

MELD-SODIO: Un descubrimiento de FUNDIEH que impacta en los Estados Unidos

Introducción

Desde hace ya muchos años, y en todo el mundo, el número de pacientes con enfermedades hepáticas avanzadas que ingresa en lista de espera es mucho mayor que el número de donantes cadavéricos disponibles. La principal consecuencia de esta creciente desproporción entre donantes y receptores es el riesgo de fallecer en lista de espera sin tener opción al trasplante hepático. De ahí la necesidad histórica de buscar la forma más equitativa y transparente de distribuir los órganos. En casi todos los países existen dos categorías de lista de espera: General y Emergencia. La lista General, que es la más numerosa (85% de los pacientes), incluye a los candidatos con enfermedades crónicas del hígado (cirrosis) en estadio terminal, muchos de los cuales esperan meses o años para ser trasplantados. Por el contrario, el acceso a la categoría de Emergencia está restringido a los pacientes con enfermedades agudas graves y elevado riesgo de muerte en horas o días (hepatitis fulminantes) que por lo tanto tienen prioridad para acceder al primer donante disponible.

La adjudicación de los hígados en la Era Pre-MELD (hasta el 2002 en Estados Unidos y hasta el 2005 en Argentina)

Históricamente los candidatos a trasplante hepático por cirrosis se ordenaban de acuerdo al tiempo de permanencia en la lista de espera de modo que aquel que ingresaba primero tenía prioridad para recibir el órgano salvador sobre otro más grave pero sin antigüedad en la lista. A fines de la década del 90 se demostró categóricamente que el principal determinante de la muerte en lista de espera era la severidad de la enfermedad hepática y no la antigüedad en lista (tiempo de espera). Por tal motivo, se decidió priorizar en la lista a los pacientes más graves para cumplir con el principio de justicia que implica trasplantar primero al que más lo necesita, al que tiene mayor riesgo de muerte durante la espera del órgano. Para llevar esto a la práctica se utilizó un índice pronóstico llamado MELD (**M**odel for **E**nd **S**tage Liver **D**isease o en castellano Modelo de Enfermedad Hepática Terminal) que es una fórmula matemática que incluye tres pruebas sencillas de laboratorio con un gran poder para predecir el riesgo de muerte a los tres meses (bilirrubina, protrombina y creatinina). La eficacia del MELD para evaluar el riesgo de muerte en lista de espera es de alrededor del 85%. En febrero de 2002 el UNOS (**U**nited **N**etwork for **O**rgan **S**haring), que en forma práctica es el equivalente al INCUCAI en Estados Unidos, decidió estratificar a los pacientes con cirrosis hepática en lista de espera de acuerdo al valor del MELD. De este modo, y sin importar el tiempo en lista, los pacientes con mayor MELD son los que se trasplantan primero.

La adjudicación de los hígados en la Era Post-MELD

El sistema de adjudicación de hígados para trasplante en base al MELD comenzó a funcionar en Estados Unidos en febrero de 2002. Desde el principio, nuestro grupo de trabajo tuvo especial interés en esta área. A pesar de la alta eficacia del MELD para predecir el riesgo de muerte en lista, rápidamente pudo identificarse un subgrupo de pacientes con cirrosis y alto riesgo de muerte pero con valores bajos de MELD que le impedían un rápido acceso al trasplante. La característica principal de los pacientes no beneficiados por el MELD es la marcada retención de agua y sal en el abdomen, que llamamos ascitis y que está presente en un tercio de los cirróticos. Así, el Dr. Andrés Ruf con una beca otorgada por la Fundación para la Docencia e Investigación de las Enfermedades del Hígado (FUNDIEH: www.fundieh.org.ar) se propuso como hipótesis evaluar la posibilidad de aumentar la eficacia del MELD agregando a su fórmula un cuarto elemento que contemplara el riesgo de muerte en pacientes con retención severa de líquidos. Esa variable fue la medición del sodio en sangre cuya concentración disminuye en pacientes con retención severa de fluidos y además porque es un excelente predictor de sobrevida. Una ventaja adicional del sodio en suero es que es fácil de medir, es barato y disponible en cualquier laboratorio. En 2003 nuestro trabajo fue aceptado para ser presentado en 2004 en sesión plenaria del Congreso Americano de Trasplante (ATC). En diciembre del 2003, a dieciocho meses de adoptarse el MELD en Estados Unidos se realizó en Washington una Conferencia Nacional con participación del UNOS y diversas sociedades científicas en donde se demostró que con el nuevo sistema de distribución de hígados se había logrado el objetivo propuesto, es decir reducir significativamente la mortalidad en lista de espera sin empeorar los resultados del trasplante

Summary Report of a National Conference: Evolving Concepts in Liver Allocation in the MELD and PELD Era

*Kim M. Olthoff,¹ Robert S. Brown, Jr.,² Francis L. Delmonico,³
Richard B. Freeman,⁴ Sue V. McDiarmid,⁵ Robert M. Merion,⁶ J. Michael Millis,⁷
John P. Roberts,⁸ Abraham Shaked,¹ Russell H. Wiesner,⁹ and Michael R. Lucey¹⁰*

Uno de los temas analizados en esta conferencia multidisciplinaria fue si podía mejorar la eficacia del MELD agregándole algún otro predictor de muerte. La conclusión sobre este punto fue la siguiente: *“The working group was introduced to new data suggesting that hyponatremia could be used as potential surrogate for severity of ascites. An abstract by Ruf et al from a single center in Argentina was reviewed in which adding sodium to the MELD calculation significantly increased the accuracy of the score in predicting waitlist mortality. The working group recommended that additional studies*

investigating the effect of incorporating serum sodium in the MELD score should be considered” Básicamente, el comité analizó los datos de nuestro trabajo y concluyó que de todo lo propuesto hasta ese momento lo único que consideraban importante evaluar en mayor detalle y con nuevos estudios era la propuesta de Argentina de agregar el sodio a la fórmula del MELD. Se aclaró a continuación que la mayor dificultad para validar nuestros hallazgos en Estados Unidos era que la base de datos de trasplante hepático del UNOS no incluía al sodio en suero. Recomendaron además que se lo empezara a solicitar junto con todos los datos que se obtienen de todo paciente que ingresa en lista

El manuscrito se publicó en el 2005 y fue objeto de una Editorial que resaltó la trascendencia de nuestros hallazgos

Addition of Serum Sodium Into the MELD Score Predicts Waiting List Mortality Better Than MELD Alone

Andres E. Ruf,¹ Walter K. Kremers,² Lila L. Chavez,¹ Valeria I. Descalzi,¹ Luis G. Podesta,¹ and Federico G. Villamil¹

EDITORIALS

Evidence-Based Evolution of the MELD/PELD Liver Allocation Policy

Russell H. Wiesner

See Article on Page 336

To improve is to change. To be perfect is to have changed a lot.
Sir Winston Churchill

charged variables such as recipient age, gender, race, and transplant center, all of which have been shown to be predictive of both pre- and posttransplant outcomes, but which can not be readily used for our national donor allocation policy. Finally, the MELD score has been shown to correlate well with other liver function tests and has been shown to be significantly better than

A partir de las conclusiones de la Conferencia Nacional Americana, muchos centros evaluaron el valor pronóstico de la disminución del sodio en el suero y el beneficio de incorporar el sodio a la fórmula del MELD. En todos los casos, incluyendo análisis más sofisticados y en series con un número mayor de pacientes nuestros hallazgos fueron confirmados y validados. La publicación más relevante (2006) fue un estudio de varios centros de trasplante hepático de Estados Unidos que incluyó 753 pacientes

Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD.

Biggins SW¹, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, Benson J, Therneau T, Kremers W, Wiesner R, Kamath P, Klintmalm G.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND & AIMS: Serum sodium (Na) concentrations have been suggested as a useful predictor of mortality in patients with end-stage liver disease awaiting liver transplantation.

METHODS: We evaluated methods to incorporate Na into model for end-stage liver disease (MELD), using a prospective, multicenter database specifically created for validation and refinement of MELD. Adult, primary liver transplant candidates with end-stage liver disease were enrolled.

RESULTS: Complete data were available in 753 patients, in whom the median MELD score was 10.8 and sodium was 137 mEq/L. Low Na (<130 mEq/L) was present in 8% of patients, of whom 90% had ascites. During the study period, 67 patients (9%) died, 243 (32%) underwent transplantation, 73 (10%) were withdrawn, and 370 were still waiting. MELD score and Na, at listing, were significant (both, $P < .01$) predictors of death within 6 months. After adjustment for MELD score and center, there was a linear increase in the risk of death as Na decreased between 135 and 120 mEq/L. A new score to incorporate Na into MELD was developed: "MELD-Na" = MELD + 1.59 (135 - Na) with maximum and minimum Na of 135 and 120 mEq/L, respectively. In this cohort, "MELD-Na" scores of 20, 30, and 40 were associated with 6%, 16%, and 37% of risk of death within 6 months of listing, respectively. If this new score were used to allocate grafts, it would affect 27% of the transplant recipients.

CONCLUSIONS: We demonstrate an evidence-based method to incorporate Na into MELD, which provides more accurate survival prediction than MELD alone.

En el 2008 se publicó el artículo en donde se evaluó la eficacia el MELD-Sodio en 14000 candidatos a trasplante hepático de la lista de espera de Estados Unidos (UNOS). La conclusión fue que el sodio es un importante predictor del riesgo de muerte y que por lo tanto incluirlo en la fórmula del MELD puede disminuir la mortalidad en lista de espera

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List

W. Ray Kim, M.D., Scott W. Biggins, M.D., Walter K. Kremers, Ph.D.,
Russell H. Wiesner, M.D., Patrick S. Kamath, M.D., Joanne T. Benson, B.A.,
Erick Edwards, Ph.D., and Terry M. Therneau, Ph.D.

En base a los estudios realizados tanto en centros individuales como a nivel nacional (base de datos del UNOS) la incorporación del sodio al MELD fue aprobada en julio de 2014.

Add Serum Sodium to the MELD Score

Sponsoring Committee(s): Liver and Intestinal Organ Transplantation Committee

Policy/Bylaws Affected: Policy 9.1 (MELD Score)

Distributed for Public Comment: March 2013

Amended After Public Comment: Yes

Effective Date: Pending programming and notice to OPTN membership

Problem Statement

The Model for End-stage Liver Disease (MELD) score was implemented in 2002 to reduce death on the liver waiting list and is assigned to candidates age 12 and older. The MELD score does not include serum sodium (Na) concentration which is an important predictor of survival among candidates for liver transplantation.

Changes

Currently, candidates who are at least 12 years old receive an initial MELD₀₃ score equal to: $0.957 \times \text{Log}_e(\text{creatinine mg/dL}) + 0.378 \times \text{Log}_e(\text{bilirubin mg/dL}) + 1.120 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 0.643$.

Upon implementation, the MELD score will be recalculated to incorporate serum sodium for candidates with a MELD score greater than 11. These candidates' MELD scores will be calculated according to the initial MELD formula, and the MELD-Na score will be derived using the initial MELD score and the serum sodium value as follows:

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD}_{03} + 1.32 \times (137 - \text{Na}) - [0.033 \times \text{MELD}_{03} \times (137 - \text{Na})]$$

Sodium values less than 125 mmol/L will be set to 125, and values greater than 137 mmol/L will be set to 137.

These changes will not apply to candidates with a MELD score less than 12.

Implementar este cambio implicaba modificar la situación de muchos miles de pacientes en lista de espera y la nueva estratificación por MELD-Sodio en lugar del MELD

Finalmente, el UNOS acaba de anunciar que la adjudicación de los hígados en base al MELD-Sodio entrará en vigencia en Estados Unidos el 11 de enero de 2016, más de una década después que nuestro grupo presentara el trabajo en el Congreso Americano de Trasplante

The screenshot shows the UNOS Transplant Pro website. At the top, there is a teal navigation bar with the slogan "Working together. Saving lives." and links for UNOS, PROFESSIONALS, PATIENTS, and SIGN UP TO BE A DONOR. Below this is the UNOS Transplant Pro logo and a secondary navigation menu with links for Policy, Education, Technology, Community, and Resources. A breadcrumb trail reads: Transplant Pro > News > Liver/intestine > Upcoming MELD serum sodium policy implementation. The main content area has a teal background with the title "Liver/intestine" and social media icons for Facebook, Twitter, Google+, and LinkedIn. The article title is "Upcoming MELD serum sodium policy implementation" with a date of NOV 16, 2015 and category LIVER/INTESTINE, TRANSPLANT CENTER. The sub-heading is "New Resources Available for Liver Transplant Programs". The text states: "On January 11, 2016, OPTN Policy 9.1 (MELD Score) will be updated to include serum sodium as a factor in the calculation of the MELD score. This policy was approved by the OPTN/UNOS Board of Directors in June 2014. (For additional reference, consult the [July 24, 2014 policy notice.](#))". To the right, there is a "Top searches" section with the text "Popular search topics include:" followed by a list of links: Regions, Allocation calculators, Kidney allocation system, Living donation, Compliance, and Patient brochures.

Argentina fue el primer país luego de Estados Unidos en adoptar el sistema de adjudicación de los hígados por MELD en julio de 2005. Analizando la base de datos del SINTRA (INCUCAI) recientemente se demostró que la eficacia pronostica del MELD-Sodio fue mayor a la del MELD por lo que, al igual que en Estados Unidos, se lo utilizará en el futuro próximo para la distribución hepática en nuestro país

RESUMEN DE LOS HECHOS

- 2003: Presentación del trabajo en el Congreso Americano de Trasplante
- 2004: Reporte de la Conferencia Nacional Americana recomendando estudiar la propuesta Argentina (Ruf-Villamil) de incorporar el sodio en suero a la fórmula del MELD
- 2005: Publicación del manuscrito en la revista *Liver Transplantation* con Editorial enfatizando la originalidad e importancia de los hallazgos
- 2006-2008: Nuestros hallazgos son confirmados por estudios realizados en múltiples centros americanos
- 2008: Los beneficios del MELD-Sodio son confirmados a nivel nacional en un estudio de 14000 candidatos a trasplante hepático incluidos en la lista de espera de Estados Unidos (UNOS)
- 2014: el 24 de Julio el UNOS aprueba el reemplazo del MELD por el MELD-Sodio para la distribución de hígados en Estados Unidos
- 2016: El 11 de enero el sistema MELD-Sodio entrará en vigencia

Opinión de Expertos Internacionales

Dr. Richard Freeman

Vice Dean for Clinical Affairs, University of Texas at Austin

El Dr. Freeman, cirujano de trasplante hepático, fue uno de los pioneros en el desarrollo del MELD en Estados Unidos y un experto en los sistemas de adjudicación de órganos. Como tal participó de la Conferencia Nacional del 2003 (segundo autor del manuscrito) adonde se jerarquizaron inicialmente nuestros hallazgos.

“El desarrollo y adopción del Sistema MELD para la adjudicación de órganos representó una forma más transparente de otorgar prioridad en la lista de espera de trasplante hepático. Como resultado de esta transparencia, investigadores de todo el mundo adoptaron el MELD, evaluaron su eficacia e hicieron propuestas para mejorarlo. Quizás una de las más importantes provinieron del grupo de Argentina que demostró que la incorporación del sodio sérico a la fórmula del MELD le aportó eficacia adicional para poder identificar a los pacientes con mayor riesgo de fallecer en lista debido a la severidad de la enfermedad hepática. Cualquier observación que lleve al sistema de distribución a identificar mejor a los pacientes que necesitan el trasplante en forma más urgente mejora la justicia y además aumenta la confianza y credibilidad de la sociedad. La contribución del estudio de investigación de Argentina es un ejemplo de ello”

Dr. Russell Wiesner

Profesor de Medicina, Clínica Mayo, Rochester

El Dr. Wiesner, hepatólogo, fue otro de los pioneros en el desarrollo del MELD en Estados Unidos y es autor de múltiples publicaciones sobre este tema. Participó también de la Conferencia Nacional del 2003 y escribió la editorial sobre nuestro artículo publicado en *Liver Transplantation* en 2005

“En enero de 2016 el UNOS agregará el sodio sérico a la fórmula del MELD que incluye la bilirrubina, creatinina y protrombina. Esto será conocido como el MELD-Sodio y será utilizado para adjudicar los hígados de donantes cadavéricos en los Estados Unidos. El agregado del sodio a la fórmula del MELD fue propuesto por primera vez desde Argentina por el grupo de trabajo de los Dres Andrés Ruf, Federico Villamil y colaboradores. Este grupo demostró que el agregado del sodio al MELD permitía identificar a un subgrupo de pacientes con cirrosis y ascitis con un alto riesgo de muerte no bien contemplado por el MELD. Los autores demostraron que para cualquier valor de MELD, el riesgo de muerte es mayor en los pacientes que tienen disminución del sodio en suero (hiponatremia) en comparación a aquellos con sodio normal. El estudio demostró además que la hiponatremia parece ser un marcador más sensible que la creatinina para detectar insuficiencia renal en pacientes con cirrosis avanzada. El agregado del sodio al MELD será especialmente importante para las mujeres en lista de espera debido a que en el sexo femenino, en comparación al masculino, los valores de creatinina subestiman el grado de disfunción renal. El estudio Argentino ha sido confirmado y posteriormente aprobado por el Consejo Directivo de UNOS y será implementado en enero de 2016. Los agregados y ajustes de las variables del MELD han sido siempre un objetivo deseado para aplicar una medicina basada en la evidencia que en este caso permita maximizar la justicia en la distribución de órganos para los que esperan un trasplante de hígado. Agregar el sodio al MELD ha sido un aporte importante para ese objetivo”

Cargos actuales de los investigadores

Dr. Andrés Eduardo Ruf

- Médico de Planta de la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Británico
- Investigador de FUNDIEH

Dr. Federico Guillermo Villamil

- Jefe de la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Británico
- Jefe de Hepatología del Hospital El Cruce
- Presidente de FUNDIEH
- Fellow de la American Association for the Study of the Liver (AASLD)
- Ex-Presidente de:

- Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH)
- Sociedad Argentina de Trasplante (SAT)
- International Liver Transplantation Society (ILTS)
- International Association for the Study of the Liver (IASL)