

Pros y contras de una lista de espera única para trasplante hepático

María Pleguezuelo^a, Rubén Ciria^{b,*}, Javier Briceño^b, Manuel de la Mata^a y Pedro López-Cillero^b

^aUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^bUnidad de Cirugía Hepatobiliaria y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

La tasa de donaciones en España es la más alta del mundo, con 34,6 casos por millón de habitantes¹, lo cual ha posibilitado un aumento progresivo de actividad de trasplante hepático (TH). Sin embargo, el número de candidatos a trasplante excede al de donantes. La mejoría en los resultados del TH, junto a la extensión de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y la ampliación de la lista de enfermedades subsidiarias de trasplante como el carcinoma hepatocelular (HCC) u otras enfermedades que previamente se consideraban contraindicaciones para éste, han provocado que la demanda de hígados haya superado con creces su disponibilidad. Desde 1991 la cifra de candidatos a trasplante de hígado ha aumentado 10 veces, mientras que el número de donantes sólo se ha duplicado. En 2008 se realizaron 1.112 TH en nuestro país, sin embargo, la cifra de pacientes en espera de un hígado alcanzó los 2.165. Este crecimiento dispar ha provocado un mayor tiempo de permanencia en lista y, con ello, un aumento del número de fallecimientos durante la espera, que en España oscila en torno a un 8%¹. Los factores que determinan la mortalidad en lista de espera incluyen no sólo la tasa de donantes y el número de pacientes incluidos, sino también el modo en que se adjudican los órganos. Ante esta situación, es de vital relevancia la aplicación de métodos para una adecuada selección de los candidatos a trasplante, así como para establecer el momento óptimo de éste. La reflexión ética ante esto es inevitable, ya que la utilización de cualquier criterio de priorización implica que necesariamente los pacientes no seleccionados fallecerán por no poder recibir un órgano a tiempo.

Sistemas de priorización

En las etapas iniciales del TH, era cada centro trasplantador el que recibía la oferta de un órgano, decidía su aceptación y elegía al candidato que lo recibiría, sin considerar otros pacientes y centros ajenos a él. Sin embargo, la creciente demanda de órganos ha obligado al desarrollo de medidas reguladoras de la distribución de los injertos. Inicialmente se propuso el "longest-first" como método de adjudicación de órganos, de modo que el trasplante se priorizaría según la antigüedad del paciente en la lista. En este caso, la supervivencia postrasplante lógicamente es mayor, ya que se selecciona a pacientes con buena situación clínica que han sobrevivido largos períodos de espera; sin embargo, se asocia también a una mayor tasa de mortalidad durante la estancia en lista. Por el contrario, el "sickest-first" su-

pone la realización del trasplante según la gravedad clínica de los pacientes incluidos, ya que es la gravedad de la enfermedad hepática en el momento de inclusión en lista, y no el tiempo de permanencia en ésta, el factor que más contribuye a la mortalidad pretrasplante. La aplicación de este sistema de priorización lograría una reducción de la mortalidad en la lista de espera, pero podría asociarse a una mayor tasa de mortalidad postrasplante debido a su avanzado estado de deterioro clínico. Sin embargo, de no recibir un trasplante a la mayor brevedad, esos pacientes fallecerían irremediablemente en un corto período.

De forma concisa, los sistemas de priorización pueden basarse en criterios de "urgencia médica" o en criterios de "utilidad". En el primer caso, la adjudicación de órganos se realizaría según la probabilidad de fallecimiento de cada paciente en caso de no recibir un trasplante (*sickest-first*), siendo claro ejemplo de este modelo el sistema MELD (*model for end-stage liver disease*). La implantación de este sistema conllevaría una reducción de la tasa de mortalidad en lista de espera, pero cabría esperar un peor pronóstico postrasplante al transplantarse los pacientes más graves. Por el contrario, los modelos basados en la "utilidad" pretenden alcanzar unos mejores resultados postrasplante mediante la priorización de los pacientes con mayor supervivencia postrasplante estimada y, por tanto, generando irremediablemente una mayor mortalidad en lista de espera.

Para gestionar listas de espera en función de la gravedad de los pacientes (*sickest-first*), debemos disponer de parámetros objetivos, fáciles de obtener en cualquier centro hospitalario, con alto valor predictivo de la gravedad de la enfermedad y aplicables a todos los pacientes en lista de espera². La clasificación de *Child-Pugh*, ampliamente difundida y utilizada, incluye el nivel de encefalopatía y de ascitis entre sus parámetros, lo cual le confiere un cierto grado de subjetividad. En febrero de 2002, la UNOS (United Network for Organ Sharing) inició la aplicación del sistema MELD en Estados Unidos para la distribución de órganos en el TH. En ese mismo año, este sistema entró en vigencia en nuestro país en la comunidad andaluza y ha continuado aplicándose hasta nuestros días en un número creciente de áreas geográficas. El sistema MELD permite predecir el riesgo que un paciente con hepatopatía tiene de fallecer en un período de 3 meses. Esta puntuación puede obtenerse de forma sencilla y objetiva a partir de 3 valores de laboratorio: creatinina, bilirrubina e INR (*index normalized ratio*).

Tras implantación del sistema MELD en Estados Unidos, se observó una disminución de la mortalidad en lista de espera, sin aumentar la mortalidad postrasplante^{3,4}. No obstante, este modelo no está exento de limitaciones. Una de las críticas que se le atribuyen es la gran influencia que las variaciones en la creatinina sérica puede tener en la puntuación final⁵. Aunque la superioridad del sistema MELD

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rubenciria@hotmail.com (R. Ciria).

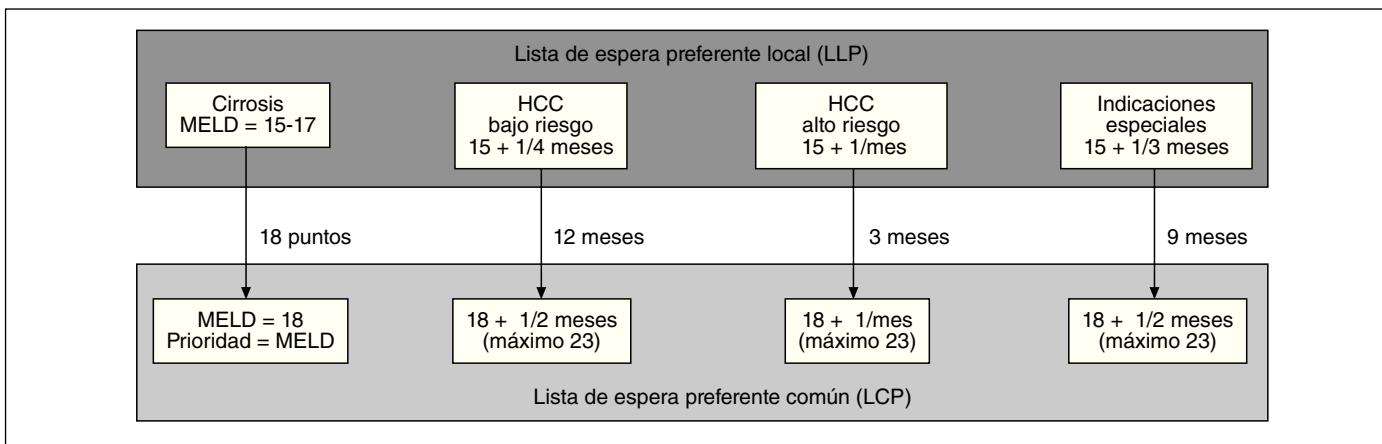


Figura 1. Algoritmo de distribución de órganos para el trasplante ortotópico de hígado en Andalucía. HCC: hepatocarcinoma.

frente a otros modelos de priorización se halla en la relación que establece entre la función renal y la mortalidad en cirróticos⁶, la creatinina supone sólo una estimación aproximada de la filtración glomerular⁷. Más aún, los valores de creatinina en sangre pueden alterarse con los tratamientos diuréticos y, además, se ha descrito su asociación con el sexo, siendo de manera general más bajos en mujeres, lo cual podría limitar las oportunidades de éstas al acceso al trasplante⁸. Otras limitaciones de este modelo incluyen la exclusión de complicaciones de la hipertensión portal (ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía o hemorragia digestiva), que por sí mismas predicen la mortalidad de pacientes cirróticos, así como de otras enfermedades subsidiarias de TH como el síndrome de Budd-Chiari, la poliquistosis hepática, enfermedades metabólicas, fibrosis quística, etc.

Los pacientes con hepatocarcinoma (HCC) en lista de espera suelen tener una función hepática mejor conservada, y consecuentemente menor puntuación MELD. Sin embargo, el pronóstico de estos pacientes viene determinado por la posibilidad de progresión tumoral, de sobreponer los criterios de TH y de ser excluidos de la lista. Con intención de solucionar tal situación, la UNOS asignó una puntuación MELD = 24 a los pacientes con tumores de pequeño tamaño (< 2 cm), mientras que en caso de presentar un nódulo de mayor tamaño (2-5 cm) o hasta 3 nódulos (todos ellos < 3 cm), se le otorgaría un MELD = 29. Un análisis posterior de los resultados obtenidos con esta medida, mostró haber provocado un aumento del número de trasplantes por HCC, en detrimento de los pacientes con insuficiencia hepática sin tumor. Por ello, en fases sucesivas se ha reducido la puntuación asignada a los tumores de mayor tamaño o multinodulares (T3) y se ha suprimido los puntos adicionales para los tumores pequeños (T2). Actualmente, se acepta que esta puntuación se establece sobre bases empíricas y debe ser adaptada por cada organización de trasplante con el objetivo de conceder a los pacientes con HCC una probabilidad de acceso al trasplante que se traduzca en un riesgo de exclusión por progresión similar al de mortalidad por complicaciones de la cirrosis de los pacientes sin HCC (fig. 1).

Aunque aún lejos de constituir el modelo perfecto, el MELD se considera actualmente el sistema más apropiado para afrontar la mortalidad en lista de espera derivada de la escasez de órganos. Su aplicación pretende otorgar equidad en el acceso al trasplante con independencia del lugar de residencia y del momento en el que se establece su indicación. En los últimos años se han propuesto variaciones del MELD que podrían mejorar su valor pronóstico. La más aceptada es la incorporación de la hiponatremia como variable en el cálculo de la puntuación MELD (MELD-Na)⁹, ya que ésta parece ser más precoz y sensible que la creatinina para identificar el subgrupo de cirróticos con peor pronóstico^{10,11}.

Aunque el modelo MELD ha demostrado ser un buen sistema para predecir la mortalidad pretrasplante, no ha demostrado una eficacia similar en la estimación de la mortalidad postrasplante. Por ello, recientemente se ha propuesto el desarrollo de sistemas que en lugar de basarse en la "urgencia" o en la "utilidad" lo hagan en la "supervivencia". Estos modelos pretenden alcanzar mejores resultados en mortalidad pre y postrasplante mediante la priorización de los pacientes que más beneficio lograrían en términos de supervivencia global, entendiendo ésta como la teórica supervivencia a los 5 años en caso de recibir o de no recibir un injerto¹².

Situación actual

Estados Unidos

El algoritmo establecido por la UNOS para la distribución de órganos considera criterios geográficos, de gravedad y de tiempo de espera en lista. De tal modo que la ordenación de pacientes se realiza considerando la prioridad local y regional, y dentro de cada grupo sanguíneo los pacientes se ordenan según la puntuación MELD. En caso de igualdad en estos criterios, se considera el tiempo en lista de espera.

España

En nuestro país, la ONT (Organización Nacional de Trasplantes) se concibió como un sistema reticular para facilitar la comunicación entre los ámbitos nacional, autonómico y local. El sistema de distribución de órganos se basa en 2 tipos de criterios: criterios médicos, que se consensúan con los equipos de trasplante, y criterios geográficos, que se consensúan y revisan en la Comisión Permanente de Trasplantes del Consejo Interterritorial, donde están representados los coordinadores de trasplantes de todas las comunidades autónomas¹. Sólo los pacientes que presentan fallo hepático fulminante o disfunción primaria del injerto tienen prioridad nacional para el trasplante (código 0). De manera general, los demás casos (más del 90% de los que se incluye en lista de espera) se consideran electivos y la prioridad de éstos se establece en cada centro¹³.

Cuando un paciente se encuentra en código 0, tiene prioridad nacional, lo que significa que el primer donante que surge es ofrecido por la ONT al equipo de trasplante donde se encuentra dicho receptor, y la oferta se hace directamente para ese paciente; por tanto, en estas situaciones la oferta se hace por paciente, no por centro. En las situaciones críticas (pacientes en situación de extrema gravedad pero que no cumplen los criterios para ser incluidos

en código 0), la prioridad puede establecerse por acuerdo entre centros de una misma zona geográfica. Finalmente, en el caso de los pacientes que se hallan en lista electiva, la situación depende del tipo de organización de cada área. En el caso de no existir una lista de espera común, la oferta se realiza por centros, con el cumplimiento de unos criterios médicos que fundamentalmente hacen referencia a grupo sanguíneo, edad y peso de donante y receptor.

Lista de espera única

En algunas comunidades de nuestro país se ha instaurado un sistema común de gestión de la lista de espera. Éste es el caso de Andalucía, donde los 4 centros trasplantadores siguen una política de preferencia local y regional basada en el MELD (fig. 1). Segundo este sistema de gestión, los pacientes acceden a la lista electiva con puntuaciones $MELD \geq 11$. Una puntuación $MELD = 15-17$ constituye criterio para inclusión en lista de espera preferente local (LEPL), debiendo actualizarse esta puntuación al menos cada 3 meses. Una vez alcanzados los 18 puntos, el paciente pasará a la lista de espera preferente común (LEPC), y se actualizará la prioridad al menos cada 30 días. De este modo, ante la existencia de un donante, y siempre que no haya ningún código 0 de preferencia nacional, la ONT ofrecerá el órgano para el paciente con mayor puntuación MELD en la lista de espera regional/común que cumpla los requisitos de compatibilidad de grupo sanguíneo.

Los pacientes con HCC también se incluyen en este sistema de gestión. En estos casos, la prioridad depende del riesgo asignado al tumor:

- HCC de bajo riesgo. Se asignará una puntuación de 15 puntos para su inclusión en LEPL y se irá sumando 1 punto por cada 4 meses de estancia en lista. Una vez cumplidos 12 meses de espera, se incluirá en LEPC con una prioridad de 18 puntos y aumentando 1 punto cada 2 meses de espera hasta un máximo de 23 puntos.
- HCC de alto riesgo. Se incluirá en lista LEPL con una prioridad de 15 puntos, que irá incrementándose cada mes de estancia en lista a razón de 1 punto por mes. Una vez haya completado 3 meses en lista, pasará a la LEPC con una prioridad de 18 puntos. Se aumentará 1 punto por cada mes de espera en esta lista hasta un máximo de 23 puntos.

Las demás indicaciones especiales (excepciones al MELD) se incluirán en LEPL con una puntuación de 15, sumando 1 punto por cada 3 meses de permanencia en ésta. Una vez alcanzados los 9 meses de espera, pasarán a la LEPC con una prioridad de 18 puntos y añadiendo 1 más por cada 2 meses de espera hasta alcanzar un máximo de 23 puntos.

Los primeros resultados de la aplicación del sistema MELD en Andalucía¹⁴ mostraron una disminución de la mortalidad en lista de espera (fig. 2), sin disminuir la supervivencia posttrasplante. La creación de una lista de espera única pretende trasplantar precozmente a los pacientes que por su gravedad más lo necesitan, sin limitaciones del área geográfica de residencia ni el tiempo en lista. Así, se aseguraría un mejor acceso al trasplante de los pacientes que más lo necesitan en esa región, sin limitaciones derivadas del balance entre el número de donantes y receptores en cada centro. Para ello, es imprescindible unificar los criterios de manejo de la lista de espera con el fin de lograr la máxima equidad en la distribución de órganos. Esta homogeneización de criterios debe abarcar los siguientes aspectos:

- Criterios de inclusión de los pacientes en lista de trasplante. Enfermedades que pueden incluirse, y el momento en el que debe hacerse. Para mantener la mayor equidad posible, es preciso asegurar que las técnicas de laboratorio empleadas en cada centro sean similares, ya que se ha demostrado la existencia de variabilidad significativa entre centros en el cálculo del MELD debido al uso de diferentes tecnologías para la determinación de los parámetros bioquímicos que lo definen¹⁵. Una solución alternativa sería la designación de un laboratorio central en cada área; sin embargo, las amplias variaciones a las que puede verse sometida la creatinina dificultarían las actualizaciones del MELD, en caso de tener que realizarse en un centro ajeno a aquel donde se encuentre hospitalizado el paciente.
- Criterios de exclusión de pacientes. Son varias las causas por las que un paciente deba ser excluido de la lista. Éstas incluyen, entre otras, períodos de mejoría del paciente (en cuyo caso el riesgo asociado a la realización de un trasplante superaría al de mantenerse en la situación clínica actual) o de empeoramiento (pacientes en situación clínica crítica con complicaciones que suponen un grave riesgo para la vida en caso de someterse al trasplante).
- Criterios de aceptación de donantes. Edad, tiempo de isquemia, grado de esteatosis hepática, etc.

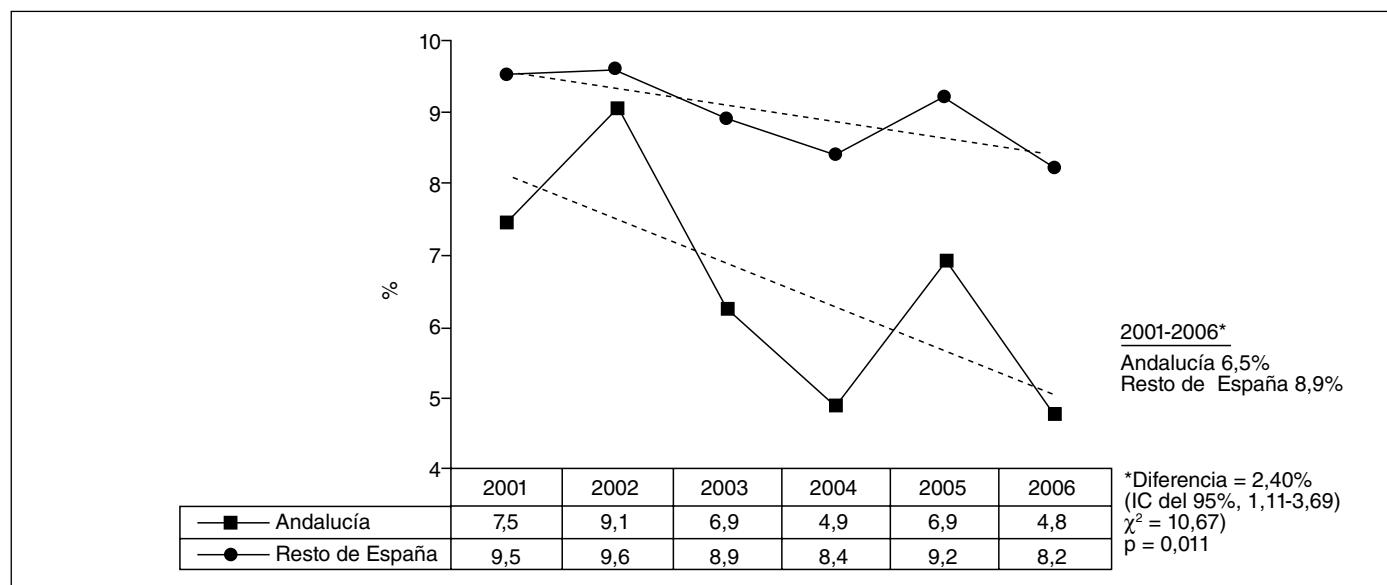


Figura 2. Comparación de la tasa de mortalidad en lista de espera de trasplante hepático en Andalucía frente al resto de España (2001-2006). IC: intervalo de confianza.

- Técnicas quirúrgicas y tratamientos médicos e inmunodepresores utilizados.

Todo ello debe enmarcarse en un ambiente de confianza entre los diferentes centros y profesionales dedicados al TH, con implicación de la administración y manteniendo una absoluta transparencia en cada uno de los procesos.

Asimismo, la realización de auditorías y de análisis retrospectivos constituye una herramienta valiosa para la toma de decisiones.

Entre todos hemos conseguido que los españoles sean los ciudadanos del mundo que mayores probabilidades tienen de acceso al trasplante. Sin embargo, todavía queda un camino por recorrer para conseguir que ese acceso sea completamente equitativo, independientemente de su lugar de residencia o centro de trasplante de referencia.

Bibliografía

1. Memoria anual de la ONT. 2007-2008. Disponible en: <http://www.ont.es>
2. Cuende N, Miranda B, Canon J, Naya MT, Garrido G. Criterios de priorización para el acceso al trasplante. El caso del trasplante hepático en España. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:380-6.
3. Lake JR. MELD--an imperfect, but thus far the best, solution to the problem of organ allocation. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2008;17:5-7.
4. Monteiro F, Coria SA, Boni R, Pereira LA. Model for end-stage liver disease: impact of the new deceased donor liver allocation policy in São Paulo, Brazil. *Transplant Proc*. 2009;41:226-8.
5. De la MM, Barrera P, Fraga E. Lista de espera de trasplante hepático: ¿hay que establecer prioridades? *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28 Suppl 1:27-31.
6. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl:S100-7.
7. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992;38:1933-53.
8. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Nair D, Patch D, Burroughs AK. MELD and gender in the waiting list for liver transplantation. *Transplantation*. 2008;85:1509-10.
9. 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;130:1652-60.
10. Heuman DM, Bou-Assi SG, Habil A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology*. 2004;40:802-10.
11. Ruf AE, Kremers WK, Chávez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*. 2005;11:336-43.
12. Schaubel DE, Guidinger MK, Biggins SW, Kalbfleisch JD, Pomfret EA, Sharma P, et al. Survival benefit-based deceased-donor liver allocation. *Am J Transplant*. 2009; 9:970-81.
13. Miranda B, Canon J, Cuende N, Garrido G, Naya MT, Fernández-Zincke E. Disparities in access to liver transplantation in Spain. *Transplantation*. 2003;76:1398-403.
14. De la MM, Cuende N, Huet J, Bernardos A, Ferron JA, Santoyo J, et al. Model for end-stage liver disease score-based allocation of donors for liver transplantation: a Spanish multicenter experience. *Transplantation*. 2006;82:1429-35.
15. Xiol X, Ginés P, Castells L, Twose J, Ribalta A, Fuentes-Arderiu X, et al. Clinically relevant differences in the model for end-stage liver disease and model for end-stage liver disease-sodium scores determined at three university-based laboratories of the same area. *Liver Transpl*. 2009;15:300-5.