

Impacto del sistema MELD en la selección de candidatos para trasplante hepático

M. de la Mata, P. Barrera, E. Fraga, J.L. Montero, J.C. Pozo, S. Rufián, J. Padillo y G. Solórzano

Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

INTRODUCCIÓN

La tasa de mortalidad en la lista de espera de trasplante hepático se sitúa en España en torno al 10%¹. Sin embargo, este porcentaje puede aumentar en un 5-10% más si se añaden las exclusiones de esta lista por gravedad extrema y muy baja probabilidad de sobrevivir al trasplante, y los pacientes con hepatocarcinoma (CHC) que progresan y rebasan los límites de extensión aceptados.

No existe un consenso bien definido sobre los criterios de distribución de órganos, es decir, sobre la gestión de la lista de espera, que pasa a ser un factor determinante de la tasa de mortalidad pretrasplante. Frente al modelo de priorizar a los pacientes más graves, que reduciría la mortalidad pretrasplante, se propone la selección de los candidatos con mayores probabilidades de supervivencia. La defensa de cualquiera de estas estrategias introduce sesgos de índole ética de difícil evaluación. No hay en definitiva un modelo universalmente aceptado para la distribución de donantes, de tal modo que algunos centros optan por seguir un criterio cronológico en el que, respetando el grupo sanguíneo, los pacientes son trasplantados de acuerdo con el orden de inclusión.

MODELOS PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA

El riesgo de mortalidad para los pacientes con cirrosis hepática no es fácil de establecer debido a su variada etiología e historia natural, y al impacto en ésta de complicaciones agudas (hemorragia varicosa, síndrome hepatorenal, infecciones), a menudo poco previsibles, que acortan drásticamente su expectativa de vida. A pesar de esta limitación general, la puntuación de Child-Pugh ha demostrado ampliamente su valor predictivo y su uso

ha sido generalizado. Uno de los factores limitantes de esta clasificación es que introduce variables con un componente subjetivo, como la intensidad de la ascitis o de la encefalopatía².

En fechas recientes se ha difundido un nuevo modelo predictivo de mortalidad. El baremo MELD (Mayo model for End-Stage Liver Disease) está basado en una fórmula que reúne 3 variables objetivas y de fácil obtención (creatinina, bilirrubina y razón normalizada internacional)³. Esta puntuación tiene un alto poder predictivo sobre el riesgo de mortalidad a los 3 meses de su determinación. Su aplicación en el momento de inclusión en lista de espera o su incremento temporal parece ser de gran valor pronóstico en la fase pretrasplante o en la evolución postoperatoria⁴⁻⁸. Sin embargo, existen discrepancias, se han obtenido algunos resultados discordantes y se han reseñado una serie de puntos débiles que se discutirán más adelante^{9,10}.

GESTIÓN DE LA LISTA DE ESPERA: SISTEMAS DE PRIORIZACIÓN

Consideraciones generales

La distribución de donantes entre los pacientes en lista de espera no ha encontrado hasta la fecha un modelo perfecto, que supere un amplio espectro de críticas razonables, desde la evidencia científica, la ética o la política sanitaria¹¹⁻¹³. Es altamente probable que esta situación se mantenga en tanto persista el desequilibrio creciente entre necesidad y disponibilidad de donantes. Por ello, y aceptando que siempre habrá un margen de variabilidad en la práctica clínica, los grupos de trasplante deberían hacer un esfuerzo por aproximarse a los siguientes principios:

1. Debe evitarse la inclusión temprana de receptores, en previsión de un tiempo de espera prolongado. Es necesario alcanzar un acuerdo sobre los criterios mínimos para el acceso a la lista de espera.

Correspondencia: Dr. M. de la Mata.
Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: hepatoh2.hrs.sspa@juntadeandalucia.es

2. Algunos pacientes pertenecen a grupos de alto riesgo o acumulan un número elevado de factores de mal pronóstico (retrasplante, fallo hepático fulminante, cirrosis en fase muy avanzada, con malnutrición grave o disfunción renal). Estos pacientes deben ser seleccionados cuidadosamente.

3. Cuando las probabilidades de sobrevivir al trasplante hepático son nulas o mínimas, se establece una contraindicación absoluta. En todo programa de trasplante debe quedar documentada la relación de contraindicaciones absolutas para acceder a esta opción terapéutica.

4. Es importante determinar con la mayor precisión posible los criterios de distribución que se van a aplicar para la adjudicación de los donantes entre los receptores en la lista de espera.

5. Por último, deben definirse también las circunstancias que conducen a la decisión de excluir de la lista de espera a un candidato a trasplante. Las causas más comunes son la acumulación excesiva de factores de riesgo o contraindicaciones relativas, y la constatación de que un tumor hepático se ha hecho invasivo o ha desarrollado metástasis.

Distribución de donantes: sistema MELD

Entre estos puntos reguladores de las listas de espera, el referido a los criterios de distribución de los donantes es el que concita un mayor grado de controversia. En España sólo los pacientes con fallo hepático fulminante o sin función primaria del injerto tienen prioridad nacional para recibir un injerto hepático (es el denominado código 0). El resto de los pacientes en espera de ser trasplantados se consideran receptores electivos, cuya prioridad se determina en cada centro¹³.

La probabilidad de recibir un trasplante depende de múltiples factores, como el grupo sanguíneo, el peso, la indicación de trasplante, la gravedad de la insuficiencia hepática y el tiempo de inclusión. Pero, además de estos factores, intervienen otras variables que dependen del ámbito geográfico donde resida el enfermo, el número de centros de trasplante y el de trasplantes que cada centro realiza al año. En última instancia, pero con un impacto decisivo, debe considerarse la amplitud de la lista de espera y el modelo de gestión ésta por el que se opte. Mientras que en algunos centros prevalece el orden de inclusión en lista, y se trasplanta antes el que lleva más tiempo esperando, en otros es la gravedad del paciente o su riesgo de muerte pretrasplante lo que determina la prioridad. En análisis recientes se ha comunicado que es la gravedad de la enfermedad hepática en el momento de inclusión y no el tiempo de permanencia en lista lo que contribuye más a la mortalidad pretrasplante^{14,15}.

Aunque de modo progresivo se tiende a dar prioridad a la gravedad clínica del enfermo, no existe unanimidad entre todos los equipos ni uniformidad en el modo de hacerlo. El baremo MELD (con la variante PELD para la población pediátrica) se introdujo en el año 2002 para establecer la prioridad de acceso al trasplante hepático en la Uni-

ted Network for Organ Sharing (UNOS) de Estados Unidos. De acuerdo con este sistema, los pacientes con puntuaciones más elevadas y mayor riesgo de mortalidad son trasplantados antes. En fechas recientes se han publicado los resultados del primer año de gestión de la lista de espera bajo los principios de esta nueva política distributiva¹⁶. En resumen se han observado una reducción del 12% en la tasa de inclusiones en lista de espera y una reducción discreta (3,5%) de la mortalidad pretrasplante, que debe matizarse desde el análisis de la gravedad de los pacientes incluidos, mayor en esta nueva etapa. Es importante añadir que estos cambios no se han asociado con un descenso de la supervivencia postrasplante a corto plazo.

Limitaciones del sistema MELD

Se han realizado importantes críticas al baremo MELD. Una de sus limitaciones más importantes es su variabilidad con los cambios en la creatinina sérica, a menudo inducidos por tratamientos diuréticos, y la consiguiente necesidad de revisar a intervalos frecuentes las puntuaciones para ajustar la prioridad en la lista activa. Otro punto débil de gran relevancia es que la gravedad de algunos procesos clínicos no queda bien reflejada en la puntuación MELD. Es el caso de los pacientes con hiponatremia grave o ascitis refractaria, con síndrome hepatopulmonar o con polineuropatía amiloidótica familiar. Pero la indicación que de modo más trascendente se ve afectada por esta limitación del sistema MELD es el CHC. Para la mayoría de estos pacientes, el acceso al trasplante no está limitado por su riesgo de muerte, sino por la progresión del tumor hepático, más allá de los límites aceptados.

En Estados Unidos se ha establecido un comité que evalúa individualmente todos aquellos casos en los que se solicita un incremento en su prioridad para el trasplante (diversos tipos de tumores, enfermedades metabólicas y una amplia miscelánea). Esta prioridad no queda bien reflejada por la puntuación MELD, porque la gravedad de su pronóstico no depende principalmente de la función de síntesis hepática¹⁷, y lo que en muchos casos queda comprometida seriamente es la calidad de vida. La labor de este comité es compleja y pone de manifiesto la dificultad para establecer prioridades entre la justicia individual, para la que todo riesgo es asumible, y la justicia para la colectividad, en la que deben prevalecer los riesgos de mortalidad, pero dentro de unos límites razonables¹⁸.

PRIORIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA

Los pacientes con CHC son trasplantados con prioridad en algunos centros, mientras que en otros siguen el turno que les corresponde según su orden cronológico de inclusión. Esta falta de uniformidad determina una gran variabilidad en la gestión de la lista de espera y un acceso desigual al trasplante. En estos pacientes la función hepática suele estar más conservada. En ellos el acceso al trasplan-

te está limitado por la progresión del tumor local y a distancia. El riesgo de exclusión de la lista de espera por CHC avanzado es mal conocido, y depende de una multiplicidad de factores, como la prioridad que reciben en lista, el estadio en que se les incluyó, que se aplique o no algún tratamiento mientras permanecen en lista y según cuáles sean los criterios empleados para excluirlos. En estudios recientes se ha calculado que la pérdida de pacientes con CHC por exclusión oscila entre un 7 y un 25% cuando el tiempo de espera es superior a 6 meses¹⁹⁻²², y se acumula sobre todo en los CHC uninodulares de más de 3 cm y en los multinodulares. En un estudio reciente se han identificado como factores predictivos de exclusión por progresión tumoral un aumento del 50% del tamaño basal del nódulo a los 6 meses, el fracaso del tratamiento adyuvante y las concentraciones basales de alfafetoproteína superiores a 200 ng/ml²³.

La puntuación MELD adecuada a la prioridad que se pretende adjudicar al CHC no tiene hasta la fecha bases sólidas. Las primeras estimaciones realizadas por la UNOS parecen haber favorecido en exceso a estos pacientes, hasta el punto de que se han revisado y, en consecuencia, reducido. Necesitamos estudios prospectivos con criterios de exclusión bien definidos que incluyan buenas correlaciones entre la estadificación del tumor en las técnicas de imagen y la evolución postrasplante^{24,25}. La experiencia del primer año de aplicación de este sistema se ha traducido en un incremento claro de la probabilidad de trasplante para los pacientes con CHC^{26,27}.

EVALUACIÓN DE LA GESTIÓN DE LA LISTA DE ESPERA

Los múltiples factores que pueden determinar la mortalidad en lista de espera dificultan en gran medida los análisis sobre la eficacia o la utilidad de los modelos de gestión de la lista de espera. En un análisis reciente se han descrito diferentes grados de acceso al trasplante en España en función, entre otras variables, del número de pacientes en lista activa²⁸. Sin embargo, nos faltan estudios sobre los que basar cualquier conclusión sólida a favor de un determinado modelo. Los argumentos a favor de uno u otro se sostienen más sobre tendencias y convicciones que sobre resultados bien contrastados. Los grupos que favorecen el trasplante por orden de inclusión reclaman mejores resultados ya que seleccionan a pacientes de riesgo bajo, que han sobrevivido al tiempo de espera. Los grupos que priorizan la gravedad clínica aducen razones de necesidad clínica, pero debe admitirse que, al tratarse de enfermos de riesgo alto, podrían presentar mayor morbilidad postoperatoria.

Aunque se precisan análisis bien estructurados del impacto del modelo MELD en la lista de espera y un mayor tiempo de observación, los primeros resultados no describen repercusiones negativas sobre la mortalidad postrasplante^{15,16,29,30}. Sin embargo, para que los estudios prospectivos mencionados puedan llevarse a cabo es necesario que previamente se definan con claridad los criterios que regulan el acceso a las listas de espera y la dis-

tribución de los donantes. La transparencia en la gestión de la lista de espera y el acceso equitativo al trasplante son demandas de los enfermos, de su familia y de la sociedad de legitimidad incuestionable³¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Memoria anual de la ONT 2003. Disponible en: www.msc.es/nt
2. Kim WR. Models predicting the natural history of cirrhosis and need for liver transplantation. *Curr Op Organ Transpl* 2001;6:107-13.
3. Kamath PS, Wiesner RH, Malloch M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
4. Brown RS, Kumar KS, Russo MW, Kinkhabwala M, Rudow DL, Harren P, et al. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transpl* 2002;8:278-84.
5. Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:12-8.
6. Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, Valeriano V, Rossi P, Lovaria A, et al. MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-months survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol* 2002;36:494-500.
7. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function. An European study. *Gut* 2003;52:134-9.
8. Wiesner RH, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-6.
9. Lladó L, Figueiras J, Memba R, Xiol X, Ballesta C, Vázquez S, et al. Is MELD really the definitive score for liver allocation? *Liver Transpl* 2002;8:795-8.
10. Everson GT. MELD: the answer or just more questions? *Gastroenterology* 2003;124:251-4.
11. Freeman RB. In pursuit of the ideal liver allocation model. *Liver Transpl* 2002;8:799-801.
12. Pruitt TL. The allocation of livers for transplantation: a problem of titanic consideration. *Hepatology* 2002;35:960-3.
13. Cuende N, Miranda M, Cañón JF, Naya T, Garrido G. Criterios de priorización para el acceso al trasplante. El caso del trasplante hepático en España. *Med Clin (Barc)* 2003;120:380-6.
14. Freeman RB, Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality. Implications for liver allocation policy liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:543-52.
15. Freeman RB, Rohrer RJ, Katz E, Lewis WD, Jenkins RL, Cosimi AB, et al. Preliminary results of a liver allocation plan using a continuous medical severity score that de-emphasizes waiting time. *Liver Transpl* 2001;7:173-8.
16. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R, and the UNOS/OPN Liver and Intestine Transplantation Committee. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl* 2004;10:7-15.
17. Voigt MD, Zimmerman B, Katz DA, Rayhill SC. New national liver transplant allocation policy: is regional the review board process fair? *Liver Transpl* 2004;10:666-74.
18. Freeman RB. Mortality risk versus other endpoints: who should come first on the liver transplant waiting list? *Liver Transpl* 2004;10:675-7.
19. Cheng SJ, Freeman RB, Wong JB. Predicting the probability of progression-free survival in patients with small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2002;8:323-8.
20. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-40.

21. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and drop-out from the waiting list. *Liver Transpl* 2002;8: 873-83.
22. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Merriman R, Davern TJ, Kerlan R, et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl* 2003;9: 684-92.
23. Sala M, Llovet JM, Fuster J, Navasa M, Pons F, Varela M, et al. Predictores de exclusión en lista de espera de trasplante hepático en pacientes con carcinoma hepatocelular. Base racional para establecer prioridad en lista. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27(Supl 1):59.
24. Roberts JP. Prioritization of patients with liver cancer within the MELD system. *Liver Transpl* 2002;8:329-30.
25. Bruix J, Fuster J, Llovet JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Foucault pendulum versus evidence-based decision. *Liver Transpl* 2003;7:700-2.
26. Sharma P, Balan V, Hernández JL, Harper AM, Edwards EB, Rodríguez-Luna H, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: lessons from the first year under the model of end stage liver disease (MELD) organ allocation policy. *Liver Transplantation* 2004;10:621-30.
27. Yao FY, Bass NM, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: lessons from the first year under the model of end stage liver disease (MELD) organ allocation policy. *Liver Transplantation* 2004;10:621-30.
28. Miranda B, Cañón J, Cuende N, Garrido G, Naya MT, Fernández-Zincke E. Disparities in access to liver transplantation in Spain. *Transplantation* 2003;76:1398-403.
29. Freeman RB, 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.
30. Tomé S, Botero RC, Lucey MR. El sistema MELD y la política de asignación de órganos: lecciones tras el primer año de uso en Estados Unidos. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:35-40.
31. Recommendations adopted by the Council of Europe Ministers. Recommendation Rec (2001) 5 of the Committee of Ministers to members states on the management of organ transplant waiting lists and waiting times. *Transplant Newsletter, Council of Europe* 2001;6:10-25.