

# Criterio Meld en la Fila de Transplantes: Impacto en la Mortalidad General y por Grupos Diagnósticos

Caio Ribeiro Melki<sup>1</sup> , João Lucas Ribeiro e Fernandes<sup>1</sup> , Agnaldo Soares Lima<sup>1</sup> 

1. Universidade Federal de Minas Gerais   
– Belo Horizonte (MG), Brasil.

 [https://doi.org/10.53855/bjt.v25i2.454\\_esp](https://doi.org/10.53855/bjt.v25i2.454_esp)

Autor correspondiente:  
ag.soares.lima@gmail.com

Editora de Sección  
Ilka Boin

Recibido  
Mar. 11, 2022

Aprobado  
Abr. 12, 2022

Conflicto de interés  
Nada a declarar

Cómo Citar

Melki CR, Fernandes JLR, Lima AS. Criterio Meld en la Fila de Transplantes: Impacto en la Mortalidad General y por Grupos Diagnósticos. BJT. 2022;25(02):e7222. [https://doi.org/10.53855/bjt.v25i2.454\\_esp](https://doi.org/10.53855/bjt.v25i2.454_esp)

eISSN  
2764-1589



**Resumen:** **Introducción:** La modificación de la ubicación de injertos hepáticos para selección por el criterio de gravedad basado en el **model for end-stage liver disease** (Meld) aún no fue debidamente analizada en Brasil con respecto a la distribución de las indicaciones al transplante y a la mortalidad entre los pacientes inscritos. En un contexto de baja donación y captación de órganos, esta evaluación es relevante. **Objetivo:** Comparar la mortalidad en la lista de espera de transplante hepático en Brasil antes y después de la adopción del score Meld como criterio de ubicación en la fila: general, por grupo diagnóstico y por rango de Meld a la inscripción. **Métodos:** Fueron estudiados, retrospectivamente, 899 pacientes (medianas de edad=52,8 años, índice de masa corpórea=25,2 y Meld=18) divididos en los períodos pre (n=320, 35,6%) y post-Meld (n=579, 64,4%) y en grupos: 1 (n=480, 53,4%): cirrosis etanólica, criptogénica y autoinmune; 2 (n=80, 8,9%): enfermedades biliares; 3 (n=93, 10,3%): enfermedades metabólicas y otros; y 4 (n=246, 27,4%): cirrosis postviral B y C. Puntuación especial fue atribuida al 19,5% de los pacientes, de acuerdo con criterios de la legislación. La muestra fue dividida también por rangos de Meld a la inscripción (<18; 18-24; y >24). Las mortalidades de la lista de espera de los grupos pre y post-Meld fueron comparadas en la muestra total, en cada grupo diagnóstico y en cada rango de Meld. **Resultados:** La incidencia de indicaciones al transplante fue diferente en las eras pre y post-Meld (p=0,049), aumentando en el grupo 3 (de 8,1 para 11,6%) y reduciéndose en el grupo 4 (de 32,5 para 24,5%). De los inscritos, 32,9% fallecieron antes del transplante. El Meld promedio aumentó de 16 para 20 (p<0,001), y el tiempo promedio entre la inscripción y el desenlace (transplante o fallecimiento) disminuyó de 102 días para 58 (p=0,028). La mortalidad en la lista de espera cayó de 105,7% (pacientes-año) para 54,9% en el grupo post-Meld (p=0,001). En el grupo 1 hubo una reducción de 104,2% (pacientes-año) para 51,1% (p=0,034), y en el grupo 2 la proporción cayó de 160,3% (pacientes-año) para 52% (p=0,019). Ya en los grupos 3 y 4 no hubo variación estadísticamente significativa. En el rango de Meld 1 (<18), la mortalidad varió de 87,2% por paciente-año a 24,1% por paciente-año (p=0,005). En el rango 2 (18-24), varió de 109,8 a 72,4% por paciente-año (p=0,019). En el rango de Meld>24, no hubo cambio significativo en la mortalidad en la lista de espera. Por fin, la sobrevida en uno, tres y 12 meses después del transplante no varió significativamente entre la era pre-Meld y post-Meld. **Conclusión:** Comparándose los grupos pre y post-Meld, los pacientes fueron inscritos cuando estaban más graves, y hubo reducción del tiempo promedio de evolución en la lista para el desenlace y disminución de la mortalidad en la lista de espera sin modificación de la sobrevida postransplante. Los grupos diagnósticos 1 y 2 fueron beneficiados. Además de esto, la disminución de la mortalidad en la lista de espera fue observada entre los pacientes con Meld<24 en el momento de la inscripción. Esta reducción no fue observada en el grupo de pacientes con Meld>24.

**Descriptor:** Transplante de Órganos; Transplante de Hígado; Hígado

## INTRODUCCIÓN

El transplante de hígado ha proporcionado tratamiento para innumerables pacientes portadores de enfermedades hepáticas terminales, sin expectativa de otros métodos terapéuticos menos invasivos. Para alcanzar el presente éxito, grandes avances en la inmunosupresión, en la conservación de los injertos y en la técnica quirúrgica fueron obtenidos en la década de 1980 y continúan siendo mejorados hasta los días de hoy.<sup>1-13</sup> No obstante, virtualmente, ningún país obtuvo suficiencia plena en el número de órganos disponibles para satisfacer la lista de candidatos a transplante. Esfuerzos para obtener número ilimitado de donadores fueron hechos con investigaciones en xenotransplantes, pero tampoco resultaron en solución práctica para el problema.<sup>14,15</sup> Por otro lado, la utilización de injertos de donadores vivos, de injertos de donadores con criterio extendido y, más recientemente, de donadores con muerte cardíaca aumentó el *pool* de donadores en cerca de 30%.<sup>5,16-24</sup> Tales medidas no fueron suficientes para eliminar las listas de espera para transplante.

Al inicio de las actividades de transplante, en el siglo pasado, pacientes eran transplantados de acuerdo con su llegada a la fila, tipo de organización conocida como lista cronológica. Sin embargo, a medida que la confianza en el transplante de hígado aumentaba, las filas se tronaban largas. Pacientes que se presentaban más graves y aquellos que se tornaban graves durante el período de espera sucumbían antes del transplante, tornando creciente la tasa de mortalidad en lista de espera. La ubicación de órganos pasó a ser motivo de debate.

En un primer momento, se reconoció la urgencia de pacientes con hepatitis fulminantes y otras situaciones de riesgo inminente de muerte sin el transplante, confiriendo prioridad a estos casos. En los Estados Unidos los demás pacientes, no urgentes, eran divididos en grupos que necesitaban de soporte hospitalario o que podían aguardar en casa. En cada grupo el orden de espera era el cronológico.<sup>13,25</sup> En Brasil, la actividad de transplante de hígado era incipiente en los años 1980 y 90 y estaba concentrada en el estado de San Pablo. El nivel de regulación era bajo, y la atribución de injertos, hecha a los equipos, que se relevaban. En esa ocasión, el surgimiento de nuevos equipos en todo el país tornó necesaria una regulación más rígida, representada por la lista cronológica, cuyas excepciones eran solamente la urgencia por hepatitis fulminante o re-transplantes.<sup>26</sup>

La actividad de transplante de hígado en Brasil fue creciente, acompañando el aumento en el número de donadores, no obstante la tasa de donadores disponibles, por millón de población, se mantuvo baja con relación a la de otros países más desarrollados en esa actividad.<sup>16</sup> De esa forma, la conjugación de baja captación de órganos con el aumento del número de pacientes en las listas de espera expuso aún más el problema de la mortalidad en lista.

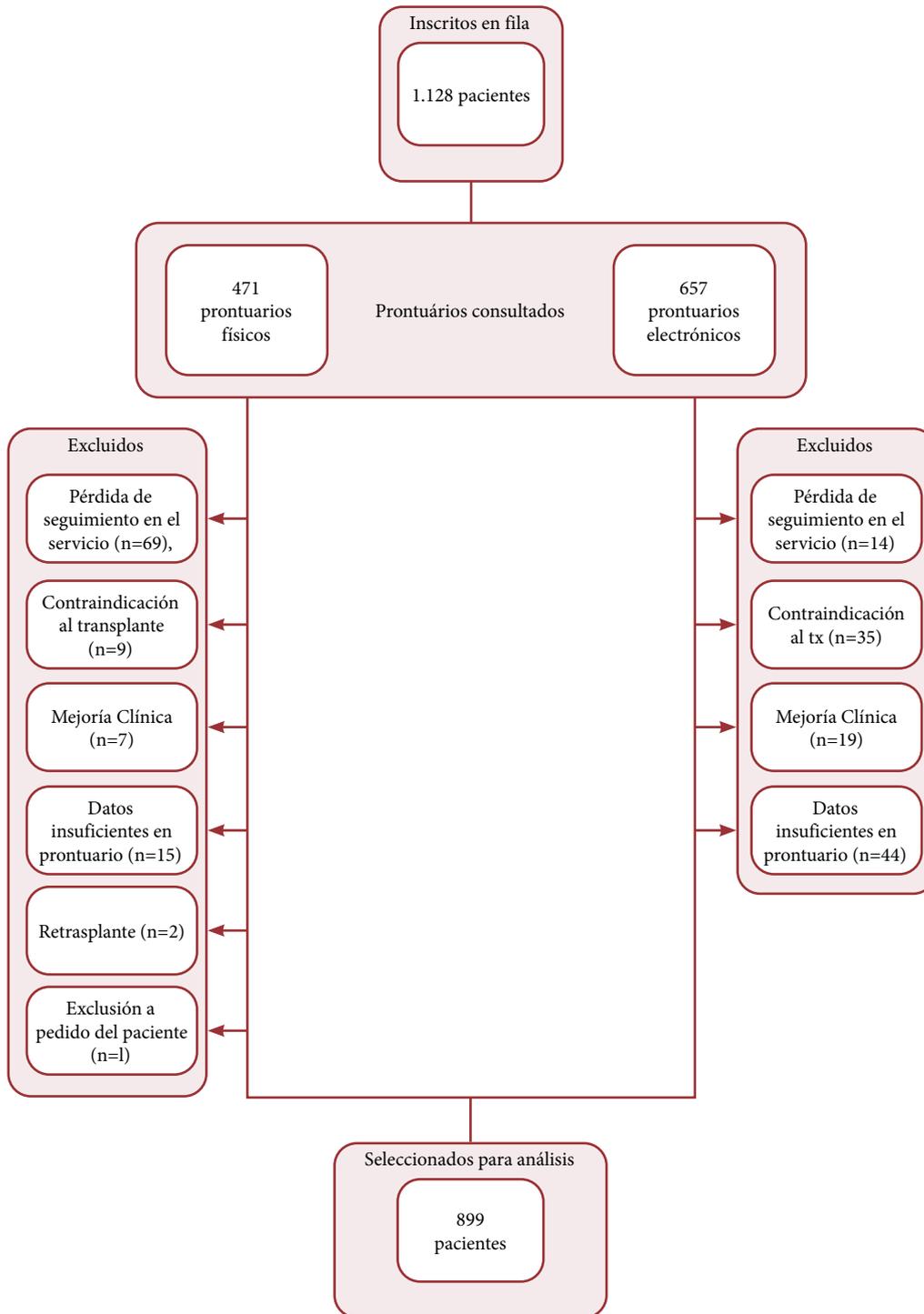
La discusión sobre ubicación de injertos por gravedad se inició en diversos países. En el 2001 los Estados Unidos modificaron su sistema de ubicación de injertos hepáticos, organizando la lista de espera por la gravedad de los pacientes candidatos.<sup>13,25</sup> La medida de la gravedad fue obtenida por el *model for end-stage liver disease* (Meld), o modelo para enfermedades hepáticas terminales, sumado de situaciones de excepción. El Meld es obtenido por cálculo matemático que incluye la dosificación de creatinina, bilirrubinas y la relación normalizada internacional de la protrombina (RNI). Ese score fue desarrollado para la evaluación de pacientes hospitalizados por descompensación de enfermedad hepática, pacientes ambulatorios con cirrosis no colestática, pacientes con cirrosis biliar primaria y un grupo de pacientes con cirrosis no seleccionados (variadas etiologías y etapas de la enfermedad). En todos los grupos, se verificó que el score sería un buen predictor de la mortalidad en los tres meses siguientes a la evaluación.<sup>27</sup>

El cambio del modelo de ubicación, en los Estados Unidos y en otros países, fue seguida de una disminución en la mortalidad en lista de espera, sin comprometimiento de la sobrevida post-transplante.<sup>28,29</sup> En el 2006, Brasil adoptó el sistema de ordenación de la lista de espera por gravedad basada en el Meld. El impacto de este cambio aún no fue totalmente analizado en Brasil, donde simulaciones teóricas de fila de espera indican que, en niveles críticamente bajos de donación, el cambio en el criterio de ubicación no surtiría efectos en la prevención de la mortalidad en lista.<sup>27</sup>

El presente estudio cuestiona si la intervención realizada con la ordenación de la lista de espera por el score Meld causó impacto en la distribución de los pacientes por diagnósticos etiológicos, así como en la mortalidad entre los pacientes en lista. El estudio, ya realizado en otros países, se justifica por el ambiente de baja captación de órganos encontrado en Brasil.

## MÉTODOS

Fueron estudiados, retrospectivamente, 1.168 pacientes, de 12 a 74 años, inscritos en la lista de candidatos a transplante de hígado del Hospital de las Clínicas de la Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG), entre 2002 y 2016. Los datos fueron recolectados de prontuarios físicos y del sistema electrónico ZeusÖ, conforme fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la UFMG (nº 19333913.6.0000.5149). Fueron accedidos 471 prontuarios físicos y 657 prontuarios electrónicos. Doscientos veintinueve pacientes fueron excluidos por las razones especificadas en la Fig. 1. Fueron incluidos en el análisis 899 pacientes.



**Figura 1.** Organigrama de la obtención de casos para análisis y de casos excluidos del estudio.

Para cada paciente de la muestra, fueron registrados los siguientes datos: fecha de inscripción en lista de espera, edad, altura, peso, índice de masa corporal (IMC), grupo sanguíneo ABO, factor Rh, desenlace clínico (fallecimiento o transplante), score Meld a la inscripción e indicación al transplante. Fue calculado el tiempo de evolución (días) hasta el desenlace. Para pacientes inscritos antes de la vigencia del criterio Meld, el score fue calculado con base en los registros de exámenes de laboratorio (dosificaciones séricas de creatinina, bilirrubina total y relación normalizada internacional de la actividad de la protrombina) recolectados con un intervalo de hasta 90 días de la fecha de inscripción en fila (Tabla 1). Aquellos que no tenían datos de laboratorio para cálculo que se encuadraran en ese criterio fueron excluidos por ausencia de los datos necesarios en prontuario.

**Tabla 1.** Variables documentadas en 899 pacientes inscritos en lista de candidatos a transplante de hígado y respectivas unidades utilizadas.

	Unidad/variables nominales
Edad	años
Sexo	M / F
IMC	kg/m <sup>2</sup>
Fecha de inscripción y fecha de desenlace	fecha
Desenlace	fallecimiento/transplante
Score Meld a la inscripción en fila	valor
Grupo diagnóstico	1 / 2 / 3 / 4
Situación de puntuación especial	Sí / no
Grupo sanguíneo	A / B / El / AB
Factor Rh	Positivo / Negativo
Tiempo de evolución en fila	días

IMC: índice de masa corporal; MELD: *model for end-stage liver disease*.

Los casos fueron divididos en los períodos pre-Meld, cuando fuesen inscritos entre 17 de mayo de 2002 y 10 de julio de 2006; y post-Meld, para los inscritos entre 20 de julio de 2006 y 7 de abril de 2016.

Los pacientes de la muestra fueron agrupados de acuerdo con el diagnóstico:

- Grupo 1: cirrosis etanólica, criptogénica y autoinmune;
- Grupo 2: enfermedades biliares (atresia de vías biliares, colangitis biliar primaria, cirrosis biliar secundaria, colangitis esclerosante primaria y enfermedad de Caroli);
- Grupo 3: enfermedades metabólicas y otros (hepatitis fulminante, adenomatosis hepática, amiloidosis, cirrosis medicamentosa, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Wilson, enfermedad poliquística, esteato-hepatitis no alcohólica, metástasis hepáticas, oxalosis, porfiria, síndrome de Budd-Chiari, trombosis de la arteria hepática);
- Grupo 4: cirrosis post-viral B y C.

Los casos también fueron divididos por rango de Meld a la inscripción, con los siguientes intervalos:

- Rango 1: Meld a la inscripción <18;
- Rango 2: Meld a la inscripción entre 18 y 24;
- Rango 3: Meld a la inscripción >24.

Casos de la era post-Meld fueron designados como con puntuación especial y sin puntuación especial, de acuerdo con la legislación brasileña vigente. Las situaciones previstas para puntuación especial son: tumor neuroendocrino metastático, carcinoma hepatocelular, polineuropatía amiloidótica familiar (grados I, II y III), síndrome hepatopulmonar, hemangioma gigante irresecable, hemangiomatosis o enfermedad poliquística con síndrome compartimental, carcinoma fibrolamelar irresecable y sin enfermedad extrahepática y adenomatosis múltiple bilobar extensa e irresecable.<sup>30</sup>

Para análisis descriptivo de la muestra, se analizaron las variables nominales por la frecuencia. Variables continuas fueron clasificadas como de distribución normal o no normal por la prueba Kolmogorov-Smirnov y presentadas, respectivamente, como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartil (IIQ). Los grupos pre-Meld y post-Meld fueron comparados por intermedio de las pruebas estadísticas apropiadas para el tipo de distribución (prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes, prueba z de comparación de proporción).

Fueron comparadas las mortalidades pre y post-Meld en la muestra total y posteriormente en cada grupo diagnóstico y en cada rango de Meld establecido. Para análisis de la variación de la mortalidad entre el período pre-Meld y el período post-Meld, se ejecutaron los siguientes pasos:

- La tasa de mortalidad en fila de transplante fue calculada para cada año del estudio por la Eq. 1:

$$\text{Tasa de mortalidad} = \frac{\text{Fallecimientos en el año}}{\text{Pacientes-año}} \times 100 \quad (1)$$

conforme la orientación de Organ Procurement and Transplantation Network, del Departamento de Salud de los Estados Unidos. El cálculo del parámetro paciente-año es hecho por la suma de los días en fila de todos los pacientes en aquel año dividida por el número total de días del período (365 días). Posteriormente, se divide el número de fallecimientos en fila del referido período por el valor paciente-año y se multiplica por 100;<sup>31</sup>

- En cada grupo analizado, fue verificada la distribución normal o no normal de los valores de mortalidad por la prueba de Shapiro-Wilk, y se calcularon las medias o medianas conforme la distribución;
- Las medias pre y post-Meld de mortalidad fueron comparadas por prueba t de Welch bidireccional cuando la distribución fue normal. Ya las medianas fueron comparadas por prueba de Wilcoxon cuando la distribución fue no normal.

Por fin, fue constatado si hubo diferencia en la sobrevida postransplante en un mes, tres meses y un año en las muestras pre y post-Meld por medio de la prueba  $\chi^2$ .

Los análisis fueron realizados en los *softwares* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 20) y RStudio. Se consideraron significantes las diferencias cuyo valor p fue menor o igual a 0,05.

## RESULTADOS

Los 899 pacientes inscritos en lista de espera para trasplante presentaron medianas de edad de 52,8 años, IMC de 25,2 y Meld a la inscripción en fila de 18 (Tabla 2). Los pacientes fueron divididos en los períodos pre (n=320, 35,6%) – inscritos entre 17 de mayo de 2002 y 10 de julio de 2006 – y post-Meld (n=579, 64,4%) – inscritos entre 20 de julio de 2006 y 7 de abril de 2016. Puntuación especial fue atribuida al 19,5% de los pacientes de la era post-Meld.

**Tabla 2.** Medianas de edad, Meld e IMC, subdivididos en grupos pre-Meld y post-Meld\*.

	Todos los casos (IIQ)	Pre-Meld (IIQ)	Post-Meld(IIQ)	Valor p
Edad (años)	52,8 (16,7)	51,1 (16,4)	53 (17)	0,036
Meld a la inscripción	18 (6)	16 (7)	20 (7)	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,2 (6)	24,7 (5,4)	25,3 (6,4)	0,013
Tiempo de evolución en fila (días)	72 (88)	102 (233)	58 (150)	0,028
Factor Rh	781 positivos (86,9%)	283 positivos (88%)	498 positivos (86%)	p>0,05
	117 negativos (13%)	37 negativos (12%)	81 negativos (14%)	
Grupo sanguíneo	A: 371 (41,3%)	A: 135 (42%)	A: 236 (40,7%)	p>0,05
	B: 94 (10,5%)	B: 34 (10,6%)	B: 60(10,3%)	
	AB: 34 (3,8%)	AB: 10 (3,1%)	AB: 24 (4,2%)	
	O: 400 (44,5%)	O: 141 (44%)	O: 259(44,7%)	

\*Prueba Kolmogorov-Smirnov de una muestra; IIQ: intervalo intercuartil; Meld: *model for end-stage liver disease*; IMC: índice de masa corporal.

Considerando todos los pacientes analizados, 32,9% de aquellos inscritos en fila fallecieron antes del trasplante. Los resultados siguientes son presentados para evidenciar el comportamiento de los datos analizados antes y después del cambio del criterio de ubicación en la fila (pre-Meld *versus* post-Meld).

La mediana del Meld a la inscripción aumentó de 16 de la era pre-Meld para 20 en la era post-Meld (p<0,001). La mediana del tiempo transcurrido entre la inscripción del paciente en fila y el desenlace (muerte o trasplante) se redujo de 102 para 58 días (p=0,028).

La distribución de la muestra en los grupos diagnósticos fue la siguiente:

- Grupo 1: n=480, 53,4%;
- Grupo 2: n=80, 8,9%;
- Grupo 3: n=93, 10,3%;
- Grupo 4: n=246, 27,4%.

El cambio en la proporción de los grupos diagnósticos en la composición de la lista de espera (p=0,049) es evidenciada en la Tabla 3. El Grupo 4 fue el único que presentó variación estadísticamente significativa (p=0,001), reduciéndose de 32,5 para 24,5% de la muestra.

**Tabla 3.** Proporciones de los grupos diagnósticos en los períodos pre y post-Meld\*.

	Pre-Meld (n, %)	Post-Meld (n, %)	Valor p
Grupo 1	162 (50,6)	318 (54,9)	0,220
Grupo 2	28 (8,8)	52 (9,0)	0,910
Grupo 3	26 (8,1)	67 (11,6)	0,100
Grupo 4	104 (32,5)	142 (24,5)	0,001
Total	320	579	

\*Prueba  $\chi^2$ ; Meld: *model for end-stage liver disease*.

La comparación de la mortalidad en lista de espera en las eras pre y post-Meld mostró una reducción del 105,7% paciente-año ( $\pm 14\%$ ), para 54,9% paciente-año ( $\pm 14,1\%$ ) (p=0,001) (Tabla 4).

**Tabla 4.** Variación de las medias de las tasas de mortalidad anual en fila pre y post-Meld\*.

	Pre-Meld (% paciente-año) $\pm$ DP	Post-Meld (% paciente-año) $\pm$ DP	Valor p
Media de las tasas de mortalidad	105,7 ( $\pm 14$ )	54,9 ( $\pm 14,1$ )	p=0,001

\*Prueba t de Welch; Meld: *model for end-stage liver disease*; DP: desvío estándar.

Hubo también variación en la tasa de mortalidad en cada grupo diagnóstico entre las dos eras (Tabla 5). El cambio fue significativo en el grupo 1, en el cual la tasa, que era de 104,2% paciente-año, disminuyó para 51,1% (p=0,034). También se

redujo significativamente en el grupo 2, de 160,3% paciente-año para 52% paciente-año ( $p=0,019$ ). En los grupos 3 y 4 no hubo modificación significativa de la mortalidad entre las eras pre y post-Meld.

**Tabla 5.** Variación de la tasa de mortalidad en fila por grupo diagnóstico\*.

	Pre-Meld (%paciente-año)	Post-Meld (%paciente-año)	Medida	Valor p
Grupo 1	104,2 (17,8)	51,1 (32,8)	Mediana (IIQ)	0,034
Grupo 2	160,3 ( $\pm 55,8$ )	52 ( $\pm 50,1$ )	Media $\pm$ DP	0,019
Grupo 3	197 ( $\pm 183,7$ )	85,6 ( $\pm 65,3$ )	Media $\pm$ DP	0,315
Grupo 4	91,6 ( $\pm 91,6$ )	55,8 ( $\pm 55,8$ )	Media $\pm$ DP	0,148

\*Prueba t de Welch para medias y prueba de Wilcoxon para medianas; Meld: *model for end-stage liver disease*; DP: desvío estándar; IIQ: intervalo intercuartil.

La mortalidad por rango de Meld varió con significancia estadística en los rangos 1 y 2 de Meld a la inscripción en fila (Meld<18 y entre 18 y 24, respectivamente). En el rango 1, la mortalidad varió de 87,2% pacientes-año para 24,1% pacientes-año ( $p=0,005$ ). En el rango 2, fue de 109,8% a 72,4% pacientes-año ( $p=0,019$ ). Ya en el rango de Meld>24 no fue verificada modificación significativa de la mortalidad en fila (Tabla 6).

**Tabla 6.** Variación de la tasa de mortalidad en fila por rango de Meld a la inscripción\*.

	Pre-Meld (%paciente-año)	Post-Meld (%paciente-año)	Medida	Valor p (bilateral)
Rango 1	87,2 (36,7)	24,1 (12,9)	Mediana (IIQ)	0,006
Rango 2	109,8 (42,4)	72,4 (37,8)	Mediana (IIQ)	0,019
Rango 3	238 (130,4)	352,3 (229,3)	Media ( $\pm$ DP)	0,282

\*Prueba t de Welch para medias y prueba de Wilcoxon para medianas; Meld: *model for end-stage liver disease*; rango 1: Meld a la inscripción<18; rango 2: Meld a la inscripción entre 18 y 24; rango 3: Meld a la inscripción>24; DP: desvío estándar; IIQ: intervalo intercuartil.

Por fin, la supervivencia postransplante en un mes, tres meses y un año no varió significativamente entre muestras pre-Meld y post-Meld (Tabla 7).

**Tabla 7.** Supervivencia postransplante antes y después de institución del Meld\*.

Tiempo post-transplante	Supervivencia pre-Meld (%)	Supervivencia post-Meld (%)	Valor p
1 mes	84,93	82,71	0,619
3 meses	80,82	78,12	0,562
1 año	78,08	73,52	0,321

\*Prueba  $\chi^2$ ; Meld: *model for end-stage liver disease*.

## DISCUSIÓN

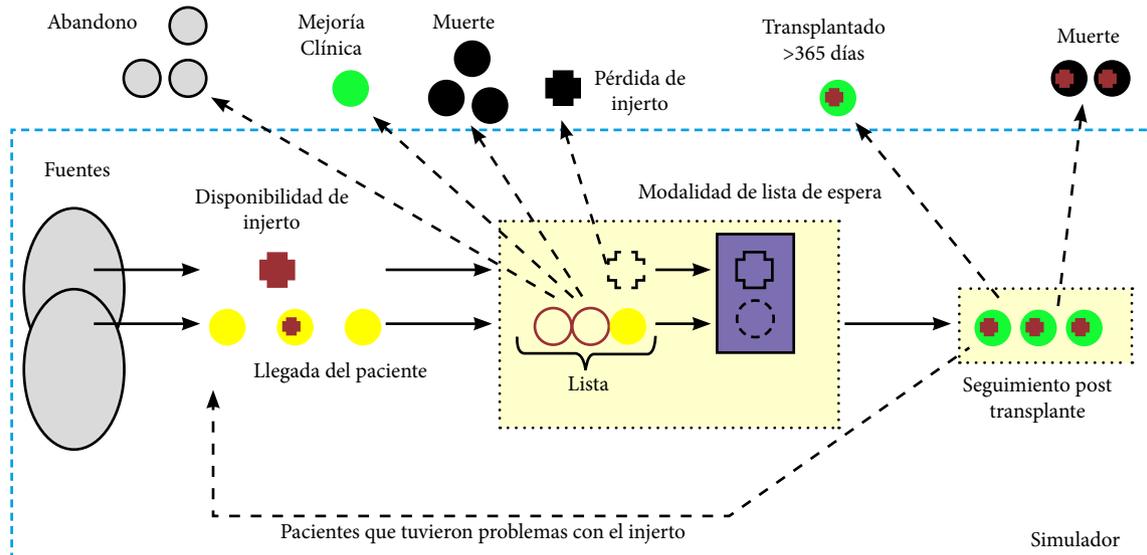
En la mayoría de las listas de espera para transplante de hígado existe clara desproporción entre el número de candidatos y la cantidad de órganos ofertada. Tal disparidad exige ordenamientos para regular la distribución de injertos. En Brasil, hasta el 2006, prevaleció el ordenamiento por tiempo de espera. Si una ventaja podía ser esperada de esta política, ella se resumía en la nítida transparencia determinada por la fecha de entrada en la fila, no obstante pacientes gravemente enfermos sucumbían a la espera en largas filas, mientras pacientes precozmente enviados eran transplantados con gravedad aún incipiente.

En el 2001 fue introducido el score Meld en el proceso de ubicación de hígados en los Estados Unidos. Este proceso de ubicación de órganos, basado en la gravedad de la hepatopatía, tiene como objetivo minimizar los efectos de tal desajuste entre demanda y oferta, conforme la premisa de que el paciente más grave tiene mayor oportunidad de fallecer antes de alcanzar el transplante.<sup>13,25,26</sup> El resultado de esta política fue la reducción de la mortalidad en lista de espera en algunos países de Europa y en los Estados Unidos.<sup>27-29</sup>

El cambio para ubicación basada en la gravedad en Brasil en el 2006 trajo el cuestionamiento sobre la validación de este método en realidad distinta de los contextos americano y europeo.<sup>30</sup> En un país en desarrollo y de dimensión continental como Brasil, hay diversos factores que llevan a indagar sobre el resultado de ese cambio. Entre ellos, se pueden destacar las bajas tasas de donación en la mayoría de los estados. Tasas diminutas de donación generan tal desequilibrio entre la demanda y la disponibilidad de órganos viables, cuyo desenlace podría ser diferente de lo esperado ocasionado por el cambio de criterio.

Oliveira et al.,<sup>32</sup> por medio de una simulación digital de la fila de trasplantes del Brasil (Fig. 2), concluyeron que no habría diferencia de mortalidad o abandono de la fila utilizándose el sistema Meld o el sistema de orden de llegada. El resultado podría ser explicado por los diversos factores que dificultan la satisfacción de la demanda de órganos para trasplante, como la

gran desproporción entre número de donadores y número de pacientes en fila, la dificultad de transporte y conservación de los órganos, entre otros. Siendo así, se sugiere que el sistema de ubicación por score Meld, que favorece a los enfermos más graves en la ubicación en la fila, podría solamente cambiar a los enfermos que fallecen en la fila de espera sin modificar la tasa de mortalidad. Esa hipótesis se sustentaría en la teoría de que, en ese nuevo sistema, los pacientes inicialmente menos graves, que esperarían mayor tiempo en la fila, no serían tratados a tiempo y fallecerían en la misma proporción que aquellos más graves fallecían anteriormente en el sistema de orden cronológico de inscripción. Oliveira et al.<sup>33</sup> probaron otro modelo de simulación de lista de transplantes en muestra real de pacientes inscritos para transplante de hígado en San Pablo (2007/2008) y concordaron con la ineficacia del cambio del modelo cuando el factor oferta de órganos es muy limitante.



Fuente: adaptada de Oliveira et al.<sup>33</sup>

Figura 2. Dinámica del modelo de simulación.

En contrapunto, Salvalaggio et al.,<sup>34</sup> en 2012, realizaron un estudio utilizando los datos del censo de la lista de espera para trasplante hepático de San Pablo del 2003 al 2009. En ese estudio, la tasa no ajustada de fallecimientos en la lista de espera disminuyó después de la implementación del sistema Meld (de 91,2 para 33,5/1.000 pacientes por año, ( $p < 0,0001$ )). Los autores concluyeron entonces que el score Meld podría ser utilizado como criterio de priorización en la ubicación de injertos hepáticos con éxito en países en desarrollo.

Posteriormente, en el 2014, Mattos coordinó un estudio en el sur del país que analizó retrospectivamente 162 pacientes de la era pre-Meld y 184 de la era post-Meld. En esta investigación, la curva de supervivencia en fila presentó una mejoría estadísticamente significativa. Los autores entonces concluyeron que la utilización del criterio Meld en la fila de transplantes sería benéfica con relación a la sobrevida en fila a corto y largo plazo cuando es comparada al criterio aplicado antes (cronológico).<sup>35</sup>

Como se puede observar, el resultado de los estudios citados fue semejante a aquellos encontrados en otros países. En Suiza, en el 2011, Dutkowski et al.<sup>29</sup> analizaron retrospectivamente 200 pacientes (100 pre-Meld  $\times$  100 post-Meld) y denotaron una reducción de la mortalidad en fila de 386 por 1.000 pacientes-año para 242 por 1.000 pacientes-año ( $p < 0,0001$ ), sin perjuicio de la sobrevida después de un año del trasplante. En Argentina, Cejas et al.,<sup>36</sup> en el 2013, analizaron desenlaces de 3.272 pacientes en lista de espera en el período del 2000 al 2010 y observaron una reducción en la mortalidad en lista de 28,5% pacientes-año para 21,9% pacientes-año ( $p < 0,001$ ) de la era pre-Meld para la era post-Meld.

El estudio realizado en el Hospital de las Clínicas de la UFMG presentó resultados semejantes a aquellos realizados en San Pablo (SP) y Porto Alegre (RS), a pesar de la diferencia en la tasa de oferta de órganos entre esas capitales. La tasa de donadores efectivos por millón de población varió, en el período del 2004 al 2016, de 5,2 a 12,5 en Minas Gerais; de 9,2 a 21,2 en San Pablo; y de 11,9 a 25,2 en Río Grande do Sul. Se observa que la media de los números de donadores efectivos aumentó en los tres estados del período pre-Meld (de 2004 a 2006) para el período post-Meld (2006 al 2016). La media de donadores efectivos por año por millón de población fue de 5,9 pre-Meld en Minas Gerais y 9,7 post-Meld. Ya en San Pablo esa media saltó de 10,4 a 17,5, y en Río Grande do Sul fue de 12,7 para 16,9.<sup>37-39</sup>

Hubo una reducción de la mortalidad en fila después de la adopción del criterio Meld sin perjuicio de la sobrevida postransplante hasta un año. En el presente estudio, no obstante, fue también verificado el impacto del cambio en los diferentes grupos diagnósticos, siendo observada menor frecuencia de trasplantes en los pacientes afectados por cirrosis postviral B y C. Esta disminución podría estar relacionada con la transición epidemiológica en progreso en el país, en la cual se denotan una reducción de la proporción de

enfermedades infecciosas y un aumento de la proporción de enfermedades crónicas o a la evolución insidiosa de la enfermedad de tales pacientes (que podría resultar en menores valores de Meld), sin embargo el presente estudio no tuvo como objetivo esclarecer ese punto. Hubo predominancia del grupo diagnóstico 1 en la muestra analizada en las dos eras. La reducción significativa de la tasa de mortalidad ocurrió solamente en los grupos diagnósticos 1 y 2. Se destaca que el grupo 2 presentó la mayor reducción de esa tasa, que pasó de 160,3% pacientes-año a 52% pacientes-año (valor correspondiente a 32,4% de la tasa anterior).

Con respecto a la mortalidad por rango de Meld, se podría esperar que la mortalidad en fila fuese a reducirse principalmente en rangos de Meld a la inscripción más altas, ya que esos rangos pasarían a ser priorizados en fila. No obstante, como consta en la Tabla 7, se verificó reducción significativa de esa mortalidad solamente en los rangos 1 y 2 (Meld<18 y entre 18 y 24, respectivamente), siendo la reducción más notable en el grupo inscrito con Meld<18 (de 87,2 para 24,1% pacientes-año). No se encontró explicación para ese fenómeno. Tal vez el número de donadores no haya sido suficiente para que los transplantes más urgentes (en pacientes con Meld elevado) fuesen ejecutados a tiempo. Ese resultado nos invita al cuestionamiento sobre la magnitud de la influencia de otros factores además del criterio de ubicación, como proporción de donadores, eficiencia en el transporte de órganos y comunicación entre los servicios de salud, entre otros, en el cambio de la mortalidad en fila de la era pre-Meld para la era post-Meld.<sup>27</sup>

Este estudio contó con el análisis de una muestra considerablemente más numerosa que los anteriores sobre el tema en Brasil. Además, fue abarcado un período más extenso que en las demás investigaciones ya realizadas. El análisis de la mortalidad pre y post-Meld por grupo diagnóstico también aún no había sido hecho en estudios previos sobre el tema en el país. El estudio está sujeto a errores de calibración y registro, una vez que los valores de Meld utilizados fueron calculados con base en datos de prontuario para pacientes de la era pre-Meld. El plazo máximo de 90 días entre la fecha de los exámenes usados para cálculo y la fecha de inscripción en fila corresponde a la legislación vigente para el rango de Meld de 11 a 18. Ese rango abarca la mediana (16) de Meld a la inscripción de la muestra pre-Meld. No sería posible en este estudio medir datos de laboratorio en intervalos más cercanos de la fecha de inscripción, como 30 o siete días sin perjuicio notable del tamaño de la muestra pre-Meld, lo que podría ser cuestionado como una limitación.

Con respecto a los pacientes de la era post-Meld, los valores considerados fueron aquellos utilizados para inscripción en fila, respetándose, por tanto, la validez determinada por la legislación para todos los rangos de Meld.<sup>40</sup> Además de eso, el análisis de la mortalidad por rango de Meld puede ser comprometido por la ausencia de la puntuación especial en la muestra pre-Meld, una vez que no había para ese grupo establecimiento de esa legislación. Por ese motivo, no fue ejecutado análisis por puntuación especial, pues no hay registro adecuado de situaciones de puntuación especial para la muestra pre-Meld. Es importante también observar que, en razón de las peculiaridades de cada país y región, que influyen directamente en el sistema de transplantes, los resultados de los estudios son difícilmente transferibles para áreas de condiciones diferentes de aquellas en que fueron realizados. Es necesario entonces observar cuidadosamente el impacto del cambio del sistema en cada estado y región, el cual puede divergir.<sup>26,32,41</sup>

## CONCLUSIÓN

Concluimos que, después de la implementación de la ubicación de injertos hepático por el Meld, hubo inscripción de pacientes más graves, disminución de tiempo promedio de evolución y reducción de la mortalidad en lista. Esta reducción de mortalidad fue notada de forma significativa en los grupos de pacientes con cirrosis etanólica, criptogénica y autoinmune y con enfermedades biliares. Por tanto, esos grupos de pacientes fueron los beneficiados por el cambio en el sistema de ubicación, siendo aquellos con enfermedades biliares los más beneficiados. No hubo modificación de la sobrevida postransplante en un mes, tres meses y un año entre las eras pre y post-Meld. Por fin, hubo una reducción significativa de la mortalidad en fila para pacientes inscritos en fila con Meld<24. Esa reducción no fue verificada en el grupo de inscritos con Meld>24.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

**Contribuciones científicas e intelectuales sustantivas para el estudio:** Lima AS y Melki CR; **Concepción y dibujo:** Lima AS; **Recogida, análisis e interpretación de los datos:** Lima AS, Melki CR y Fernandes JLR; **Redacción del artículo:** Melki CR y Lima AS; **Revisión crítica:** Lima AS; **Aprobación final:** Lima AS, Melki CR y Fernandes JLR.

## DISPONIBILIDAD DE DATOS DE INVESTIGACIÓN

Datos serán suministrados mediante pedido.

## FINANCIAMIENTO

No se aplica.

## AGRADECIMIENTOS

No se aplica.

## REFERÊNCIAS

1. Song AT, Avelino-Silva VI, Pecora RA, Pugliese V, D'Albuquerque LA, Abdala E. Liver transplantation: fifty years of experience. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5363-74. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5363>
2. Hashimoto K, Fujiki M, Quintini C, Aucejo FN, Uso TD, Kelly DM, et al. Split liver transplantation in adults. *World J Gastroenterol*. 2016;22(33):7500-6. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i33.7500>
3. Rand EB, Olthoff KM. Overview of pediatric liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32(3):913-29. [https://doi.org/10.1016/s0889-8553\(03\)00048-7](https://doi.org/10.1016/s0889-8553(03)00048-7)
4. Stepanova M, Wai H, Saab S, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. The outcomes of adult liver transplants in the United States from 1987 to 2013. *Liver Int*. 2015;35(8):2036-41. <https://doi.org/10.1111/liv.12779>
5. Bozkurt B, Dayangac M, Tokat Y. Living donor liver transplantation. *Chirurgia (Bucur)*. 2017;112(3):217-28. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.112.3.217>
6. Jadowiec CC, Taner T. Liver transplantation: current status and challenges. *World J Gastroenterol*. 2016;22(18):4438-45. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i18.4438>
7. Yang LS, Shan LL, Saxena A, Morris DL. Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. *Liver Int*. 2014;34(9):1298-313. <https://doi.org/10.1111/liv.12553>
8. Brown KA. Liver transplantation. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21(3):331-6. <https://doi.org/10.1097/01.mog.0000159830.36793.2b>
9. Pomposelli JJ, Verbesey J, Simpson MA, Lewis WD, Gordon FD, Khettry U, et al. Improved survival after live donor adult liver transplantation (LDALT) using right lobe grafts: program experience and lessons learned. *Am J Transplant*. 2006;6(3):589-98. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01220.x>
10. Choudhary NS, Saigal S, Shukla R, Kotecha H, Saraf N, Soin AS. Current status of immunosuppression in liver transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(2):150-8. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.04.005>
11. Lauterio A, Di Sandro S, Concone G, De Carlis R, Giacomoni A, De Carlis L. Current status and perspectives in split liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2015;21(39):11003-15. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11003>
12. Hackl C, Schlitt HJ, Melter M, Knoppke B, Loss M. Current developments in pediatric liver transplantation. *World J Hepatol*. 2015;7(11):1509-20. <https://doi.org/10.4254/wjg.v7.i11.1509>
13. Schilsky ML, Moini M. Advances in liver transplantation allocation systems. *World J Gastroenterol*. 2016;22(10):2922-30. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i10.2922>
14. Patel MS, Louras N, Vagefi PA. Liver xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(6):535-40. <https://doi.org/10.1097/mot.0000000000000459>
15. Cooper DK, Dou KF, Tao KS, Yang ZX, Tector AJ, Ekser B. Pig liver xenotransplantation: a review of progress toward the clinic. *Transplantation*. 2016;100(10):2039-47. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001319>
16. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2012-2019). Registro Brasileiro de Transplantes. Brasil: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO); 2019.
17. Tang JX, Na N, Li JJ, Fan L, Weng RH, Jiang N. Outcomes of controlled donation after cardiac death compared with donation after brain death in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc*. 2018;50(1):33-41. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.11.034>
18. Vanatta JM, Dean AG, Hathaway DK, Nair S, Modanlou KA, Campos L, et al. Liver transplant using donors after cardiac death: a single-center approach providing outcomes comparable to donation after brain death. *Exp Clin Transplant*. 2013;11(2):154-63. <https://doi.org/10.6002/ect.2012.0173>
19. Nemes B, Gaman G, Polak WG, Gelley F, Hara T, Ono S, et al. Extended-criteria donors in liver transplantation Part II: reviewing the impact of extended-criteria donors on the complications and outcomes of liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(7):841-59. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1149062>

20. Vodkin I, Kuo A. Extended criteria donors in liver transplantation. *Clin Liver Dis.* 2017;21(2):289-301. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.12.004>
21. Nemes B, Gaman G, Polak WG, Gelley F, Hara T, Ono S, et al. Extended criteria donors in liver transplantation Part I: reviewing the impact of determining factors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(7):827-39. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1149061>
22. Eren EA, Latchana N, Beal E, Hayes D, Jr., Whitson B, Black SM. Donations after circulatory death in liver transplant. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(5):463-70.
23. Hou X, Sui W, Che W, Chen J, Dai Y. Current status and recent advances in liver transplant using organs donated after cardiac death. *Exp Clin Transplant.* 2015;13(1):167-76. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v3.i11.167>
24. Miller CM, Quintini C, Dhawan A, Durand F, Heimbach JK, Kim-Schluger HL, et al. The International Liver Transplantation Society Living Donor Liver Transplant Recipient Guideline. *Transplantation.* 2017;101(5):938-44. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001571>
25. Coombes JM, Trotter JF. Development of the allocation system for deceased donor liver transplantation. *Clin Med Res.* 2005;3(2):87-92. <https://doi.org/10.3121/cmr.3.2.87>
26. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(1):149-52. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3164>
27. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464-70. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>
28. Asrani SK, Kamath PS. Model for end-stage liver disease score and MELD exceptions: 15 years later. *Hepatol Int.* 2015;9(3):346-54. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9631-3>
29. Dutkowski P, Oberkofler CE, Béchir M, Müllhaupt B, Geier A, Raptis DA, et al. The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis. *Liver Transpl.* 2011;17(6):674-84. <https://doi.org/10.1002/lt.22228>
30. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.160, de 29 de Maio de 2006. Brasil; 2006.
31. Organ Procurement & Transplantation Network. Portal [Internet]. [acessado em 5 set. 2020]. Disponível em: <https://optn.transplant.hrsa.gov/>
32. Moraes ACO, Oliveira PC, Fonseca-Neto OCLD. The impact of the MELD score on liver transplant allocation and results: an integrative review. *Arq Bras Cir Dig.* 2017;30(1):65-8. <https://doi.org/10.1590/0102-6720201700010018>
33. Oliveira AF, Ferreira RPM, Lima AS. Liver transplant waiting list simulation: an agent based model. *Proceedings of the 3rd International Conference on Agents and Artificial Intelligence.* 2011;1:462-8. <https://doi.org/10.5220/0003188904620468> Flávio de Oliveira A., Poley Martins Ferreira R. and Soares de Lima A. LIVER TRANSPLANT WAITING LIST SIMULATION - An Agent based Model. DOI: 10.5220/0003188904620468 In *Proceedings of the 3rd International Conference on Agents and Artificial Intelligence (ICAART-2011)*
34. Flávio de Oliveira A., Poley Martins Ferreira R. and Soares de Lima A.. LIVER TRANSPLANT WAITING LIST SIMULATION - An Agent based Model. DOI: 10.5220/0003188904620468 In *Proceedings of the 3rd International Conference on Agents and Artificial Intelligence (ICAART-2011)*
35. Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from São Paulo, Brazil. *Einstein (Sao Paulo).* 2012;10(3):278-85. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082012000300004>
36. Mattos Â, Mattos AA, Sacco FK, Hoppe L, Oliveira DM. Analysis of the survival of cirrhotic patients enlisted for liver transplantation in the pre- and post-MELD era in southern Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2014;51(1):46-52. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032014000100010>
37. Cejas NG, Villamil FG, Lendoire JC, Tagliafichi V, Lopez A, Krogh DH, et al. Improved waiting-list outcomes in Argentina after the adoption of a model for end-stage liver disease-based liver allocation policy. *Liver Transpl.* 2013;19(7):711-20. <https://doi.org/10.1002/lt.23665>
38. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2009-2016). *Registro Brasileiro de Transplantes.* Brasil: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; 2016.
39. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2005-2012). *Registro Brasileiro de Transplantes.* Brasil: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; 2012.
40. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. *Registro Brasileiro de Transplantes.* Brasil: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos; 2004.
41. Brasil. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Brasil; 2009
42. Marinho A. [A study on organ transplantation waiting lines in Brazil's Unified National Health System]. *Cad Saúde Pública.* 2006;22(10):2229-39. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006001000029>