

Índices del estado hepático como combinación de variables fisiopatológicas medidas en situaciones críticas

Ismael Rodríguez Pedragosa

Instituto de Ingeniería Eléctrica - Facultad de Ingeniería de la Universidad de la República, Uruguay
e-mail: i.rodriguez.pedragosa@gmail.com.uy

Motivado por la presentación *Sustitución de las funciones hepáticas* - Dra. Karina Rando, Seminario de Ingeniería Biomédica 2012

Resumen

Este artículo se desarrolla en el contexto del curso Seminario de Ingeniería Biomédica, y pretende ser una revisión del estado del arte y uso de indicadores en la estimación de la severidad de la enfermedad hepática terminal. Se comienza mostrando el papel imprescindible que cumple el hígado en las funciones vitales, luego se muestran datos sobre la incidencia de las complicaciones hepáticas que requieren un trasplante, contrastando con el bajo número de donantes, y se resume el ciclo de trasplante donde estos indicadores juegan un papel muy importante en la asignación del donante. Luego se muestran algunos de estos indicadores y sus métodos de cálculo evidenciando las variables que involucran, y se presenta un estudio específico del desempeño de estos indicadores sobre un mismo grupo de pacientes. Finalmente se destacan las principales diferencias y virtudes que son muy discutidas en el ámbito.

Keywords: hígado, trasplante, MELD, PELD, CTP.

1. Antecedentes

Más allá de los avances tecnológicos incursionados en las últimas décadas, en algunos ámbitos de la medicina no se ha podido sustituir exitosamente múltiples funciones vitales. Este es el caso de las funciones hepáticas, donde a la fecha los entendidos sostienen que la única solución definitiva es el trasplante. Lamentablemente, en general el número de donantes no es suficiente para satisfacer la creciente demanda de órganos, por lo que se debe desarrollar una gestión adecuada de donantes. Resulta entonces una discusión filosófica el manejo de la lista de espera, donde se pretende que influya principalmente el grado de necesidad, sobre otras variables discutidas como: el tiempo en lista de espera, edad, ubicación geográfica, diagnósticos

cualitativos, y hasta motivos políticos, religiosos, sociales o económicos [5].

2. Introducción

El hígado es el órgano sólido más grande en el cuerpo con un peso alrededor de 2 kg, por el que fluye continuamente el 30% del flujo de sangre, consumiendo alrededor del 20% del oxígeno del organismo, y se estima que tiene más de 200 funciones que alteran unas 400 sustancias.

Entre sus principales funciones se destacan:

- regulación del metabolismo
- secreción exócrina de bilis
- bio-transformación, degradación
- funciones inmunológicas

El hígado ayuda a deshacerse de los residuos y a regular múltiples hormonas. Produce la mayoría de los macrófagos necesarios para combatir las bacterias que infectan el sistema digestivo, y convierte rápidamente sus reservas de glucógeno en glucosa lista para que el cuerpo utilice cuando la energía es necesaria.

Reconocida su importancia cabe destacar que es capaz de regenerar su tejido, y en caso de anomalías detectadas a tiempo existen procedimientos quirúrgicos que aprovechan esta capacidad de regeneración. En casos de enfermedad avanzada la única solución actual es el trasplante.

3. Incidencia

Tomando como referencia el escenario en Estados Unidos entre los años 2001 y 2009, según datos oficiales de *Organ Procurement and Transplantation Network*, se obtienen los números de pacientes en la lista de espera y de donantes. Estos números vienen en continuo crecimiento, y si bien el número de donantes también crece, no lo hace a la misma velocidad que los nuevos pacientes en la lista de espera.

En la tabla 1 se muestran los datos mencionados a modo de referencia:

año	donantes	pendientes	%
1999	4947	20965	23.6
2000	4997	23390	21.3
2001	5106	25517	20.0
2002	5294	26131	20.3
2003	5682	25677	22.1
2004	6319	26330	24.0
2005	6693	26585	25.2
2006	7017	26695	26.3
2007	6938	26503	26.2
2008	6745	26407	25.5

Tabla 1. Donantes v.s Pendientes en E.E.U.U. [1] [2]

Este desajuste debe suplirse estimulando a los ciudadanos a donar mediante planes de educación y concientización, brindando la seguridad necesaria para que más ciudadanos se declaren donantes sin miedos a caer en manos equivocadas.

4. Trasplante

Las enfermedades hepáticas se desarrollan muchas veces silenciosamente, sin manifestar síntomas molestos al paciente. Esto hace que en algunas oportunidades se padezca de una cirrosis crónica cuando perciben los primeros síntomas. Cuando el daño produjo un desequilibrio suficientemente grande entre células sanas y dañadas, se pierde la capacidad de regeneración y el daño es permanente. Cuando se alcanza esta situación los desechos químicos pasan al resto del organismo, envenenando al paciente y produciendo múltiples fallas orgánicas.

Un trasplante de hígado es una cirugía mayor, donde el hígado dañado es retirado completamente y sustituido por el hígado sano de un donante humano (vale la aclaración para diferenciar al trasplante del xenotrasplante, que consiste en

trasplantar órganos entre distintas especies. Esta práctica no es utilizada en fallas hepáticas, y resulta muy controversial debido a las posibles infecciones retrovirales [7]).

Para acceder a un trasplante se deben hacer numerosos análisis donde se verifica que las condiciones de salud son suficientes para enfrentar la cirugía, y se debe entender el compromiso de cuidado de salud luego del trasplante. Luego de todos estos exámenes, a veces debido a las malas condiciones de salud, se debe estabilizar al paciente en tratamientos para mejorar el panorama frente a una cirugía mayor. En función de los resultados se accede a un puesto en la lista de espera que depende del grado de evolución de la disfunción.

Cuando llega la oportunidad, se hace el trasplante. El nuevo hígado implantado es visto por el resto del organismo como un cuerpo extraño, y trata de destruirlo, por lo que luego del trasplante se debe medicar al paciente con drogas inmunodepresoras para evitar el rechazo del órgano. Esto ocurre con la mitad de los pacientes, se detecta en exámenes de rutina y se resuelven con un ajuste en las drogas suministradas.

Con una tasa de éxito de 88%, y luego de 5 años 75% de estos pacientes transplantados siguen con vida.

5. Indicadores

La ubicación en la lista de espera de un órgano no es trivial ya que no puede depender de otra cosa que de la necesidad del trasplante para sobrevivir. No debería entonces depender (como sucede en otros rubros) del tiempo de espera, edad, ubicación geográfica, diagnósticos cualitativos, y hasta motivos políticos, religiosos, sociales o económicos. Surge la necesidad de unificación de criterios, de normalización o toma de referencias para comparar el grado de evolución de la disfunción hepática con información cualitativa.

Se han hecho varios esfuerzos por lograr un criterio general válido para todos los escenarios, pero es de esperarse que no se logre un consenso inmediato debido a la inercia en estas decisiones tan significativas.

5.1. CTP

Cronológicamente el primer índice utilizado para este fin fue el *Child-Turcotte-Pugh*, originalmente confeccionado para predecir la mortalidad durante la cirugía, hoy en día utilizado para pronóstico, información para el tratamiento y ubicación en la lista de espera para trasplante.

Se calcula sumando las siguientes variables relacionadas a las disfunciones hepáticas, evaluadas con el criterio de la tabla 2:

medida	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina $\frac{mg}{dl}$	< 34	34 – 50	> 50
Albúmina $\frac{mg}{ml}$	> 35	28 – 35	> 28
PT INR	< 1.7	1.71 – 2.30	> 2.3
Ascitis	No	Leve	Mod. a sev.
Encefalopatía	No	Medicable	Severa

Tabla 2. Valores de las variables del indicador CTP [3]

Las medidas de Bilirrubina total, Albúmina y tiempo de coagulación normalizado (PT INR), se obtienen de muestras de sangre analizadas en el laboratorio. La Ascitis y la Encefalopatía hepática son diagnósticos cualitativos que hace el médico mediante observaciones. Este es uno de los puntos débiles de este indicador ya que no todos los médicos consideran el mismo nivel para un mismo caso particular, dejando de ser un indicador exclusivamente cuantitativo.

La suma de estos aportes se contrasta con la tabla 3 para estimar la supervivencia del paciente, clasificandolo en las categorías que define con las letras A, B y C:

Puntos	Clase	Sup. 1 Año	Sup. 2 Años
5 – 6	A	100%	85%
7 – 9	B	81%	57%
10 – 15	C	45%	> 35%

Tabla 3. Probabilidad de supervivencia y clasificación [3]

5.2. MELD

El nombre del modelo proviene de la sigla para *Model for End-Stage Liver Disease*, y fué desarrollado inicialmente para predecir la mortalidad a los tres meses de una cirugía de derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS). Luego se verificó su utilidad en el pronóstico y en la asignación de prioridades en la lista de espera.

Para su cálculo se utilizan los valores de Bilirrubina, Creatinina y el índice internacional normalizado para el tiempo de protrombina (INR). Además de la Bilirrubina, la Albúmina y el INR resta decir que la Creatinina también se mide partiendo de una muestra de sangre, mediante un

análisis de laboratorio. El índice MELD se calcula según la siguiente fórmula:

$$MELD = 3.78 \ln\left[\text{serum bilirubin } \frac{mg}{ml}\right] + 9.57 \ln\left[\text{serum creatinine } \frac{mg}{dl}\right] + 11.2 \ln[INR] + 6.43$$

El resultado del indicador se debe contrastar con la tabla 4 para estimar la mortalidad a los 3 meses:

Puntos	Mortalidad
> 40	71.3%
30 – 39	52.6%
20 – 29	19.6%
10 – 19	6.0%
< 9	1.9%

Tabla 4. Probabilidad de mortalidad estimada según el indicador MELD [4]

En la práctica se percibe que el modelo no se ajusta a pacientes con disfunciones renales severas, por lo que se hizo una modificación para considerar a pacientes que se hayan hecho diálisis al menos 2 veces en los últimos 7 días. En esta situación proponen utilizar el valor de creatinina fijo en $4.0 \frac{mg}{ml}$, descartando el resultado de este exámen al paciente.

En la práctica con pacientes menores a 12 años se percibió que el indicador MELD no se ajusta a los casos pediátricos, por lo que se definió un índice similar con los mismos parámetros, cambiando las ponderaciones. Este indicador se llama PELD, se contrasta con la misma tabla 4 presentada para el indicador MELD, y se calcula con la siguiente fórmula:

$$PELD = 4.80 \ln\left[\text{serum bilirubin } \frac{mg}{ml}\right] - 6.87 \ln\left[\text{serum creatinine } \frac{mg}{dl}\right] + 18.57 \ln[INR] + 4.36 (< 1 \text{ year old}) + 6.67$$

6. Comparación

Existen múltiples artículos que contrastan el desempeño de estos indicadores. En particular y a modo de ejemplo se muestra a continuación el estudio documentado en el artículo *Different model for end-stage liver disease, score block distributions may have a variable ability for outcome prediction*[8].

El estudio consiste en el seguimiento de 427 pacientes cirróticos de alrededor de 65 años de edad, sobre los cuales

se estudió la evolución de la enfermedad con ambos indicadores, estimando así la mortalidad para distintas ventanas de tiempo desde 3 meses hasta 1 año. Este estudio se hizo también por separado para 3 subintervalos del rango de valores que toma del indicador MELD, para contrastar el desempeño de estos indicadores en distintas etapas de evolución de la enfermedad.

En la figura 1 se muestran los resultados contrastados para cada subgrupo, y para el total:

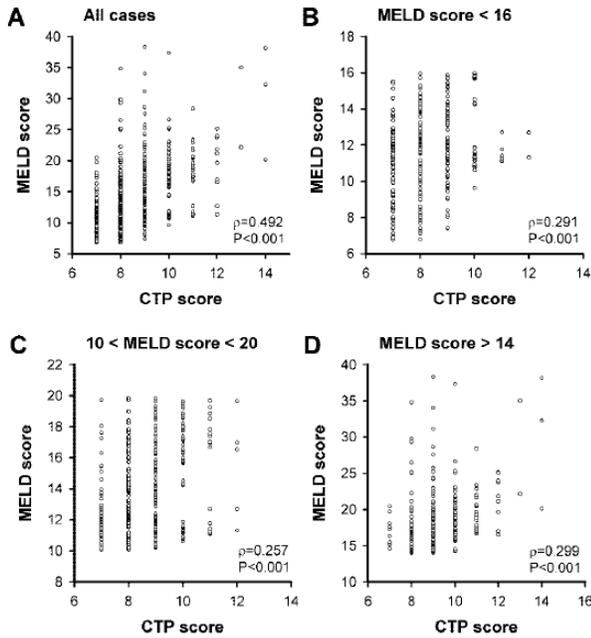


Figura 1. Correlación entre CTP y MELD para distintos grupos de pacientes [8]

Se percibe que la relación es muy dispersa, mostrando incluso ocurrencias de pacientes que mientras tienen un indicador MELD alto tienen un indicador CTP bajo, y viceversa. Junto a cada gráfica se muestran los factores de correlación entre estos indicadores, estimados para cada subgrupo de pacientes, según el grado de evolución de la enfermedad.

En la figura 2 se muestran las curvas ROC obtenidas para cada indicador, y para las distintas ventanas de tiempo:

En todos los casos se percibe que el área bajo la curva del indicador MELD es mayor al área bajo la curva del indicador CTP. Esto se asocia con la mejor predicción que se obtiene del indicador MELD. También se destaca que esta diferencia es mayor en la curva correspondiente a la menor ventana de tiempo, que corresponde a de 3 meses, mostrando que la superioridad del indicador MELD es más notable a corto plazo.

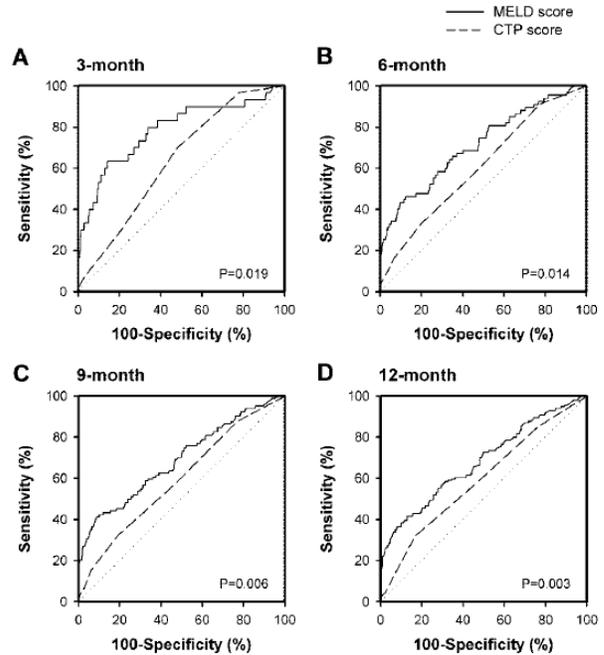


Figura 2. Curvas ROC para CTP y MELD, para las distintas ventanas de tiempo [8]

7. Discusión

Las siguientes afirmaciones provienen del artículo *Systematic review: the model for end-stage liver disease should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis* [6], que reúne las discusiones más recurrentes de los indicadores.

Hasta la fecha la historia del indicador MELD ha sido similar a la del CTP. Fueron desarrollados para evaluar el pronóstico después de un tratamiento, luego utilizados como un sistema de justicia para asignar a los donantes, y luego traducido a otras áreas.

El valor del indicador MELD incorpora la función renal en el pronóstico y ha sido reconocido por ser un indicador independiente del pronóstico. Su otra ventaja es que varía en un continuo que aumenta con el empeoramiento de sus parámetros, a cambio del CTP que varía en un número discreto de pasos y depende de la información cualitativa del pronóstico. MELD se basa en pruebas de medición objetivas en laboratorio.

Una queja frecuente es que es posible calcular la clasificación de CTP fácilmente a la cabecera de los pacientes con aritmética mental, y al contrario para la puntuación MELD es necesario el uso de una calculadora.

Estudios recientes han demostrado que la capacidad predictiva de MELD aumenta con la consideración de una variable clínica (HE, ascítis) [9] [11] y otra de laboratorio (Sodio) [10] [11].

El indicador MELD en comparación con el CTP, es capaz de predecir mejor qué pacientes están en riesgo de morir en una lista de espera. Sin embargo el indicador MELD tiene como inconvenientes que subestima el riesgo de muerte en pacientes con encefalopatías y/o Ascítis. Además sus tres componentes pueden ser afectados por factores no hepáticos. La relación entre el INR y PT no es lineal y puede que INR no refleje con exactitud la gravedad de la enfermedad del hígado. También se sabe que a mayor masa muscular más alta será la creatinina sérica, y no significa necesariamente peor funcionamiento renal, entonces las mediciones de creatinina deberían ser corregidas a diferencia de raza, género y masa muscular.

Se percibe que MELD se aplica igualmente a todos los pacientes independientemente de la edad, género o raza, y la ausencia de los factores de corrección no cumple con la premisa de la equidad. En efecto, un estudio reciente [12] reveló que las mujeres reciben menos trasplantes que los hombres en sistemas basados en el indicador MELD.

Se dedujo[13] que la calidad de vida no se correlaciona bien con la severidad de la enfermedad hepática medida por la puntuación MELD. De hecho la Ascítis tiene una fuerte relación con la calidad de vida y no se incluye en el indicador MELD.

Todavía no está claro si es mejor el indicador MELD que el CTP por la predicción de supervivencia, o si su superioridad se debe principalmente al uso de la creatinina en el indicador MELD. Una propuesta consiste en evaluar el indicador CTP con la incorporación de la creatinina y el estado nutricional. Un indicador de la hipertensión portal también puede ser añadido en un esfuerzo para mejorar la capacidad de pronóstico sin perder sus ventajas.

En conclusión, se propone utilizar el indicador CTP para la evaluación individual del hígado en la práctica clínica diaria. Sin embargo se sugiere que el indicador MELD puede ser más adecuado como un sistema verificable en la priorización de los candidatos a trasplante, pero considerando que a la medición de la creatinina e INR afectan los factores de género y raza.

References

[1] Organ Procurement and Transplantation Network, "Liver Waiting List Registrations", Table 9.3, 1999 to 2008, <http://optn.transplant.hrsa.gov>

- [2] Organ Procurement and Transplantation Network, "Deceased Donor Characteristics", Table 2.4, 1999 to 2008, <http://optn.transplant.hrsa.gov>
- [3] R. N. H. Pugh *et al.*, "Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices", *British Journal of Surgery* Volume 60, Issue 8, pages 646-649, August 1973.
- [4] M. Malinchoc *et al.*, "A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts", *Hepatology* Volume 31, Issue 4, pages 864-871, April 2000.
- [5] José Reinoso, "Tráfico de órganos sin tapujos en China", Reportaje, <http://elpais.com/diario/2010/03/14/>
- [6] E. Cholongitas *et al.*, "Systematic review: the model for end-stage liver disease should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis", *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1079-1089.
- [7] J.S. Allan and S.R. Broussard, "Amplification of simian retroviral sequences from human recipients of baboon liver transplants", *AIDS Research and human retroviruses* 14 821-824, (1998)
- [8] H. Teh-Ia Huo *et al.*, "Different model for end-stage liver disease, score block distributions may have a variable ability for outcome prediction", *Transplantation* 2005; 80: 1414-1418
- [9] A. Said *et al.*, "Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease", *J Hepatol* 2004; 40: 897-903.
- [10] A.E. Ruf *et al.*, "Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone", *Liver Transpl* 2005; 11: 336-343.
- [11] D. M Heuman *et al.*, "Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death" *Hepatology* 2004; 40: 802-810.
- [12] F. Kanwal *et al.*, "The impact of gender on access to liver transplantation in the MELD era", *Gastroenterology* 2005; 128: A-701.
- [13] S. Saab *et al.*, "MELD fails to measure quality of life in liver transplant candidates", *Liver Transpl* 2005; 11: 218-223