.046
Basófilos (%)	0.74 (2.66)	0.55 (0.71)	0.99 (3.93)	0.065
Plaquetas (x10 ³ /uL)	111.70 (76.10)	118.50 (84.55)	102.97 (62.74)	0.022
Volumen plaquetario medio (fL)	11.02 (32.60)	12.49 (43.40)	9.11 (1.40)	0.248
TP (s)	14.48 (6.36)	13.83 (2.68)	15.33 (9.06)	0.008
INR	1.28 (0.28)	1.25 (0.25)	1.33 (0.31)	0.002
TTP (s)	33.68 (7.92)	32.47 (7.18)	35.23 (8.55)	<0.001

Tabla 4.

Tablas cruzadas comparando MELDNa y MELD 3.0 por género de candidatos a trasplante hepático.

HOMBRES						HOMBRES + DEFUNCION					
MELD-Na/MELD	6-9	10-19	20-29	30-39	+40	MELD-Na/MELD	6-9	10-19	20-29	30-39	+40
3.0	9	10-19	20-29	30-39	+40	3.0	9	19	29	30-39	+40
6-9	11	0	0	0	0	6-9					
10-19	23	116	0	0	0	10-19	1	14	0	0	0
20-29	0	10	43	1	0	20-29	0	2	5	0	0
30-39	0	0	6	8	1	30-39	0	0	1	1	1
+40	0	0	0	0	3	+40	0	0	0	0	1

MUJERES						MUJERES + DEFUNCION					
MELD-Na/MELD	6-9	10-19	20-29	30-39	+40	MELD-Na/MELD	6-9	10-19	20-29	30-39	+40
3.0	9	10-19	20-29	30-39	+40	3.0	9	19	29	30-39	+40
6-9	36	1	0	0	0	6-9	4	0	0	0	0
10-19	19	176	5	0	0	10-19	2	24	4	0	0
20-29	0	6	34	2	0	20-29	0	1	5	0	0
30-39	0	0	2	3	1	30-39	0	0	1	1	0
+40	0	0	0	0	0	+40	0	0	0	0	0

Las áreas demarcadas en rojo, indican supra categorización (categoría MELD 3.0 > MELDNa), las áreas en azul indican infra categorización (categoría MELD 3.0 < MELDNa)

Tabla 5.

Reclasificación de pacientes candidatos a trasplante hepático entre MELDNa y MELD 3.0.

	Total n	Reclasificados		Ganancia global	Defunción n	Reclasificados		Ganancia global
		supra	sub			supra	sub	
	507	76	10 (1.9%) 66 (13%)	-56 (11.1%) -37 (16.6%)	68	13	5 (7.3%) 8 (11.7%)	-3 (4.4%) -3
Hombres	222	41	2 (0.9%) 39 (17.5%)		26	5	1 (3.8%) 4 (15.3%)	(11.5%)
Mujeres	285	35	8 (2.8%) 27 (9.4%)	-19 (6.6%)	42	8	4 (9.5%) 4 (9.5%)	0 (0%)

Tabla 6.

Reclasificación de pacientes candidatos a trasplante hepático entre MELDNa y MELD 3.0 por W. Ray Kim et al. ³²

	Total n	Reclasificados		Ganancia global	Defunción n	Reclasificados		Ganancia global
		supra	Sub			supra	sub	
	8823	1196	890 (10.1%) 306 (3.5%)	584 (6.6%) 64 (1.2%)	51 22	79	62 (12.1%) 17 (3.3%)	45 (8.8%) 12 (5.4%)
Hombres	5580	630	347 (6.2%) 283 (5%)	525 (16.1%)	1	40	26 (11.7%) 14 (6.3%)	
Mujeres	3243	561	543 (16.7%) 18 (0.6%)		29 3	39	36 (12.2%) 3 (1%)	33 (11.2%)

Cronograma de Actividades.

	Febrero- Marzo 2022	Abril 2022	Mayo 2022	Junio 2022	Julio 2022
Redacción y revisión de protocolo	XXXXX				
Revisión y corrección por tutor	XXXXX				
Correcciones de Protocolo	XXXX	XXXX			
Recolección de datos		XXXX	XXXX		
Redacción de hallazgos				XXXX	
1ª y 2a revisión de escrito				XXXXX	
Edición y redacción final					XXXXX