

Priorización en la lista de espera para trasplante

Juan C. García-Valdecasas^a, José Fuster^a, Ramón Charco^a, Constantino Fondevila^a, Juana Ferrer^a, Miguel Navasa^b, Antonio Rimola^b y Pere Ginés^b

^aServicio de Cirugía General y Digestiva. Unidad de Trasplante Hepático. ^bServicio de Hepatología. Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Desde que, en 1963, Thomas Starzl realizó el primer trasplante hepático, hasta la actualidad, ha tenido lugar un gran número de acontecimientos, entre los que se encuentran la NIH Consensus Development Conference, en 1983¹, donde éste fue reconocido como una alternativa válida en el tratamiento de las enfermedades terminales del hígado, la aparición de la ciclosporina A, que revolucionó los resultados globales del trasplante, incluido el trasplante hepático; el abordaje del procedimiento quirúrgico con la conservación de la vena cava, que simplificaba ostensiblemente la intervención², etc. Quizá el aspecto más problemático que se ha ido desarrollando a lo largo de los últimos años tiene que ver con el éxito sin precedentes de este tipo de trasplantes. Su incidencia no iba a ser superior a 10-15 receptores por millón de habitantes. En cualquier caso, las expectativas más optimistas se han roto y, en la actualidad, la incidencia alcanza, en un país como España, los 30 receptores por millón de habitantes, muy superior a lo inicialmente contemplado por expertos como el propio Starzl. Este elevado número de indicaciones ha dado lugar a una lista de espera y, con ello, a la pérdida de pacientes pendientes de un trasplante como consecuencia de la aparición de complicaciones o simplemente la evolución de la enfermedad.

Criterios iniciales y su relación con los resultados

Una de las mayores dificultades en las primeras épocas era identificar a aquellos pacientes cuya inclusión en lista de espera estaba justificada; esto implicaba, por un lado, una situación clínica considerada como terminal, es decir, con una esperanza de vida inferior a la que en aquel entonces se obtenía mediante el trasplante, y en segundo lugar, unas condiciones físicas adecuadas para aguantar una intervención de este tipo. Cuanto peor era la situación clínica, peor eran las condiciones físicas, lo que hacía que la selección fuera muy estricta para obtener unos buenos resultados.

A principios de los años ochenta se planteaba el trasplante siempre y cuando la esperanza de vida fuera inferior a 6 meses y el paciente no tuviera ningún tipo de enfermedad asociada. En 1988, con la aparición de la ciclosporina A, los resultados dieron un salto cualitativo espectacular, y la probabilidad de sobrevivir después del trasplante ascendió a un 80% durante el primer año^{2,3}. Con estos resultados, las indicaciones aumentaron y, con ello, el problema de la lista de espera y la pérdida de pacientes pendientes de un trasplante.

Se imponía, así, un criterio que permitiera identificar a los pacientes con menos probabilidades de esperar; sin embargo, en el caso de la enfermedad hepática terminal esto era sumamente difícil. La mayoría de los grupos entonces optaron por trasplantar en función del tiempo en lista y siguiendo un riguroso orden de entrada en lista. Se asumía que se perderían pacientes, pero al mismo tiempo se evitaba tomar decisiones in extremis, cuando menos, en algunas ocasiones equivocadas, y luego trasplantar de forma sistemática al más evolucionado, lo que podía condicionar los resultados. Hay que entender que, con la experiencia (siempre corta) de los programas españoles, era imperativa la obtención de unos buenos resultados.

Creación de una infraestructura adecuada para la donación (OCATT/ONT)

De forma paralela, los hospitales con actividad en trasplante se preparaban para la detección de posibles donantes; primero con la formación de personal capaz de identificar y diagnosticar a los donantes (coordinadores de trasplante); después con la creación de una red que facilitaba e incentivaba la donación, e identificaba el receptor adecuado. Esta situación se desarrolló inicialmente en Cataluña; con posterioridad, las necesidades hicieron que esta infraestructura local se hiciera nacional, contemplando el mismo diseño. La existencia de coordinadores de trasplante, en principio médicos y su presencia en aquellos hospitales con actividad transplantadora se mostró como sumamente eficaz, y en la actualidad, el modelo español se exporta a todo el mundo. España, con un índice de donación por encima de los 34 donantes por millón de habitantes, es el país más eficaz del mundo⁴.

El modelo español consiste básicamente en la promoción de la donación, la obtención de aquello que se genera y, por tanto, el estímulo permanente de intentar conseguir el mayor número de donantes. Lo que es local, se queda local, de la misma forma que lo autonómico. Únicamente se rompe este criterio en presencia de una urgencia vital.

A pesar de todo, el número de trasplantes es siempre inferior al número de indicaciones, lo que comporta una pérdida más o menos importante de pacientes en lista de espera. Hacía falta un sistema que garantizara una distribución justa y transparente, y a la vez que se evitara el trasplante excesivamente avanzado que pusiera en peligro los resultados y, con ello, los diferentes programas de trasplante hepático.

Tiempo en lista de espera

La dificultad de poder predecir la evolución final de la enfermedad hepática y la ausencia de sistemas capaces de mantener la vida del enfermo hasta el trasplante hacía necesario

Correspondencia: Dr. J.C. García-Valdecasas.
Servicio de Cirugía General y Digestiva.
Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: jcvalde@clinic.ub.es

un sistema objetivo, transparente y que pudiera ser entendido tanto por los medios de comunicación como por la población en general.

El tiempo en lista de espera cumplía estos criterios y todo el mundo entendía la preferencia del que lleva más tiempo. Esto fue muy claro durante los primeros años, cuando prácticamente se trasplantaba a todo aquel que entraba en la lista, ya que el tiempo medio era inferior a los 3 meses.

Sin embargo, poco a poco, la inclusión de un mayor número de pacientes hizo que se fuera alargando el tiempo y con ello aumentarían las probabilidades de caída en lista. Sin embargo, los grupos de trasplante se resistían a renunciar a ese sistema, porque, además de ser objetivo, no condicionaba los resultados. El establecimiento de una priorización obligaba a trasplantar a quien estuviese en situación más precaria, y con ello se iban a condicionar los resultados del trasplante; además, obligaba al establecimiento de una lista única donde cobraba mayor importancia el paciente, independientemente del hospital al que perteneciera. Todo ello parecía asumible si no fuera porque eliminaba uno de los aspectos que había hecho a España pionera en donación de órganos como era la incentivación en la donación. Este aspecto ya se había comprobado en el grupo de Eurotransplant, donde la imposición de una única lista nacional de receptores y una priorización en función de: a) estado general; b) tiempo en lista, y c) distancia de hospital generador, había dado lugar a una disminución en las donaciones por millón de habitantes muy significativa y que todavía continúa en la actualidad (14 donantes por millón de habitantes y año).

Necesidad de una priorización en lista

A pesar de que las cifras aportadas por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) indicaban una mortalidad en lista de espera de alrededor del 7 al 10%, la sensación es que la distribución de esta mortalidad, o caída en lista, no era uniforme, y algunos grupos consideraban que ésta se encontraba infravalorada. Recientemente, nuestro grupo ha llevado a cabo un estudio en el que se ha evaluado a un total de 460 pacientes que entraron en lista en un período de 4 años. En el estudio se aprecia que 84 pacientes fallecieron sin llegar a ser trasplantados y 10 más fueron excluidos una vez en lista. La probabilidad de caer de la lista de espera fue de un 23% a los 12 meses y de un 33% a los 18 meses. La probabilidad de supervivencia del paciente trasplantado fue del 90 y el 80% a los 1 y 3 años, respectivamente. Sin embargo, evaluados en función de la «intención de tratamiento» la probabilidad de supervivencia era del 78 y el 68%, a los 1 y 3 años, respectivamente^{5,6}. Este estudio también puso de manifiesto que el sistema MELD (Model for End-Stage Liver Disease) se correlacionaba de forma muy significativa con la probabilidad de muerte en lista de espera. Cuanto mayor era la puntuación MELD, mayor era la probabilidad de fallecer en lista de espera. Efectivamente, mientras que aquellos en lista con una puntuación MELD inferior a 15 prácticamente no se perdían en lista, los pacientes con una puntuación MELD por encima de 15 tenían una probabilidad que ascendían de forma progresiva en función de la puntuación. Se hacía necesario un sistema que permitiera identificar al paciente de riesgo y parecía que el sistema MELD podía ser el adecuado.

Sistema de priorización objetivo

El sistema de priorización hasta entonces utilizado por la mayoría de grupos se demostró poco eficiente. Efectivamente, la priorización en función del tiempo en lista de espera

era objetivo y transparente, y evitaba la realización de trasplantes inútiles, lo que redundaba en unos buenos resultados. Sin embargo, no parecía equitativo y, por lo anteriormente señalado, tampoco parecía eficaz.

Se hacía necesario un sistema de evaluación objetivo, capaz de identificar al paciente de riesgo en donde el tiempo en lista de espera quedara minimizado, pero al mismo tiempo se evitara la realización de trasplantes inútiles. Había, además, que huir de la evaluación subjetiva, como la presencia de ascitis o encefalopatía, como ocurría en las clasificaciones clásicas (Child, Child-Pugh, etc.) y apoyarse en aspectos objetivos como puedan ser los datos de laboratorio (bilirrubina, creatinina, INR o tiempo de protrombina). Además, este sistema debería ser capaz de evaluarse de forma periódica y a la vez poder corregir los aspectos que hubiesen dado lugar a sobre o infravaloraciones.

El MELD fue, inicialmente, diseñado para evaluar el riesgo de muerte inmediata en pacientes sometidos a la colocación de un TIPS (*transjugular portosystemic shunt*)⁷⁻⁹. Este sistema de evaluación ha demostrado ser también eficaz a la hora de evaluar el riesgo de muerte de pacientes en lista de espera de trasplante hepático. De esta forma, mediante una fórmula de evaluación objetiva y una puntuación continua, permite identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de fallecer en la lista de espera en los primeros 3 meses. Las fórmula, que ha sido validada por diferentes grupos, recoge los datos analíticos antes señalados de bilirrubina, creatinina y tiempo de protrombina medido a partir del INR. El estudio recientemente publicado por nuestro grupo también ha confirmado una relación altamente significativa entre el valor absoluto y el riesgo de muerte inmediata (3 meses).

El MELD *score*, tal y como se conoce en el mundo, permite una evaluación objetiva, transparente y susceptible de ser evaluada de forma continuada, lo que hace de este método el menos malo de todos los diseñados hasta la actualidad. Sin embargo, se reconoce que hasta un 18% de los pacientes son evaluados incorrectamente¹⁰, y la imposibilidad de valorar aspectos como la presencia de ascitis, la aparición de una peritonitis bacteriana espontánea o la existencia de episodios de encefalopatía hepática, que son factores pronósticos conocidos, le hace perder fiabilidad. En la actualidad, se están intentando incluir diferentes factores de corrección que permitan valorar adecuadamente estos aspectos.

De hecho, hay una serie de casos que, si se quiere utilizar este sistema de priorización, necesitan ser tratados de forma diferente: enfermedades como el síndrome de Budd-Chiari, la enfermedad poliquística, la polineuropatía amiloidótica familiar, el síndrome hepatopulmonar, el trasplante doble hepatorenal, etc. Quizá el que plantea uno de los mayores problemas sea el paciente con un hepatocarcinoma. Si la puntuación de MELD es lo que vale, el paciente con un hepatocarcinoma tardará en ser trasplantado y, con ello, el riesgo de que fallezca en la lista de espera aumenta de forma progresiva. Por esta razón, estos pacientes son priorizados de forma artificial dándoles unos puntos añadidos por tener un tumor. En nuestro medio, se les da un valor de 19, si el tumor es mayor de 3 cm, tiene más de un nódulo o no responde al tratamiento adyuvante¹¹. La ventaja que tiene un sistema de este tipo es que permite la corrección si se ha sobrevalorado el riesgo. Esta evaluación continuada permitirá, según la experiencia de cada grupo, modificar los puntos añadidos y, con ello, el grado de priorización.

Sistema de priorización y mantenimiento del incentivo

Se impone, pues, un sistema de priorización en el que se pueda mantener la incentivación de la donación, que tan

efectiva ha sido en nuestro medio. La OCATT (Organització Catalana de Transplantament) inició hace un año el desarrollo de un modelo que permitiera mantener todos los aspectos positivos que ha hecho de España el primer país del mundo en donación de órganos. Los aspectos fundamentales de este modelo que deben de cumplir los 3 grupos son:

1. El desarrollo de unos criterios comunes en cuanto a las indicaciones.
2. El establecimiento del sistema MELD como sistema de priorización.
3. El establecimiento de una lista única, siempre y cuando el riesgo de muerte sea elevado (por encima de un cierto valor de MELD).
4. La evaluación continuada de los resultados y la distribución, que permita la corrección de errores.

Todo esto permitirá.

1. Una distribución más equitativa de los injertos que se generan en Cataluña.
2. Mantenimiento de la incentivación, al mantener lo que se genera en el propio hospital como propio.
3. En último término, una disminución de la mortalidad o pérdida de pacientes en lista de espera.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NIH Consensus Development Conference; 1988.
2. González FX, García-Valdecasas JC, Grande L, Pacheco JL, Cugat E, Fuster J, et al. Vena cava vascular reconstruction during orthotopic liver transplantation: a comparative study. *Liver Transpl Surg.* 1998;4:133-40.
3. García-Valdecasas JC, González FJ, Grande L, Rimola A, Navasa M, Fuster J, et al. The use of the University of Wisconsin (UW) and Euro-Collins (EC) solutions either alone or in a combined method. *Transpl Int.* 1992;5:77-80.
4. Registro Español de Trasplante Hepático. Organización Nacional de Trasplantes; 2006.
5. Londono MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taura P, Mas A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology.* 2006;130:1135-43.
6. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet.* 2006;367:225-32.
7. Freeman RB. Overview of the MELD/PELD system of liver allocation indications for liver transplantation in the MELD era: evidence-based patient selection. *Liver Transpl.* 2004;10 Suppl 2:S2-3.
8. Freeman RB Jr. MELD/PELD: one year later. *Transplant Proc.* 2003;35:2425-7.
9. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl.* 2002;8:851-8.
10. Freeman RB Jr, 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 Suppl 3:S128-36.
11. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology.* 2004;127 5 Suppl 1:S261-7.