

NUEVOS CRITERIOS PARA ESTABLECER LA PRIORIDAD EN LA LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE HEPÁTICO

Poyato González A., Pleguezuelo Navarro M., Barrera Baena P., de la Mata García M.

Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Introducción

La tasa de donaciones en nuestro país es la más alta del mundo (33.8 casos por millón de habitantes), lo que hace posible que la actividad de trasplante hepático continúe incrementándose año tras año, alcanzando la cifra de 1.051 trasplantes en 2006¹. Sin embargo, el notable crecimiento de las indicaciones de trasplante hepático supera a la oferta de órganos, provocando un aumento del número de pacientes incluidos en lista de espera, así como una prolongación del tiempo de permanencia en la misma. En estas circunstancias, el riesgo de mortalidad de estos pacientes se sitúa en el 7.4%¹, porcentaje que se incrementa en un 5-10% si se incluyen las exclusiones por extrema gravedad y progresión del hepatocarcinoma (CHC).

Los factores que determinan la mortalidad en lista de espera son múltiples e incluyen, entre otros, la tasa de donantes, el número de pacientes incluidos y el modo en que se adjudican los órganos. Existe una amplia variabilidad en la gestión de la lista de espera, por lo que parece razonable implantar un sistema objetivo y reproducible de priorización que conceda mayor probabilidad de acceder al trasplante a los pacientes más graves, siempre que esto no se traduzca en una reducción de la supervivencia global del paciente.

Sistemas de predicción de la supervivencia

Modelos específicos

Se han desarrollado diferentes modelos predictivos específicos para distintas enfermedades hepáticas. En la cirrosis biliar primaria el modelo pronóstico de la Clínica Mayo incluye la bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, edad y ascitis/edema, variables de fácil determinación que ya ha sido validado². En la colangitis esclerosante primaria las variables que se asocian a un peor pronóstico son la bilirrubina, albúmina y edad del paciente en el momento del diagnóstico³. Sin embargo, no está suficientemente demostrado que dichos modelos pronósticos proporcionen información adicional relevante sobre los modelos generales, más simples de aplicar. Otra formulación matemática para predecir la supervivencia en la hepatitis aguda alcohólica ha sido el índice de Maddrey,

obtenido a partir de las cifras de bilirrubina y tiempo de protrombina⁴. Un valor superior a 32 puntos se asocia a enfermedad hepática grave y elevada la mortalidad a corto plazo.

En los pacientes con fallo hepático fulminante los criterios más utilizados actualmente son los descritos por los grupos del King's College Hospital y Clichy^{5, 6}, ambos con un bajo valor predictivo negativo, que no identifica adecuadamente aquellos pacientes que podrían recuperarse espontáneamente sin necesidad de trasplante.

Modelos generales

La puntuación de Child-Pugh, diseñada inicialmente para estratificar el riesgo quirúrgico en los pacientes que debían ser sometidos a una transección esofágica por hemorragia varicosa⁷, ha sido utilizada con eficacia desde hace 30 años para establecer el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática. Este sistema es simple y parece ser tan efectivo como otras pruebas cuantitativas de función hepática en la valoración pronóstica pretrasplante⁸. Sin embargo, adolece de subjetividad en la valoración de la ascitis y encefalopatía, utiliza puntos de corte arbitrarios y tiene efecto techo en las variables cuantitativas (p.e. puntúa igual una bilirrubina sérica de 4 mg/dl, que otra de 20 mg/dl), otorga el mismo peso a todas las variables, y nunca ha sido validado formalmente como indicador pronóstico⁹.

En los últimos años se ha difundido un nuevo modelo predictivo de mortalidad, el sistema MELD (Mayo Model for End-Stage Liver Disease). Este baremo, desarrollado para valorar el pronóstico a corto plazo de los pacientes sometidos a una derivación portosistémica intrahepática transyugular¹⁰, se basa en una fórmula que reúne 3 variables objetivas y de fácil obtención (creatinina, bilirrubina e índice internacional normalizado [INR]). Puede predecir el riesgo de fallecimiento a corto plazo (3 meses), resultando de gran utilidad para estimar el pronóstico del paciente incluido en lista de espera. Además, en diversas publicaciones también se ha puesto de manifiesto el valor predictivo en la evolución postrasplante¹¹, aunque en algunos estudios se han obtenidos resultados discordantes¹², por lo que todavía es un área de controversia.

Priorización de la lista de espera

La distribución de órganos entre los pacientes que esperan un trasplante hepático aún no ha encontrado un modelo perfecto, debido al complejo entramado de razones de índole ético, científico y de gestión sanitaria que confluyen en este problema. Además, el desequilibrio creciente entre demanda y oferta de órganos genera mayores tensiones y dificultades a la hora de su asignación, por lo que es necesario intentar reducir este desequilibrio, así como mejorar la utilización de los recursos disponibles¹³.

Condiciones básicas para el establecimiento de prioridades en la gestión de la lista de espera

El establecimiento de prioridades en la adjudicación de donantes pretende reducir la mortalidad en lista de espera y disminuir la variabilidad en la práctica clínica. Para ello, es necesario homogeneizar las listas de espera, de manera que exista la mayor equidad posible en el acceso al trasplante, con independencia de la comunidad de residencia y del momento en que se establece la indicación del mismo. Además, es preciso tener en cuenta una serie de aspectos cualitativos básicos:

a. Debe evitarse la inclusión temprana de pacientes estables, en previsión de un tiempo de espera prolongado. Para ello, es necesario alcanzar un acuerdo sobre los criterios mínimos de acceso a la lista de espera.

b. Debe seleccionarse cuidadosamente a los pacientes con indicaciones de mal pronóstico (retrasplante, fallo hepático fulminante, cirrosis en fase muy avanzada), tratando de establecer consensos sobre su inclusión en lista de espera. En esta misma línea, se impone la estructuración de las contraindicaciones absolutas, en las que aún se mantienen divergencias entre centros de difícil justificación.

c. También es de suma importancia definir los criterios de exclusión de la lista de espera a trasplante hepático. Las causas más habituales suelen ser la acumulación excesiva de factores de riesgo, y el crecimiento de un tumor hepático, sobrepasando los criterios actualmente aceptados¹⁴.

Baremo meld y grupos de prioridad

Actualmente, en nuestro país sólo los pacientes con fallo hepático fulminante o sin función primaria del injerto tienen prioridad nacional para recibir un injerto hepático (denominado código 0). El resto de los pacientes en espera de ser trasplantados son considerados receptores electivos, cuya prioridad es determinada en cada centro¹⁵. De forma general, se establecen 3 perfiles bien delimitados entre los pacientes en lista activa, cada uno de los cuales requerirá una consideración diferenciada: a) el grupo mayoritario de enfermos con cirrosis hepática en insuficiencia hepatocelular; b) los pacientes con hepatocarcinoma, y c) un grupo compuesto por otras situaciones de preferencia.

Cirrosis hepática

La gravedad de la enfermedad hepática en el momento de la inclusión en lista activa de trasplante, y no el tiempo de permanencia en lista, se ha mostrado como el factor que más contribuye a la mortalidad pretrasplante¹⁶. La posibilidad de calcular el riesgo de muerte con el método MELD

ha propiciado su utilización como herramienta para priorizar la adjudicación de donantes en función de la gravedad del enfermo en cada momento¹⁷. Aunque aún existe controversia sobre la superioridad de este método sobre otros modelos predictivos^{18, 19}, su aplicación rutinaria ha permitido disminuir la mortalidad en lista de espera sin reducir la supervivencia postrasplante²⁰.

No obstante, se han realizado críticas importantes al modelo MELD, sobre todo en relación con la excesiva influencia de variaciones en la creatinina sérica (p.e por tratamiento diurético), que pueden sobreestimar de forma inadecuada la puntuación MELD²¹, y que obligan a su revisión frecuente para ajustar la prioridad en lista. Asimismo, los niveles de creatinina, más bajos en las mujeres respecto de los hombres, también pueden sesgar la puntuación MELD y disminuir la posibilidad de acceso al trasplante²². Otra limitación del sistema MELD es la dificultad para priorizar adecuadamente un subgrupo de pacientes con necesidad de trasplante pero que obtienen una baja puntuación, como ocurre en aquellos con hiponatremia y ascitis de difícil control²³.

La incorporación de nuevas variables podría mejorar el poder predictivo del modelo MELD. Publicaciones recientes sugieren que la hiponatremia es más precoz y sensible que la creatinina en la predicción de mortalidad, por lo que se ha propuesto un nuevo baremo (MELD-Na), que podría ser más preciso que el modelo actual²⁴. Así pues, es posible que el modelo MELD precise alguna modificación pero no cabe duda de su capacidad como instrumento potente de predicción del pronóstico con amplias potencialidades de aplicación.

Hepatocarcinoma

Los pacientes con CHC en lista de espera suelen tener una mejor función hepática que aquellos incluidos por insuficiencia hepatocelular. De ahí que su probabilidad de muerte sea menor, y su pronóstico esté condicionado en mayor medida por el riesgo de progresión tumoral, circunstancia que también determinará su exclusión de la lista de espera. Pero el riesgo de exclusión va a depender también de otra serie de factores, como el estadio en que fueron incluidos, la prioridad que reciben en lista, o la aplicación de alguna terapia mientras permanecen en espera del trasplante. La pérdida estimada por exclusión de pacientes con CHC se sitúa entre un 7 y un 25%, cuando el tiempo de espera es superior a 6 meses²⁵, y se acumula sobre todo en los CHC uninodulares de más de 3 cm y en los multinodulares.

La puntuación MELD adecuada a la prioridad que se pretende adjudicar al CHC no tiene hasta la fecha bases sólidas. Después de las primeras estimaciones realizadas por la UNOS, que favorecían claramente las probabilidades de trasplante de este grupo de enfermos, los datos aportados por estudios recientes reflejan que para los tumores en estadio T2 la probabilidad de progresión a los 6 y 12 meses y, por tanto la mortalidad esperada, es equiparable a los pacientes cirróticos en el subgrupo con puntuaciones MELD entre 10 y 14²⁶. Así pues, parece razonable establecer un grado de prioridad para los pacientes con CHC limitado a los tumores de más de 3 cm y los multinodulares. No obstante, permanece sin respuesta sólida la estimación de la puntuación MELD adecuada a cada estadio tumoral. Asimismo, deberá obtenerse confirmación de que la priorización de estos pacientes supone una mejor evolución postrasplante y será imprescindible fijar criterios claros de exclusión de la lista de espera.

Otras indicaciones de trasplante

Es posible identificar un grupo de procesos cuya gravedad y necesidad de trasplante hepático no queda bien reflejada por el baremo MELD (hemorragia digestiva recurrente por varices esófago-gástricas, síndrome hepatopulmonar, hidrotórax refractario, polineuropatía amiloidótica familiar, hipoxaliuria primaria o pacientes con mala calidad de vida como resultado de un prurito intratable o desnutrición). Será difícil obtener modelos que integren estos procesos en una escala de tipo MELD, por lo que su prioridad sólo podrá determinarse mediante la revisión de los casos individuales por comités de expertos creados a tal efecto²⁷.

Evaluación de la gestión de la lista de espera

No es fácil evaluar los resultados de los diferentes sistemas de priorización de la lista de espera, ya que están determinados por multiplicidad de variables. Los grupos que favorecen el trasplante por orden de inclusión reclaman mejores resultados postrasplante ya que seleccionan pacientes con mejor estado clínico, que han sobrevivido al tiempo de espera. Por el contrario, los que promueven la preferencia por criterios de gravedad argumentan razones de necesidad clínica y justicia, aún a riesgo de ser poco eficientes, ya que permiten el acceso al trasplante de pacientes críticos, con mayor morbilidad postoperatoria. Debe establecerse un límite mínimo para la supervivencia postrasplante, que respete el principio de utilidad de las donaciones, que de modo tentativo podría cifrarse en un 50% a los 5 años²⁸.

En el año 2002 el baremo MELD (con la variante PELD para la población pediátrica) fue introducido en EEUU para establecer la prioridad de acceso al trasplante hepático, lo que ha permitido que los pacientes con puntuaciones más elevadas y mayor riesgo de mortalidad sean trasplantados antes²⁹. Los resultados de la gestión de la lista de espera según esta nueva política distributiva han sido prometedores, consiguiendo una reducción en la tasa de inclusiones en lista de espera y una discreta disminución de la mortalidad pretrasplante, pese a un incremento en la gravedad de los pacientes incluidos, y sin que estos cambios se hayan asociado con un descenso de la supervivencia postrasplante a corto plazo^{28, 30}.

En Andalucía se aplica un modelo común de gestión de la lista de espera, basado en el sistema MELD, por el que los 4 centros trasplantadores de esta comunidad limitan el acceso a las lista de espera a los pacientes con una puntuación superior a 10 puntos, confiriendo preferencia local, en sus respectivas listas, a los pacientes con insuficiencia hepática y una puntuación MELD igual o superior a 15. También se concede prioridad local a los receptores con CHC uninodular de más de 3 cm o multinodulares (un máximo de tres nódulos no superiores a 3 cm), a los que se les asignan también 15 puntos. Tras un período de permanencia en lista de espera preferente local de 3 meses, para los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática, o 6 meses, para aquellos con CHC, los pacientes son incluidos en una lista común de prioridad regional, en la que recibirán el primer donante compatible. Los enfermos con insuficiencia hepática y puntuación MELD mayor o igual a 24 pasan directamente a la lista preferente común. Por primera vez se contempla la inclusión directa en la lista de espera preferente local, sin posibilidad de acceso a la lista común, de aquellos pacientes con mal pronóstico pero

con procesos mal definidos por el baremo MELD³¹.

La aplicación de sistemas de distribución de donantes basados en el sistema MELD son alentadores, impulsan la equidad en el acceso al trasplante para todos los pacientes, y reducen la variabilidad en la práctica clínica, sin gravar de modo significativo la supervivencia postrasplante^{20,31}. No obstante, se precisan estudios bien estructurados que evalúen los resultados de los diferentes modos de gestionar la lista de espera. La transparencia en la gestión de las mismas y el acceso equitativo al trasplante son demandas de los enfermos, de sus familias y de la sociedad de legitimidad incuestionable. Aunque aún deban refinarse los sistemas de puntuación de la gravedad y adaptarlos a diferentes grupos de pacientes, es poco discutible que éste es el buen camino, dirigido a reducir la variabilidad en la práctica clínica y a optimizar el equilibrio entre justicia y utilidad en la adjudicación de un bien, que siempre será escaso, como es el donante hepático.

Bibliografía

1. Memoria anual de la ONT 2006. Disponible en www.ont.msc.es.
2. Lee YM, Kaplan MM. The natural history of PBC: has it changed? *Semin Liver Dis* 2005; 25:321-6.
3. Boberg KM, Rocca G, Egeland T, et al. Time-dependent Cox regression model is superior in prediction of prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2002; 35:652-7.
4. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75:193-99.
5. O'Grady JG, Alexande, GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97:439-45.
6. Bernuau J, Samuel D, Durand F, et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study. *Hepatology* 1991; 14:49A.
7. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-9.
8. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Binder L, Pichlmayr R. Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14:1029-34.
9. Prieto M, Aguilera V, Berenguer M, Pina R, Benlloch S. Selección de candidatos a trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30:42-53.
10. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31:864-71.
11. Brown RS, Kumar KS, Russo MW, 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.
12. Everson GT. MELD: the answer or just more questions? *Gastroenterology* 2003; 124:251-4.
13. Pruett TL. The allocation of livers for transplantation: a problem of Titanic consideration. *Hepatology* 2002; 35:960-3.
14. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with

- cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334:693-9.
15. 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.
 16. Freeman RB, Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transpl* 2000; 6:543-52.
 17. De la Mata M, Barrera P, Fraga E, et al. Impacto del sistema MELD en la selección de candidatos para trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27 (supl 4):62-5.
 18. Christensen E. Prognostic models including the Child-Pugh, MELD and Mayo risk scores. Where are we and where should we go? *J Hepatol* 2004; 41:344-50.
 19. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, et al. A systematic review of the performance of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12:1049-61.
 20. De la Mata M, Cuende N, Huet 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.
 21. De la Mata M, Barrera P, Fraga E, et al. Lista de espera de trasplante hepático: ¿hay que establecer prioridades? *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28 (supl 1):27-31.
 22. Kanwal F, Dulai G, Gralnek I, Han S, Spiegel BI. The impact of gender on access to liver transplantation in the MELD era. *Gastroenterology* 2005; 128: A-701.
 23. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40:802-10.
 24. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130:1652-60.
 25. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002; 8:873-83.
 26. Teh-la Huo, Jaw-Ching Wu, Han-Chieh Lin, et al. Determination of the optimal model for end-stage liver disease score in patients with small hepatocellular carcinoma undergoing loco-regional therapy. *Liver Transpl* 2004; 10:1507-13.
 27. Freeman RB, Gish RG, Harper A, 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.
 28. Olthoff KM, Brown RS, Delmonico FL, et al. Summary report of a National Conference: Evolving concepts in liver allocation in the MELD and PELD era. *Liver Transpl* 2004;10 (suppl 2):A6-22.
 29. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124:91-6.
 30. Freeman RB. Mortality risk versus other endpoints: who should come first on the liver transplant waiting list?. *Liver Transpl* 2004; 10:675-7.
 31. Cuende N, De la Mata M, Ferrón JA, et al. Nuevos criterios de priorización para el acceso al trasplante hepático en Andalucía basados en evaluación de los resultados (2004-2006). *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30 (supl 1):120.