Cuadernos de Bioética. 2020; 31(101): 43-56
DOI: 10.30444/CB.51
Copyright Cuadernos de Bioética

Este trabajo se publica bajo una licencia de
Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional

LIMITACIÓN POR EDAD EN TRASPLANTE DE PULMÓN. ASPECTOS ÉTICOS

AGE LIMITATION TO LUNG TRANSPLANT RECIPIENTS. ETHICAL ASPECTS

JUAN PABLO REIG MEZQUIDA[1], GABRIEL SALES BADÍA[1], JULIO TUDELA CUENCA[2]
[1] Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. España
[2] Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir.
C/ Sagunto 151 p/13 Valencia. España
Telf: 665116403
e-mail: jpreig@comv.es

RESUMEN:

Palabras clave:
Trasplante pulmonar, edad, desestimar, supervivencia, ética.

Recibido: 14/10/2018
Aceptado: 03/05/2019

Presentamos una revisión de los aspectos bioéticos de la limitación al acceso a trasplante pulmonar en pacientes mayores de 65 años. El trasplante pulmonar supone una opción terapéutica en pacientes con enfermedades respiratorias graves en fase avanzada, progresivas a pesar de tratamiento médico con el objetivo de prolongar la supervivencia esperada. Se trata de un tratamiento quirúrgico agresivo para el paciente, que deberá cumplimentar un tratamiento inmunosupresor de por vida. Dada la escasez de donantes, el acceso a este tratamiento está regulado por las sociedades de trasplante de órgano, que realizan las guías de selección de pacientes. Entre las contraindicaciones al trasplante ha existido un límite de edad fijado en 65 años, sostenido por los malos resultados de los pacientes de mayor edad y siguiendo una bioética utilitarista. No existe un criterio unificado de selección en la actualidad que permita identificar a los pacientes de mayor edad susceptibles de tener peor resultado tras el trasplante. Aplicando una bioética personalista proponemos emplear criterios de selección basados en escalas de fragilidad del paciente para identificar aquellos pacientes con mayor fragilidad y mayor posibilidad de fallecer tras el trasplante.

ABSTRACT:

Keywords:
Lung transplant, age, dismiss, survival, ethics

We present a review of bioethical aspects of limiting patients 65 years or older to lung transplantation. Lung transplantation is a therapeutic option in patients with severe advanced respiratory diseases, progressive despite medical treatment to prolong the expected survival. It is an aggressive surgical treatment, and the patient must complete a lifelong immunosuppressive treatment. Given the donor shortage, access to this treatment is regulated by organ transplant societies, which develop patient selection guidelines. One contraindication to transplantation has been the age of 65 years, sustained by the poor results of older patients and following utilitarian bioethics concept. For the time being there is no unified selection criteria to identify older patients susceptible to have a worse outcome after transplantation. Applying a personalist bioethics, we propose to use selection criteria based on frailty scales to identify those frail patients more likely to die after the transplant procedure.

1. Introducción

Desde hace años, el trasplante pulmonar supone una opción terapéutica a pacientes con enfermedad respiratoria crónica avanzada. Se estima que menos del 1% de pacientes potencialmente candidatos a trasplante pulmonar se benefician de esta intervención debido a la escasez de donantes. La responsabilidad de los profesionales de trasplante es ofrecerla a aquellos que más la necesitan y más posibilidades tienen de sobrevivir después de la intervención. Clásicamente se ha limitado el acceso a esta técnica a pacientes mayores de una determinada edad establecida entorno a los 65 años, porque los primeros trabajos demostraban mayor mortalidad en este grupo de edad. Es cierto que no existen datos de ensayos clínicos controlados para conocer los candidatos óptimos a trasplante y la mayoría de las recomendaciones se basan en opinión de expertos. Establecer un criterio límite de edad fijo puede suponer un conflicto con el principio bioético de justicia.

2. Marco teórico

2.1. Historia del trasplante pulmonar

En 1963 James D. Hardy realizó el primer trasplante pulmonar de donante cadáver a un paciente con una neoplasia pulmonar que obstruía completamente la luz bronquial, y que aceptó el procedimiento[1]. Vivió durante 13 días y falleció por fracaso renal agudo. El procedimiento consistió en la neumonectomía del pulmón afecto y la posterior anastomosis del bronquio donante con el receptor, así como las suturas arteriales y venosas correspondientes. Unos años después del primer trasplante, G. A. Patterson describió la técnica de trasplante bipulmonar en bloque, realizado a seis pacientes[2]. El trasplante en bloque era bastante dificultoso, por lo que Michael K. Pasque y colaboradores modificaron el procedimiento aplicando neumonectomía e implante de forma secuencial, lo que permitía mantener la ventilación siempre con un pulmón. Esta técnica ha sido la empleada por la mayoría de los grupos de trasplante[3].

Hoy en día existen tres posibles procedimientos a realizar. El trasplante de un solo pulmón o unipulmonar, el trasplante de ambos pulmones de forma secuencial, o bipulmonar, y el trasplante de corazón y ambos pulmones o cardiopulmonar. El procedimiento que aplicar a cada paciente es determinado por los equipos de trasplante en función de las características biológicas y físicas del receptor, en las que influye la edad, así como su enfermedad de base[4].

2.2. Mantenimiento de la inmunosupresión

El trasplante de órgano sólido puede presentar complicaciones asociadas a la diferencia entre complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) entre donante y receptor, que puede desencadenar el rechazo del injerto por activación de linfocitos y las células T citotóxicas frente a CMH extraño. El proceso puede derivar en un rechazo crónico o síndrome de bronquiolitis obliterante, que produce la disfunción del injerto[5]. El rechazo del injerto puede ser modulado o inhibido con la administración de fármacos que interfieren sobre la inducción o la expresión de la respuesta inmunitaria. En la actualidad, se emplean regímenes de inmunosupresión que combinan un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un inhibidor del ciclo celular (azatioprina o micofenolato de mofetilo) y corticoesteroides orales. Está descrito en que los pacientes sometidos a trasplante pulmonar tienen un riesgo elevado de tener comorbilidades asociadas al procedimiento o al tratamiento inmunosupresor posterior, así como mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas o neoplasias[6]. Por ello el trasplante pulmonar se ha de indicar solamente a pacientes capaces de soportarlo, y debería evitarse en los pacientes con escasas posibilidades

1 Hardy JD, et al. "Lung Homotransplantation in Man: Report of the Initial Case." *JAMA*. 1963; 186(12): 1065-1074

2 Patterson GA, et al. "Technique of Successful Clinical Double-Lung Transplantation." *The Annals of Thoracic Surgery*. 1988; 45(6): 626-633

3 Kaiser LR, et al. "Bilateral sequential lung transplantation: The procedure of choice for double-lung replacement." *The Annals of Thoracic Surgery*. 1991; 52(3): 438-446.

4 Román A, et al. "Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar." *Arch de Bronconeumología*. 2011; 47(6): 303-9.

5 Delves PJ. *Inmunología Fundamentos*. Panamericana; 2014

6 Trulock E, et al. "Registry of the international Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007." *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2007; 26(8):782-95.

de sobrevivir al procedimiento. El beneficio esperado es prolongar la supervivencia esperable de un paciente con enfermedad respiratoria avanzada y progresiva a pesar de tratamiento médico máximo[7].

2.3. Selección de receptores de trasplante. El problema de la edad

En 1981 se creó "The international Society for Heart & Lung Transplantation" (ISHLT) para unificar criterios de los procedimientos de trasplante cardiaco y pulmonar en documentos de consenso. A través de esta sociedad se recogían los datos internacionales de donantes, receptores y supervivencia. J.D. Hosenpud y colaboradores publicaron en 1997 los datos de supervivencia, que apuntaban a una mayor mortalidad en pacientes añosos frente a pacientes jóvenes[8]. Sobre estos y otros datos del registro internacional, se publicaron en 1998 las guías internacionales para la selección de candidatos a trasplante pulmonar. Estas guías sugirieron limitar el trasplante cardiopulmonar a los pacientes con edad igual o inferior a 55 años, el trasplante bipulmonar a edad igual o inferior a 60 años aproximadamente y el trasplante unipulmonar a edad igual o inferior a 65 años[9].

La última guía ISHLT publicada con respecto a la selección de candidatos para trasplante pulmonar, sitúa la edad entre las contraindicaciones relativas, pese a que sugiere que no deberían ser candidatos a trasplante pulmonar aquellos pacientes mayores de 75 años, por las comorbilidades que frecuentemente se asocian a la edad[10].

Los datos sobre la edad de los receptores de trasplante pulmonar del registro internacional muestran un

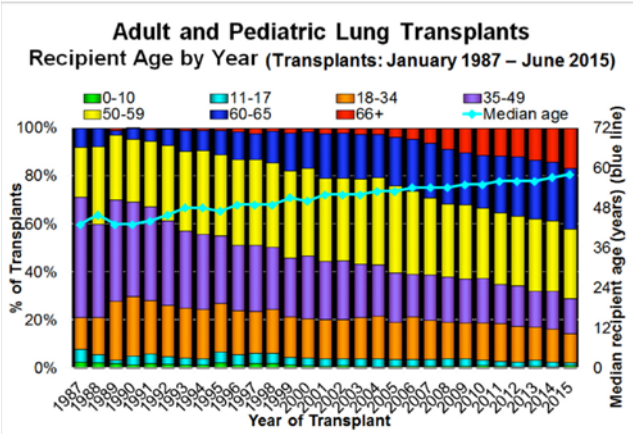

Figura 1. Incremento progresivo de la media de edad en receptores de trasplante pulmonar. Fuente ISHLT.

aumento progresivo de la edad media de los receptores, donde las edades entre 60-65 y 65+ han sufrido un notable incremento como se muestra en la Figura 1[11].

Estos datos reflejan las modificaciones de la esperanza de vida al nacer en los países desarrollados y el envejecimiento poblacional consecuente. La esperanza de vida en España ha sufrido un incremento en las últimas décadas situándola en 80,1 años para varones y 85,6 años para las mujeres.

La tasa general de donante en España es de 43,4 donantes por millón de habitantes. Pese a ser de las más altas de Europa[12] se trata de un tratamiento no accesible a todo el mundo ni accesible en cualquier momento. La elección del receptor supone un coste de oportunidad y está regulado por un órgano ajeno al médico habitual del paciente.

2.4. Fragilidad del paciente

El concepto de fragilidad del paciente ha sido definido por muchos autores como un estado de elevada vulnerabilidad y pobre resolución de la homeostasis tras una situación estresante para el organismo, que aumen-

7 Hosenpud JD, et al. "Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease." *Lancet*. 1998; 351(9095): 24-7

8 Hosenpud JD, et al. "The registry of the international society for heart and lung trasnplantation: four-teenth official report-1997." *J Heart Lung Transplant*. 1997; 16(7): 691-712

9 Maurer J, et al. "International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, The European Respiratory Society." *Transplantation*. 1998; 66(7):951-956

10 Weill D, et al. "A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014- An update from the pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation." *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2015; 34(1):1-15.

11 International Heart and Lung Transplantation. [Online]. [cited 2017 Julio. Available from: http://www.ishlt.org/registries/heartLungRegistry.asp

12 EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines. [Online].; 2014 [cited 2017 Juli 06. Available from: https://www.edqm.eu/sites/default/files/newsletter_transplant_2015.pdf

ta el riesgo de obtener malos resultados[13] [14]. No hay dos personas iguales ni responden igual ante un problema de salud determinado, independientemente de la edad que tengan. Validar un criterio basado en la fragilidad del paciente sería de utilidad en la planificación de trasplante. Existe alguna publicación sobre fragilidad en pacientes sometidos a trasplante pulmonar, que analiza de manera retrospectiva los resultados en cuanto a supervivencia de pacientes que son clasificados como frágiles o no-frágiles[15].

3. Material y métodos

3.1. Datos del registro español e internacional de Trasplante Pulmonar

Para obtener los datos del registro español de trasplante pulmonar, contactamos con la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y solicitamos los datos de supervivencia estratificados por edad a los tres meses, para evaluar la supervivencia inmediata, al año y a los tres años del trasplante. Para el análisis bioético no hemos considerado necesario estratificar la supervivencia por patología además de por edad, por tres motivos. El primero es porque las implicaciones bioéticas analizadas no sufren modificación por la enfermedad que motive el trasplante. El segundo motivo es porque la fibrosis pulmonar y el enfisema son las patologías más prevalentes en los grupos de edad mayores, mientras que lo son menos en pacientes jóvenes en los que prevalecen más la fibrosis quística o la hipertensión pulmonar. Esto hace que no sea posible obtener grupos comparables por patología a mayor edad. El tercero es porque la mortalidad en lista de espera sufre una distribución desigual entre patologías. Los datos del registro nacional se analizan comparando curvas de supervivencia de Kaplan-Meier estratificado por edad. El análisis lo hemos realizado en función de la edad, asumiendo una distribución normal entre patología y sexo. Los datos de supervivencia del registro internacional son abiertos al público y se publican a través de la página web de la International Society for Heart & Lung Transplantation ISHLT[16]. Se calculan mediante el método de Kaplan-Meier incorporando datos de seguimiento de los pacientes que se incluyen en el registro.

3.2. Búsqueda bibliográfica

Para elaborar la revisión, realizamos una búsqueda bibliográfica en el buscador PubMed[17], aplicando las palabras clave: "Lung trasnplantation", "Age limitation", "Survival", "Frailty index". Las combinaciones de las búsquedas con esas palabas clave sirvieron como base para la bibliografía empleada, aplicando los filtros de año de publicación desde el 01.01.2000 hasta la actualidad. Seleccionamos los artículos de revistas estadounidenses y europeas y desestimamos las revistas de otros países. Nos centramos en seleccionar artículos de revistas especializadas en trasplante pulmonar, cardiopulmonar y de cirugía torácica. Dentro de estas revistas en aquellas que tiene mayor factor de impacto dentro de su especialidad.

3.3. Análisis bioético

El análisis de las cuestiones bioéticas lo realizamos desde el punto de vista bioético personalista, con una pincelada sobre otros posibles enfoques, con atención especial a los principios utilitaristas, que se emplean de forma predominante en el ámbito del trasplante de órgano sólido.

4. Resultados y discusión

4.1. Conflicto bioético

¿Cómo administrar este bien tan escaso como es el pulmón de donante ante una población tan heterogénea de una manera justa? Además, dada la mortalidad en lista de espera, y atendiendo al principio bioético de justicia, ¿cómo tener en cuenta estos factores a la hora de realizar el trasplante a aquellos pacientes que más lo necesiten y con mayores expectativas de supervivencia?

13 Clegg A, et al. "Frailty in elderly people." *Lancet*. 2013; 381(9868): 752-762.

14 Rockwood K, et al. "A comparison of two aproaches to measuring frailt in elderly people." *Journal of Gerontology A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62(7): 738-74.

15 Wilson ME, et al. "Pretransplant frailty is associated with decreased survival after lung transplantation." *The Journal Of Heart and Lung Transplantation*. 2016; 35(2).

16 https://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry. [Online].; 2017 [cited 2017 July.

17 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed. [Online]. [cited 2017

Hay en conflicto tres principios fundamentales de Beauchamp y Childress sobre los pacientes que se incluyen en lista de espera y los que se excluyen: el principio de beneficencia, el principio de no maleficencia, y el principio de justicia.

En la búsqueda del principio de beneficencia se realizan las guías clínicas, para tratar de incluir en lista de espera de trasplante aquellos pacientes que tengan un aumento de la supervivencia esperable. Todas las guías coinciden en que proponer el trasplante como objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes no parece adecuado[18]. La presencia de un concepto de calidad de vida en las ciencias biomédicas se muestra próximo a considerar como óptimo la obtención de cotas cada vez mayores de bienestar en la propia salud[19]. No obstante, la calidad de vida es una medida subjetiva unipersonal que no se puede aplicar para clasificar a los pacientes. Dado que el objetivo del trasplante es mejorar la expectativa de vida, trataremos de seleccionar aquellos pacientes que no presenten una condición patológica diferente a la respiratoria que pueda acortar esta expectativa de vida post-trasplante. ¿Es la edad una condición en sí misma, o se puede romper la barrera biológica de envejecimiento? Por el contrario, aplicar un límite al trasplante pulmonar basado estrictamente en la edad confronta con el principio de justicia al excluir de una opción terapéutica a pacientes con similares condiciones, pero nacidos en días/meses/años diferentes. ¿Se está aplicando el principio de justicia?

Para analizar si atiende a este principio limitar por edad el acceso a trasplante pulmonar, analizamos los datos de supervivencia al procedimiento, tanto a nivel nacional como en el registro internacional. En el registro internacional se calcula el riesgo de mortalidad asociado a la edad utilizando un método estadístico de regresión de Cox que nos proporciona la Hazard Ratio. Este método permite estimar cuál sería el efecto de una exposición a igualdad de los otros posibles factores causales del resultado que se valora (la mortalidad) y, por tanto, pasar de una simple asociación a una relación que ya

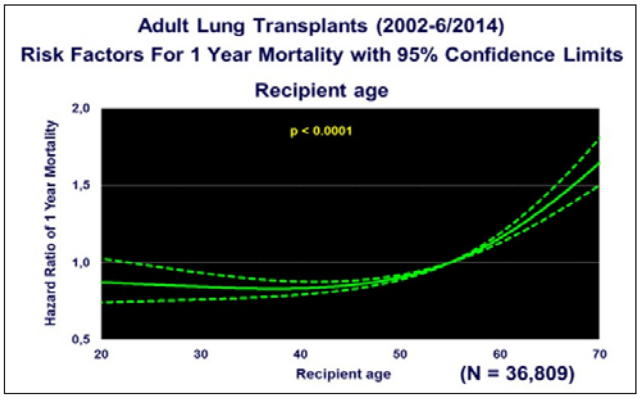

Figura 2. Hazard Ratio de mortalidad al año del trasplante según la edad del receptor. Fuente ISHLT.

podría ser de causa-efecto, pues apunta más hacia una explicación verdaderamente causal de la exposición en estudio sobre el desenlace[20]. Los datos de Hazard Ratio al año de trasplante del registro internacional se muestran en la Figura 2.

El análisis de la ISHLT muestra una Hazard Ratio que aumenta conforme aumenta la edad del receptor, por lo que el riesgo de fallecer el primer año post-trasplante aumenta a mayor edad del receptor. El análisis coincide cuando el tiempo de supervivencia analizado es la supervivencia a los cinco años post-trasplante pulmonar[21]. Eliminando otros posibles factores de confusión, la edad del receptor aumenta el riesgo de padecer el efecto estudiado (mortalidad) también a cinco años. Pero estos datos solamente nos permiten establecer posibles riesgos y no definir un punto de corte a partir del cual sea inasumible. Dependerá de cuanto riesgo "añadido" quiera asumir cada grupo de trasplante en cada paciente concreto. Más allá de los 70 años del receptor no hay datos retrospectivos analizados que nos permitan estimar el riesgo. El coste de oportunidad que supone trasplantar personas que están muy cerca de su expectativa de vida es muy alto teniendo en cuenta la escasez de donantes, por lo que no existen más que casos aislados de pacientes que se sometan a trasplante pulmonar mayores de 70 años.

18 Ver nota 4

19 Pastor García LM. "Qué significado hay que dar al término «calidad de vida» en bioética?" *Cuadernos de Bioética [en linea]*. 2006; XVII

20 Martínez-Gonzalez MÁ, et al. "¿Qué es una hazard ratio? Nociones de análisis de supervivencia." *Medicina Clinica*. 2008; 131(2): 65-72

21 Ver nota 11

Tabla 1. Supervivencia global y según el tipo de trasplante a 3 meses, 1, 5 y 10 años. Fuente ONT.

		3 meses	1 año	5 años	10 años
% Supervivencia (N a riesgo)	Global (N=2.905)	81.0 (N=2.234)	73.0 (N=1.858)	51.5 (N=722)	35.8 (N=180)
	Unilateral (N=1.195)	81.5 (N=918)	72.3 (N=748)	46.4 (N=244)	26.4 (N=33)
	Bilateral (N=1.710)	80.7 (N=1.316)	73.5 (N=1.110)	54.8 (N=478)	41.1 (N=147)

4.2. Registro Español

El análisis de supervivencia del registro español utiliza el método de Kaplan-Meier. El objetivo de la metodología de Kaplan-Meier es estimar la probabilidad de supervivencia de un grupo de pacientes en un intervalo de tiempo definido. En este análisis no se estudia la causa de mortalidad de los sujetos. La supervivencia global se muestra en la Tabla 1.

Los datos nos permiten visualizar dos diferencias fundamentales. La primera es que a 10 años la supervivencia global es tan solo del 35,8%. La supervivencia a cinco y diez años del trasplante unilateral (46,4% y 26,4% respectivamente) es más baja que la del trasplante bilateral (54,8% y 41,1% respectivamente). Estos datos deben analizarse con cautela, ya que la tendencia general ha sido la de optar por trasplante unipulmonar en pacientes de mayor edad porque es un procedimiento de menor riesgo. Esta decisión se basa en dos trabajos no multicéntricos publicados por Meyer y colaboradores en 2001 y 2005 respectivamente, en los que concluían que los pacientes mayores de 60 años tenían mucha mejor supervivencia realizando trasplante unipulmonar que bipulmonar en pacientes con enfisema y fibrosis pulmonar[22] [23]. Los pacientes sometidos a trasplante bilateral se les supone mejor estado físico, menos comorbilidades y edad más joven.

Estratificamos los datos del registro español con una distribución diferente a la que presentan en su memoria anual y realizamos un análisis complementario de las causas de mortalidad existentes en la muestra de pacientes que tuvieran más de 65 años en el momento del trasplante pulmonar. La supervivencia de los pacientes estratificada por edad se muestra en la Figura 3.

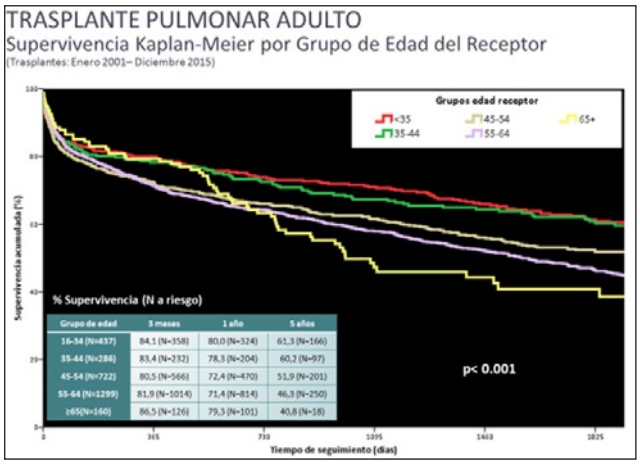

Figura 3. Análisis de supervivencia por grupo de edad del receptor con p<0,001. En porcentaje y en valor absoluto de pacientes. En amarillo mayores de 65 años. Método Kaplan-Meier. ONT.

Apreciamos una supervivencia inmediata (hasta tres meses del trasplante) y una supervivencia al año del trasplante similar a los otros grupos de edad. No obstante, si revisamos los datos a cinco años, desciende al 40,8% en este grupo. Comparando con el resto de grupos de edad, especialmente los pacientes jóvenes donde la supervivencia a cinco años es superior al 60%, son resultados hasta un 20% peores.

De manera similar al registro internacional, pero analizando riesgo relativo, la memoria del registro español analiza los factores de riesgo de mortalidad al año. El riesgo relativo del registro español se muestra en la Figura 4.

22 Meyer DM, et al. "Single vs bilateral, sequential lung transplantation for end-stage emphysema: influence of recipient age on survival and secondary end-points." *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2001; 20(9): 935-41

23 Meyer D, et al. "Impact of recipient age and procedure type on survival after lung transplantation for pulmonary fibrosis." *Annals of Thoracic Surgery.* 2005; 79(3): 950-8

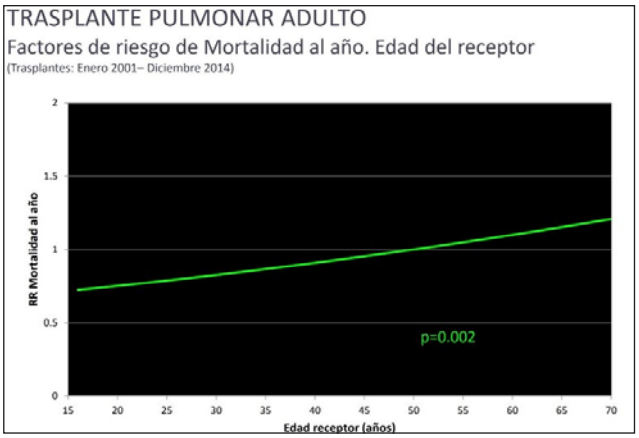

Figura 4. Riesgo relativo de mortalidad al año según edad del receptor p=0,002. Valores superiores a 1 se considera asociación directa. Inferiores a 1 asociación inversa.

Se aprecia un aumento del riego relativo por encima de 1 para edades superiores a los 50 años. No sigue una distribución exponencial y no hay datos en mayores de 70 años. En España se siguen habitualmente las normativas de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) con ligeras variaciones entre grupos, para tratar de mantener el principio de justicia en todo el territorio.

4.3. Causas de mortalidad en pacientes trasplantados mayores de 65 años

¿Por qué existe más mortalidad en pacientes mayores? ¿los pacientes de mayor edad tienen más predisposición a alguna comorbilidad que produzca peores resultados? Para arrojar luz sobre este punto, solicitamos a la ONT las causas de mortalidad específicamente de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar mayores de 65 años para comprobar si existen diferencias con respecto a las causas de mortalidad de todos los pacientes trasplantados pulmonares. Se muestran en la tabla 2.

Las principales causas de mortalidad en pacientes trasplantados de cualquier edad son la infección y la disfunción primaria del injerto[24]. En los pacientes mayores de 65 años, son igualmente dos principales causas de mortalidad: La mortalidad causada por infección al año es del 35,3% (mortalidad global por infección al año 41,6%). Por otro lado, apreciamos que la mortalidad debida a problemas cardiovasculares en pacientes añosos es de un 21,4% el primer mes (mortalidad global por problemas cardiovasculares 13,1% el primer mes). En mayores de 65 años, las causas de mortalidad registradas en la categoría de "Otros", son de un 47,1% el primer año mientras que en el global del registro son de un 23,7%. Así pues, los pacientes añosos trasplantados en el periodo de 2001 a 2015 han presentado mayor mortalidad que la media en el postoperatorio inmediato por causas cardiovasculares, y por fracaso multiorgánico, fracaso renal u otras causas sin especificar. ¿Son estos datos superponibles a todos los posibles candidatos a trasplante pulmonar con edad superior a 65 años? Sin duda no lo son. Todos estos datos son obtenidos del registro de pacientes trasplantados siguiendo los modelos de selección históricos. Son resultados obtenidos al aplicar unos criterios de selección estandarizados y no individualizados, por lo que no se pueden extraer conclusiones aplicables a toda la población. No se ha analizado la morbilidad asociada al trasplante pulmonar, el tiempo de ingreso ni las complicaciones que aparecen durante el trasplante para analizar si es mayor en pacientes de $\geq$ 65 años.

4.4. La cuestión bioética

En la primera década de nuestro siglo, en Estados Unidos se puso en marcha el Lung Allocation Score (LAS), que trataba de priorizar a los pacientes por gravedad dentro de la lista de espera. Siguiendo una escala con una serie de parámetros clínico-analíticos, se obtiene una puntuación que va de 0 a 100. Hasta la irrupción de este método, la prioridad era por compatibilidad y tiempo en lista de espera. Esto generó mucho debate en la comunidad médica sobre el principio de justicia[25]. En el caso que no se ponga límite de edad para acceder al

24 Coll E, et al. "Registro Español de Trasplante pulmonar: Primer informe de resultados (2006-2010)" *Archivos de Bronconeumología*. 2013; 48(2): 70-8.

25 Egan TM. "Ethical Issues in Thoracic Organ Distribution for Transplant." *American Journal of Transplantation*. 2003; 3(4): 366-72

Tabla 2. Causas de mortalidad en pacientes trasplantados mayores de 65 años. Fuente ONT.
"Otros" incluye: Fallo multiorgánico (n=4), causas técnicas (n=1), fallo renal (n=1), otra causa sin especificar (n=4), causa desconocida (n=5).

	0-30 días (N=14)	31 d – 1 año (N=17)	>1 año (N=44)	TOTAL (N=75)
Fallo primario del injerto	3 (21,4%)		1 (2,3%)	4 (5,3%)
Rechazo agudo del injerto	1 (7,1%)			1 (1,3%)
Disfunción crónica del injerto			16 (36,4%)	16 (21,3%)
Infección	4 (28,5%)	6 (35,3%)	10 (22,7%)	20 (26,6%)
Infección por bacterias	2 (14,3%)	6 (35,3%)	6 (13,6%)	14 (18,7%)
Infección mixta/no especificada	1 (7,1%)		3 (6,8%)	4 (5,3%)
Infección por otros virus	1 (7,1%)			1 (1,3%)
Infección por hongos			1 (2,3%)	1 (1,3%)
Causas cardiovasculares	3 (21,4%)		4 (9,1%)	7 (9,3%)
Causas pulmonares	2 (14,3%)	1 (5,9%)	2 (4,5%)	5 (6,7%)
Causas cerebrovasculares		2 (11,8%)		2 (2,7%)
Enfermedades malignas			5 (11,4%)	5 (6,7%)
Otros	1 (7,1%)	8 (47,1%)	6 (13,6%)	15 (20,0%)

trasplante y en igualdad de condiciones ¿tiene más prioridad un paciente joven que uno mayor ante un mismo donante? En 2013 se hizo eco en la prensa internacional el caso de Sarah Murnaghan. Se trataba de una paciente de 10 años con fibrosis quística evolucionada que requería trasplante pulmonar. El sistema LAS de Estados Unidos, permite priorizar a los pacientes por gravedad a partir de los 12 años. Los padres de Sarah argumentaron discriminación por edad[26]. La selección de candidatos siempre ha generado controversia. Se ha basado en tratar que los pacientes que se trasplanten sean los que tienen más posibilidades de superar la intervención y este criterio, aunque se fundamenta en datos empíricos, tiene una parte de subjetividad.

Los datos obtenidos analizan la mortalidad histórica de los registros. A la vista de estos datos ¿es ético establecer un límite de edad para someterse a un trasplante pulmonar? ¿Sería ético plantear el trasplante pulmonar a un paciente que está cercano, o incluso haya superado la esperanza de vida al nacer? Dado que no se trata de un tratamiento disponible y universal ¿dónde poner el límite?, ¿es suficiente que la supervivencia a largo plazo sea menor en pacientes de más de una determinada edad para poner un límite rígido? ¿Existe un límite de edad éticamente aceptable? Si aplicamos el principialismo de Diego Gracia, el principio superior de justicia presenta un conflicto ante la aplicación de un límite rígido de edad, porque podría limitarse el acceso a pacientes potenciales. El hecho de que exista mayor riesgo a mayor edad no implica que todos los pacientes formen parte de ese riesgo. Por tanto, desde este punto de vista se trataría de un método de selección de pacientes que incumple un principio bioético de mínimos. Limitando de manera rígida el trasplante a los pacientes añosos, se incumpliría el principio de no maleficencia considerando

26 Evans RW. "The Sarah Murnaghan debacle: a heath policy perspective on transplant candidate selection." *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013; 32(9): 868-70

la no asistencia de muchos candidatos potenciales y la iatrogenia a candidatos no óptimos.

Aplicando el principio de ética pragmático-utilitarista no se debería establecer límite alguno puesto que la mayoría de pacientes podrían beneficiarse del trasplante sin atender a condiciones externas como la edad. Aunque si se tiene en cuenta el coste del procedimiento, se aplicaría una limitación a aquellos que se puedan beneficiar de él en términos de supervivencia. El utilitarismo podría considerar como poco útil al paciente de mayor edad frente al de menor edad ante un donante. En este punto y según este principio, podría fijarse un límite de edad sobre el que el beneficio en términos de supervivencia es escaso, como los 70-74 años.

Desde un punto de vista transhumanista, no limitar el trasplante a ningún paciente potencial sería lo adecuado para todos los enfermos y edades. Se trataría de una intervención con fines de romper la expectativa de vida y tratar de vencer la enfermedad o la muerte. Un planteamiento que confronta con el principio bioético de no maleficencia al someter a pacientes con pocas expectativas a una intervención agresiva. El pensamiento transhumanista se centra en un concepto global y no individual. El problema fundamental se encontraría en la escasez de donantes para todos los potenciales receptores.

4.5. Bioética personalista

Desde el punto de vista personalista, hay que considerar a la persona como el centro de las decisiones médicas. El hombre es corpóreo y presenta dignidad en todas las fases de la vida, independientemente de su edad o de las enfermedades que presente. En base a este principio, no se puede aplicar un criterio "global" a cada paciente singular porque cada realidad individual es única. Para ello se debería tener en cuenta la enfermedad y comorbilidades de cada paciente, así como la expectativa de vida de cada enfermedad concreta. En ese sentido, fijar un límite de edad rígido tiene en cuenta el envejecimiento cronológico, que difiere mucho del envejecimiento biológico. En las enfermedades respiratorias no se puede aplicar el mismo criterio a todos los pacientes porque su pronóstico es muy variable, como en pacientes con enfisema. Desde un punto de vista personalista se deberían emplear escalas que permitan incluir todos los candidatos potenciales con unos criterios aplicables a cada individuo en concreto. Esto implica tener unas indicaciones de trasplante globales, y unos criterios de selección adaptables a cada paciente. Las escalas actuales en la mayor parte de casos serán adecuadas, pero probablemente dejen pacientes fuera con posibilidad de beneficiarse del trasplante pulmonar e incluyan pacientes sobre los que al aplicarlo se pueda producir iatrogenia. También en una situación de igualdad de condiciones, decantarse como receptor por un paciente más joven sería cometer una injusticia con el mayor al igual que a la inversa[27].

4.6. La solución actual

La ISHLT en sus guías de selección de pacientes clasifica la edad entre las contraindicaciones relativas. Propone que los pacientes mayores de 75 años no serían buenos candidatos a la luz de los resultados previos, pero establece un límite laxo. Además, recomienda no realizar trasplante pulmonar a aquellos pacientes mayores de 70 años que presenten otra comorbilidad, o escaso margen de recuperación, pero deja la decisión a cada grupo en particular[28].

La SEPAR en su normativa para la selección de candidatos considera como contraindicación relativa la edad mayor de 65 años para el trasplante unipulmonar, mayor de 60 años para el bipulmonar y 55 años para el trasplante cardiopulmonar. Recomiendan hacer una valoración individualizada en pacientes mayores, a sabiendas de que los pacientes de mayor edad tienen una supervivencia menor que los jóvenes[29]. No obstante, deja la decisión última a cada equipo trasplantador en función de su experiencia.

La solución actual tanto de la ISHLT como de la SEPAR podría dejar algunos casos particulares sin opciones de trasplante, más aún al dejar en última instancia la de-

27 Ver nota 25
28 Ver nota 10
29 Ver nota 4

cisión a cada grupo particular. Si tratamos de establecer una medida universal y justa, el criterio de selección no debe ser rígido sino adaptable a cada individuo. Dado que el envejecimiento poblacional es una realidad creciente en nuestro medio, la aplicación de modelos individualizados de riesgo es una opción a tener en cuenta en el trasplante.

4.7. Envejecimiento biológico. El concepto de fragilidad

Es conocido que el envejecimiento biológico difiere del cronológico, lo que genera una heterogenicidad interindividual ante la posibilidad de enfermar. Esta heterogenicidad en epidemiología adquiere el nombre de fragilidad (frailty en inglés), y deriva del campo estadístico de análisis de supervivencia. Es empleado en diferentes campos de la medicina desde 2010 a partir de la publicación de Andreas Wienke[30]. El modelo matemático de fragilidad para un individuo normal se obtiene asumiendo un riesgo basal $\alpha(t)$, multiplicado por un factor de fragilidad Z que elevaría el nivel de riesgo para un individuo específico. Esto ofrece la ratio de riesgo individual[31]:

$$\lambda(t) = Z\alpha(t)$$

Uno de los modelos empleados más comúnmente ha sido el desarrollado por Rockwood y colaboradores conocido como Frailty Deficit Index, que evalúa 32 posibles déficits de salud. Aplicando la escala se obtiene una puntuación que va desde "0" es decir no hay déficits presentes, hasta "1" donde están presentes los 32. Los autores definieron paciente frágil cuando presentaba una puntuación superior a 0,25[32].

Con respecto al trasplante pulmonar y la fragilidad, Michael E. Wilson y colaboradores realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en el que dividían 102 pacientes en "frágil" y "no frágil". El objetivo primario del estudio era analizar la mortalidad durante los tres primeros años de trasplante. En términos de supervivencia absoluta, los pacientes clasificados como frágiles presentaban una supervivencia al año del 71%, mientras que a los tres años era de 41,3%. Los pacientes no frágiles presentaban una supervivencia de 92,9% al año y del 66,1% a los 3 años[33] (15). Figura 5.

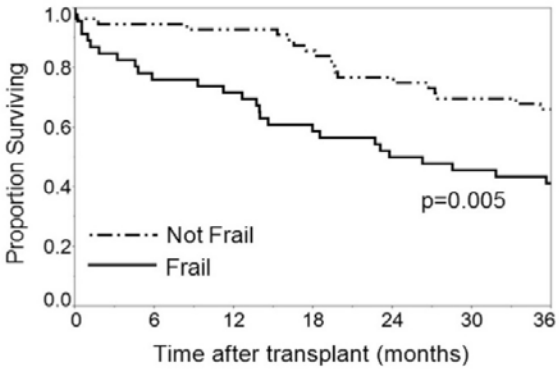

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier que muestra tiempo hasta evento "mortalidad" en pacientes trasplantados clasificados como Frail (frailty deficit index score >0,25 línea sólida) y no-frail (frailty deficit index ≤0,25 línea de puntos). P=0,005. Tomado de Wilson Michael et al. (15).

Se debería adecuar el esfuerzo terapéutico en los pacientes remitidos a trasplante pulmonar que presenten elevado índice de fragilidad. Es conveniente establecer el riesgo de mortalidad a uno y tres años de cada paciente individualmente para poder limitar el acceso a trasplante y tomar la decisión de manera individual. El trasplante pulmonar supone un encarnizamiento terapéutico en pacientes con escasas posibilidades de sobrevivir a la intervención y sería éticamente cuestionable. Emplear un tratamiento de rehabilitación intenso y de recuperación de los pacientes con índices de fragilidad moderados supondría optimizar las opciones de supervivencia post-trasplante y sería adecuado.

4.8. Propuesta de selección de pacientes

Las escalas de fragilidad de pacientes son una herramienta muy útil que podría ser empleada en la toma de decisiones por parte de los equipos de trasplante;

30 Wienke A. "Frailty models in survival analysis." *Chapman & Hall*; 2010

31 Aalen OO, et al. "Understanding variation in disease risk: the elusive concept of frailty." *International journal of Epidemiology.* 2015; 44(4):1408-21

32 Rockwood K, et al. "A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people." *Cmaj*. 2005; 173(5):489-95

33 Ver nota 15

adaptando las escalas a la realidad de los enfermos remitidos, retirando de las escalas de fragilidad los ítems propios de los enfermos respiratorios. Para remitir a un paciente a las unidades de trasplante, se deben seguir las normativas de remisión de pacientes y deben de estar suficientemente afectos como para ser dependientes de oxígeno (O2) suplementario o de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) a tiempo parcial o completo[34,35]. Desde el punto de vista de gravedad de una enfermedad respiratoria crónica las escalas propias tienen en cuenta la diferencia que supone tener dependencia de O2 suplementario y el volumen minuto del mismo, y la necesidad de VMNI. Se obtendría una puntuación máxima de 1 (30/30 déficits) mientras que la puntuación mínima sería de 0 (0/30 déficits). Reducimos la puntuación necesaria para considerar a un paciente frágil a puntuaciones superiores a 0,23, asumiendo que todos los pacientes van a tener un requerimiento de O2, lo que en la escala original supone un déficit. Para considerar a un paciente frágil, debería tener siete puntos en la escala modificada, además de su enfermedad respiratoria, para la que emplearemos la escala de gravedad correspondiente. La escala propuesta no está validada en nuestra población.

Para poder adecuar el esfuerzo terapéutico y limitar el acceso a trasplante pulmonar deberían puntuar 0,53 (16 de 30 puntos) o más en la escala. A partir de esa puntuación un paciente se podría considerar mal candidato a trasplante pulmonar, siendo inasumible trasplantar pacientes con puntuaciones de 1 o muy cercanas a 1. En estos casos realizando una adecuación del esfuerzo terapéutico se desaconsejaría el trasplante.

Que todos los grupos de trasplante cuenten con la misma escala de fragilidad de pacientes, limita la variabilidad, aunque no la suprime. Con esta herramienta se buscaría reducir la controversia frente a la elección de candidatos a trasplante pulmonar, para tratar de adecuar el esfuerzo terapéutico a aquellos pacientes con más opciones y evitar encarnizamiento sobre aquellos que probablemente no obtengan un beneficio.

34 Ver nota 10
35 Ver nota 4

5. Conclusiones

Realizado el análisis bioético de las propuestas de selección de pacientes, no existe una justificación bioética para fijar un límite de edad rígido al tratamiento de trasplante pulmonar. Este límite se ha aplicado sin la suficiente solidez científica y en base a un principio utilitarista. El principio bioético de justicia nos hace considerar a todos los potenciales candidatos y no limitarles por un criterio de envejecimiento cronológico. Desde un punto de vista personalista, la edad no debe ser empleada para comparar pacientes frente a otros, pues todas las personas son igualmente dignas desde su concepción hasta su muerte y se debe defender su derecho a vivir. Dado que se trata de un recurso limitado, se debe tratar de ofrecer a aquellos con más opciones de superar la intervención sin causar iatrogenia. Por ello el método de selección más apropiado sería individualizado y no general. Los límites históricos de 60 años para trasplante bipulmonar y 65 para unipulmonar, se han basado en publicaciones que analizaban mortalidad temprana con técnicas quirúrgicas y anestésicas que difieren de las actuales.

Los criterios de selección actuales propuestos por ISHLT y SEPAR no establecen un límite fijo con respecto a la edad. Sugieren que los pacientes de 74 años o más no son buenos candidatos por los resultados de supervivencia de la serie histórica. Esto supone aplicar un criterio poblacional y no individual. Dejarían en manos de cada grupo la aceptación o rechazo de estos candidatos, lo que permite que existan diferencias intergrupales y ante pacientes similares se optaría por opciones diferentes en cada grupo. Ésto afecta al principio de justicia, y podría afectar al de no maleficencia en caso de que no se hiciera una adecuación del esfuerzo terapéutico individualizada.

En cuanto a los datos históricos, los pacientes trasplantados de mayor edad tienen una supervivencia menor comparados con aquellos en el rango de 16-59 años. Siguiendo un criterio de envejecimiento cronológico se ha obtenido una curva de supervivencia de Kaplan-Meier con una diferencia hasta de 20% comparada con otros grupos de edad. Las diferencias son similares con el registro internacional, aunque los datos en mayores de 70 años son

limitados en el registro nacional. La supervivencia debe ser analizada con cautela ya que la técnica de trasplante y la inmunosupresión han cambiado considerablemente los últimos diez años y los datos históricos pueden no ser adecuados para tomar decisiones sobre pacientes en el presente. La tendencia a no limitar el acceso a esta técnica a nadie solamente tendría justificación si existieran donantes ilimitados y bajo el prisma del transhumanismo.

Existen escalas de fragilidad, que adaptadas a la patología respiratoria pueden ayudar en el proceso de toma de decisiones. Son escalas no validadas en la población española, que podrían modificarse con reevaluaciones de utilidad y valorar si se logra reducir la diferencia aplicando criterios de selección individualizados. Si todos los grupos nacionales siguen el mismo criterio de fragilidad, se limita la variabilidad intergrupal y se contribuye a una bioética de mínimos.

Analizar desde el punto de vista bioético los procedimientos médicos de toma de decisiones debe ser una labor constante de todos los científicos. Caer en tendencias utilitaristas y en juicios de valor sobre la vida humana puede hacer peligrar el principio de justicia y con ello las donaciones de órganos, que de manera altruista ofrecen la posibilidad de vivir un tiempo más a muchos pacientes.

Tabla 3. Escala modificada de fragilidad. Adaptada de: Rockwood K et al.[36]

¿Necesita ayuda preparando la comida?	Si No	Historia previa de enfermedad vascular periférica	Si No
¿Necesita ayuda para comer?	Si No	Historia previa de enfermedad vascular cerebral	Si No
¿Necesita ayuda para vestirse?	Si No	Historia previa de úlcera gastroduodenal	Si No
¿Necesita ayuda para ir al baño?	Si No	Hemiplejia	Si No
¿Necesita ayuda para las tareas domésticas?	Si No	Insuficiencia renal moderada/grave	Si No
¿Necesita ayuda para subir escaleras?	Si No	Enfermedad hepática	Si No
¿Necesita ayuda para ducharse?	Si No	Enfermedad reumatológica	Si No
¿Necesita ayuda para caminar?	Si No	Historia previa de neoplasia	Si No
¿Necesita ayuda para utilizar su vehículo, o no es capaz de ello?	Si No	Demencia	Si No
¿Necesita ayuda para levantarse de la cama?	Si No	Hipertensión	Si No
Diabetes Mellitus	Si No	Anemia	Si No
¿Necesita ayuda con su medicación?	Si No	Hiperlipidemia	Si No
Depende de ayudas mecánicas para caminar (andador, muletas, etc)	Si No	Insuficiencia cardiaca congestiva	Si No
Sube dos tramos de escaleras sin detenerse	Si sin dificultad Si con dificultad No	Índice de masa corporal IMC	Bajo u obesidad Sobrepeso Normal
Historia previa de infarto de miocardio	Si No	Depresión	Si No

36 Ver nota 27

Referencias

Aalen OO, Valberg M, Grotmol T, Tretli S. Understanding variation in disease risk: the elusive concept of frailty. *International journal of Epidemiology.* 2015 December; 44(4): p. 1408-21.

Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert M, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013 Oct; 381(9868): p. 752-762.

Coll E, Santos F, Ussetti P, Canela M, Borro JM, De la Torre M, et al. Registro Español de Trasplante pulmonar: Primer informe de resultados (2006-2010). *Archivos de Bronconeumología*. 2013 junio; 48(2): p. 70-8.

Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Inmunología Fundamentos; Panamericana; 2014.

EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines. [Online].; 2014 [cited 2017 Juli 06. Available from: HYPERLINK "https://www.edqm.eu/sites/default/files/newsletter_transplant_2015.pdf" https://www.edqm.eu/sites/default/files/newsletter_transplant_2015.pdf.

Egan TM. Ethical Issues in Thoracic Organ Distribution for Transplant. *American Journal of Transplantation*. 2003 April; 3(4): p. 366-72.

Evans RW. The Sarah Murnaghan debacle: a heath policy perspective on transplant candidate selection. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013 Sept; 32(9): p. 868-70.

Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. Lung Homotransplantation in Man: Report of the Initial Case. *JAMA*. 1963; 186(12): p. 1065-1074.

Hosenpud J, Bennett L, Keck B. The registry of the international society for heart and lung trasnplantation: four-teenth official report-1997. *J Heart Lung Transplant*. 1997; 16(7): p. 691-712.

Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet*. 1998; 351(9095): p. 24-7.

https://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry. [Online].; 2017 [cited 2017 July.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed. [Online]. [cited 2017.

International Heart and Lung Transplantation. [Online]. [cited 2017 Julio. Available from: HYPERLINK "http://www.ishlt.org/registries/heartLungRegistry.asp" http://www.ishlt.org/registries/heartLungRegistry.asp.

Kaiser LR, Pasque MK, Trulock EP, Low DE, Dresler CM, Cooper JD. Bilateral sequential lung transplantation: The procedure of choice for double-lung replacement. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1991 Sept; 52(3): p. 438-446.

Martínez-Gonzalez MÁ, Alonso Á, López-Fidalgo J. ¿Qué es una hazard ratio? Nociones de análisis de supervivencia. *Medicina Clínica*. 2008; 131(2): p. 65-72.

Maurer J, Frost A, Estenne M, Higenbottam T, Glanville A. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, The European Respiratory Society. *Transplantation*. 1998 Oct; 66(7): p. 951-956.

Meyer D, Edwards L, Torres F, Jessen M, Novick R. Impact of recipient age and procedure type on survival after lung transplantation for pulmonary fibrosis. *Annals of Thoracic Surgery*. 2005; 79(3): p. 950-8.

Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, Hosenpud JD. Single vs bilateral, sequential lung transplantation for end-stage emphysema: influence of recipient age on survival and secondary end-points. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2001 Sept; 20(9): p. 935-41.

Pastor García LM. Qué significado hay que dar al término «calidad de vida» en bioética? *Cuad Bioet*. 2006; 17(61):401-409.

Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, Weisel RD, Pearson FG, Waters PF, et al. Technique of Successful Clinical Double-Lung Transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1988; 45(6): p. 626-633.

Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two aproaches to measuring frailt in elderly people. *Journal of Gerontology A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62(7): p. 738-74.

Rockwood K, Song X, MacKnight C. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*. 2005; 173(5): p. 489-95.

Román A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM, et al. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. *Arch de Bronconeumología*. 2011; 47(6): p. 303-9.

Trulock E, Christie J, Edwards L. Registry of the international Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2007; 26(8): p. 782-95.

Weill D, Bender C, Corris PA, Dark JH, Duane R, Shaf K, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014- An update from the pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015; 34(1): p. 1-15.

Wienke A. Frailty models in survival analysis: Chapman & Hall; 2010.

Wilson ME, Vakil AP, Kandel P, Undavalli C, Dunlay SM, Kennedy CC. Pretransplant frailty is associated with decreased survival after lung transplantation. *The Journal Of Heart and Lung Transplantation*. 2016; 35(2).