

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS Y ADMINISTRACIÓN
INSTITUTO DE ESTADÍSTICA

Análisis del modelo de asignación de trasplante renal en el Uruguay

PASANTÍA REALIZADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE DONACIÓN Y
TRASPLANTE DE CÉLULAS, TEJIDOS Y ÓRGANOS (INDT)

Estudiante: Diego Forteza
Tutores: Prof. Ing. Enrique M. Cabaña – Dr. Marco Scavino

Octubre, 2010

Índice

1. Introducción.	4
2. Objetivos.	4
3. Datos.	5
4. Metodología.	6
5. ¿Qué son los antígenos HLA?	6
6. ¿Qué es el PRA?	9
7. Modelo de Asignación.	10
7.1. Asignaciones por diagrama de flujo.	10
7.2. Asignaciones por puntaje.	11
8. Modelación del problema.	16
9. Proceso de llegada de pacientes.	17
9.1. Características de los pacientes al momento de ingreso a lista.	17
9.2. Simulación de ingreso de pacientes.	24
10. Proceso de llegadas de donantes.	25
10.1. Características de donantes.	31
10.2. Simulación de llegada de donantes.	34
11. Proceso de muertes en lista de espera.	35
12. Estudio de PRA.	36
13. Proyecciones de la lista de espera de trasplantes renales.	38
14. Grupos.	47
14.1. Grupo sanguíneo 0.	48
14.2. Grupo sanguíneo A.	52
14.3. Grupo sanguíneo B.	56
14.4. Grupo sanguíneo AB.	60
15. “Seguimiento” de pacientes.	64
16. Conclusiones.	69

17. Trabajo a futuro.	70
A. Funciones.	72
A.1. Pacientes.	72
A.2. Donantes.	74
A.3. Proceso muertes.	75
A.4. Cambio PRA.	76
A.5. Matcheo.	77
A.6. Matcheo HLA-A.	77
A.7. Asignación.	79
Referencias.	81
Índice de figuras.	84
Índice de cuadros.	86

1. Introducción.

El trasplante renal es el mejor tratamiento para fallas crónicas de riñón. Muchos estudios muestran que es el método más aceptado socialmente, ya que brinda al paciente una mejor calidad de vida, además tiene el beneficio de ser un tratamiento más económico.

El problema de este tratamiento es que la cantidad de riñones provenientes de donantes cadavéricos, no alcanza para satisfacer la necesidad de trasplantes correspondiente a la totalidad de pacientes en lista de espera, que a nivel mundial muestran un incremento continuo año a año.

En el Uruguay, el Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células (INDT), es el organismo encargado de las políticas de donación y trasplante. Su Laboratorio de Inmunogenética e Histocompatibilidad, unidad de asignación, organiza la lista de espera nacional de receptores para trasplante renal y asigna el órgano a los mismos en base a criterios previamente consensuados. El modelo de asignación vigente en el país, pretende garantizar transparencia y objetividad en la selección del receptor. Este modelo procura, en forma simultánea, disminuir los tiempos en lista de espera y mejorar el resultado de los trasplantes. Pretende además, permitir el acceso equitativo a dicha alternativa terapéutica, es decir, no favorecer o desfavorecer sistemáticamente a algún grupo de individuos.

El modelo de asignación vigente esta compuesto por un sistema mixto que combina asignaciones por diagrama de flujo y asignaciones por puntaje. Mediante las asignaciones por diagrama de flujo se prioriza a los pacientes con desventaja médica o biológica o con excelente compatibilidad, mientras que las asignaciones por puntaje consideran en forma ponderada ciertas características de los pacientes (en relación al donante en cuestión o el trasplante).

2. Objetivos.

En este trabajo se estudia la evolución de la lista de espera de trasplante renal y de ciertas características de la misma como: tamaño, composición por grupos etarios, sanguíneos y evolución cuantitativa de pacientes hiperinmunizados.

Otro objetivo del estudio es obtener medidas de resumen, como tiempo mediano en espera para pacientes de un mismo grupo sanguíneo o una misma franja etaria, porcentaje de pacientes no trasplantados en un predeterminado horizonte de tiempo finito.

Finalmente se estima la distribución empírica del tiempo en lista hasta obtener un trasplante de un determinado paciente.

3. Datos.

Para este estudio se manejó información sobre listas de espera de trasplante renal, donantes renales cadavéricos y pacientes fallecidos en lista de espera.

Listas de espera de trasplante renal.

Se dispone de la lista de espera de cada mes, desde enero del 2003 hasta diciembre del 2008. Se reconstruyeron bases en formato electrónico en base a la información disponible en formato papel. En este proceso de reconstrucción se recupero información sobre:

- Grupo sanguíneo del paciente.
- Fecha de nacimiento del paciente.
- Paciente con problemas vasculares (S/N).
- Paciente con urgencia clínica (S/N).
- Solicitud de retrasplante (S/N).
- Paciente diabético vidente (S/N).
- Valores de antígenos HLA A, B y DR¹ .
- Valor de PRA² en el mes de la lista.

No se pudo conseguir la fecha exacta de ingreso a lista de cada paciente pero si el mes y año de ingreso a lista de los mismos.

En la actualidad el respaldo mensual de la lista de espera se realiza en formato electrónico.

Donantes renales cadavéricos.

Se tienen datos sobre fecha exacta de fallecimiento de los donantes y cantidad de riñones extraídos de cada uno de ellos. No se dispone de la edad de los donantes para todos los registros, desde el año 2003. Dicha información está completa a partir del año 2004.

¹Ver sección 5.

²Ver sección 6.

Pacientes fallecidos en lista de espera.

Se posee una tabla con datos desde noviembre del 2007 hasta diciembre del 2008.

4. Metodología.

En base a los objetivos planteados, fué necesario estudiar, basádos en la implementación del modelo de asignación renal, todos los procesos que influyen sobre la lista de espera de trasplante renal cadavérico. En particular, el proceso de arribos de pacientes a lista y las características consideradas por el modelo de asignación renal, el proceso de llegadas de donantes renales cadavéricos al INDT y sus características, las reglas de asignación del modelo y la salida de lista por muerte del paciente.

Estos fenómenos se modelizan mediante procesos estocásticos, se contemplarán modelos de investigación operativa tales como los procesos puntuales, por ejemplo el proceso de Poisson y sus diversas generalizaciones.

Una vez modelizados los procesos, estos se combinan para simular evoluciones de la lista de espera. Cada simulación contempla una población inicial de candidatos a trasplante renal que conformará la lista de espera, la cual será actualizada de acuerdo al arribo de nuevos candidatos a trasplante y de nuevos donantes cadavéricos. Para cada candidato se simulan todas las características necesarias para su prelación en la lista de espera. Este mismo procedimiento se repite para cada donante cadavérico a los efectos de implementar el algoritmo de asignación.

5. ¿Qué son los antígenos HLA?

“Los antígenos leucocitarios humanos, abreviados como HLA (acrónimo inglés de Human leukocyte antigen), están formados por moléculas que se encuentran en la superficie de casi todas las células de los tejidos y en los glóbulos blancos (o leucocitos) de la sangre de un individuo. HLA es el nombre del complejo mayor de histocompatibilidad en humanos.”[2]

Los antígenos HLA, cumplen la función de diferenciar lo propio de lo ajeno y aseguran la respuesta inmune, capaz de defender al organismo de algunos agentes extraños.

El sistema HLA comprende un conjunto de genes implicados en el reconocimiento inmunológico y en la señalización entre células del sistema inmune. Su descubrimiento ha permitido a la medicina dar un salto cualitativo en

las posibilidades de éxito de un trasplante, disminuyendo notablemente el número de rechazos.

Descubierto el sistema HLA, en la década de los setenta, se pudo comprender mejor el fenómeno del rechazo y la enfermedad del injerto contra el receptor. Esto permitió trasplantar con menos inconvenientes, según criterios de compatibilidad.

“Existen lugares estratégicos en el sistema HLA que sirven para examinar si una persona puede ser compatible con otra en caso de injerto: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR y HLA-DQ. En el caso de trasplante renal se utilizan moléculas o antígenos provenientes de donante y receptor HLA-A, HLA-B y HLA-DR.

El tipo de molécula o antígeno presente en A, B, C, DR y DQ, es lo que determina la posibilidad de aceptación del tejido (órgano o médula ósea) del donante por el organismo del receptor.”[2]

La combinación de una variante de HLA-A, HLA-B, HLA-DR es denominada haplotipo. Esta corresponde a una mitad del genotipo HLA de cada individuo, es decir, cada individuo posee dos HLA-A, dos HLA-B y dos HLA-DR. Los genes del sistema HLA se heredan de los padres como haplotipos. El padre aporta un haplotipo (“mitad del genotipo”) y la madre otro, dando así origen al genotipo HLA, perfil genético propio del nuevo ser.

Nomenclatura del HLA.

$$HLA - \overbrace{A}^{\text{Locus}} \underbrace{26}_{\text{Antigeno}} \overbrace{(10)}^{\text{Split}}$$

A continuación presentamos un listado con los posibles datos de los antígenos HLA en los distintos locus A, B y DR [3].

HLA - A	HLA - B	HLA - B	HLA - DR
A1	B5	B50(21)	DR1
A2	B7	B51(5)	DR103
A203	B703	B5102	DR2
A210	B8	B5103	DR3
A3	B12	B52(5)	DR4
A9	B13	B53	DR5
A10	B14	B54(22)	DR6
A11	B15	B55(22)	DR7
A19	B16	B56(22)	DR8
A23(9)	B17	B57(17)	DR9

A24(9)	B18	B58(17)	DR10
A2403	B21	B59	DR11(5)
A25(10)	B22	B60(40)	DR12(5)
A26(10)	B27	B61(40)	DR13(6)
A28	B2708	B62(15)	DR14(6)
A29(19)	B35	B63(15)	DR1403
A30(19)	B37	B64(14)	DR1404
A31(19)	B38(16)	B65(14)	DR15(2)
A32(19)	B39(16)	B67	DR16(2)
A33(19)	B3901	B70	DR17(3)
A34(10)	B3902	B71(70)	DR18(3)
A36	B40	B72(70)	DR51
A43	B4005	B73	DR52
A66(10)	B41	B75(15)	DR53
A68(28)	B42	B76(15)	
A69(28)	B44(12)	B77(15)	
A74(19)	B45(12)	B78	
A80	B46	B81	
	B47	B82	
	B48	Bw4	
	B49(21)	Bw6	

Cuadro 1: Valores de HLA.

Simulación de valores de HLA.

Para simular los datos HLA de pacientes o donantes que arriban a lista de espera se utiliza una base de datos de haplotipos con sus respectivas frecuencias relativas en la población uruguaya. La misma es el resultado de un estudio previo realizado en el INDT [4]. Al arribar un donante o paciente a la lista de espera se sortean dos haplotipos según su frecuencia, luego se combinan ambos haplotipos formando así el genotipo del individuo.

Compatibilidad de HLA.

Dos antígenos HLA son considerados idénticos si poseen el mismo valor en el antígeno y en el split, en caso que tengan split. Existen otros grados de similitud entre antígenos HLA a considerar, por ejemplo si coinciden los antígenos pero no los splits o si los dos tienen el mismo valor de antígeno y uno tiene split pero el otro no.

6. ¿Qué es el PRA?

Es un porcentaje que representa la proporción de personas de la población general contra las cuales un determinado paciente tiene anticuerpos, puede considerarse como la probabilidad a priori de que un riñón no sirva para un determinado paciente.

El estudio de anticuerpos anti HLA, consiste en estimar la sensibilización inmune previa de un potencial receptor en contra de un número de antígenos específicos, tomados de la población en general de forma aleatoria. Los pacientes sensibilizados tienen anticuerpos circulantes previos. Algunas causas de este fenómeno pueden ser embarazos múltiples o abortos, transfusiones de sangre o rechazo previo a un órgano trasplantado.

Para realizar el estudio, se coloca en una placa el suero del paciente y se lo enfrenta con los antígenos de mayor frecuencia en la población general. En esta placa se da una reacción similar a la del crossmatch específico ³ que se realiza entre donante y receptor, en forma previa al trasplante. El resultado de esta prueba se expresa en porcentaje de anticuerpos reactivos (PRA), que no es más que una razón de verosimilitud que estima la probabilidad a priori de encontrar anticuerpos preformados en el receptor, expresada porcentualmente. Este porcentaje ayuda a los nefrólogos a estimar el riesgo de rechazo previo al trasplante.

El grado de sensibilización o hiperinmunización puede cambiar con el tiempo. En los diversos sistemas de donación y trasplante se realizan pruebas varias veces al año. En el INDT, este estudio se realiza tres veces al año, específicamente en los meses de marzo, julio y noviembre.

³Prueba que se realiza para determinar si el donante es compatible con el receptor.

7. Modelo de Asignación.

Los objetivos del modelo son: la disminución de tiempos en lista de espera, la mayor posibilidad de éxito en el resultado de los trasplantes y permitir el acceso equitativo a todos los pacientes a dicha alternativa terapéutica.

Dada la limitada oferta, los órganos deben distribuirse entre los pacientes en lista de espera en base a criterios imparciales que contemplen el éxito del trasplante, el tiempo de espera y el grado de urgencia de los pacientes. [6][7][8][9]

Algoritmo vigente de asignación renal.

El algoritmo vigente es un sistema mixto que combina asignaciones por diagrama de flujo y asignaciones por puntaje. Una característica importante del sistema es que la asignación se realiza isogrupo, es decir los posibles receptores deben ser del mismo grupo sanguíneo, sistema *ABO*, que el donante. También tiene en cuenta la edad del donante y del receptor:

Edad donante	Edad receptor
hasta 60 años	hasta 64 años
60 - 65 años	mayores de 60
mayor de 65 años	mayores de 65 años
menor de 14 años	prioridad menores de 14 años

Cuadro 2: Relación entre edades del donante y del receptor.

La meta de este sistema mixto es lograr justicia social en la distribución equitativa de los órganos, con buenos resultados de trasplante.

7.1. Asignaciones por diagrama de flujo.

En las asignaciones por flujo participan pacientes en lista de espera hiperinmunizados, con emergencia vascular y menores de 14 años en caso de que el donante sea de edad pediátrica. La presencia de los pacientes hiperinmunizados, pacientes con PRA superior a 80 %, en esta fase del algoritmo se justifica porque estos pacientes poseen anticuerpos anti-HLA que pueden provocar el rechazo en gran cantidad de riñones, si se encuentra un riñón que no fué rechazado deben ser priorizados. Los pacientes con carencia total de accesos vasculares también son ingresados por esta vía, debido a la gravedad de su situación clínica.

7.2. Asignaciones por puntaje.

En el caso de las asignaciones por puntaje, los pacientes en lista de espera con el mismo grupo sanguíneo que el donante, acumulan puntos por distintos motivos expuestos a continuación:

- *Incompatibilidades HLA.* Según el grado de compatibilidad entre el donante y los posibles receptores se le otorga a cada paciente en lista cierto puntaje, creciente de acuerdo a la compatibilidad.

La siguiente tabla contiene los puntajes por identidad de antígenos HLA, = identidad, × mismatch.

A(0.5)	A(0.5)	B(1.5)	B(1.5)	DR(2.0)	DR(2.0)	Puntos
=	=	=	=	=	=	8 puntos
×	=	=	=	=	=	7.5 puntos
×	×	=	=	=	=	7 puntos
=	=	×	=	=	=	6.5 puntos
×	=	×	=	=	=	6 puntos
=	=	=	=	×	=	6 puntos
×	×	×	=	=	=	5.5 puntos
×	=	=	=	×	=	5.5 puntos
=	=	×	×	=	=	5 puntos
×	×	=	=	×	=	5 puntos
×	=	×	×	=	=	4.5 puntos
=	=	=	×	×	=	4.5 puntos
×	×	×	×	=	=	4 puntos
=	=	=	=	×	×	4 puntos
×	=	×	=	×	=	4 puntos
×	×	×	=	×	=	3.5 puntos
×	=	=	=	×	×	3.5 puntos
×	×	=	=	×	×	3 puntos
=	=	×	×	×	=	3 puntos
×	=	×	×	×	=	2.5 puntos
=	=	=	×	×	×	2.5 puntos
×	×	×	×	×	=	2 puntos
×	=	×	=	×	×	2 puntos
×	×	×	=	×	×	1.5 puntos
=	=	×	×	×	×	1 puntos
=	×	×	×	×	×	0.5 puntos
×	×	×	×	×	×	0 puntos

Cuadro 3: Puntaje por compatibilidad HLA.

También se asignan puntos por compatibilidad en el caso de similitud de antígenos HLA tal cual se detalla en la siguiente tabla.

Similitud HLA		DR	B	A	Ejemplo	
Donante	Receptor				Donante	Receptor
Antígeno	Split	1.5	0.75	0.25	A9	A24(9)
Split	Antígeno	1.5	0.75	0.25	A23(9)	A9
Split	Split	1.0	0.375	0.125	A23(9)	A24(9)

Cuadro 4: Puntaje por similitud de HLA.

- *Tiempo en lista de espera.* Los pacientes adultos obtienen un puntaje máximo de 1,5 puntos, mientras que los niños obtienen un puntaje máximo de 3,0 puntos.

Adultos		Niños	
Tiempo en lista	Puntaje	Tiempo en lista	Puntos
5 años	0,5 puntos	3 años	1,0 puntos
6 años	0,7 puntos	4 años	1,4 puntos
7 años	0,9 puntos	5 años	1,8 puntos
8 años	1,1 puntos	6 años	2,2 puntos
9 años	1,3 puntos	7 años	2,6 puntos
10 años	1,5 puntos	8 años	3,0 puntos

Cuadro 5: Puntaje por tiempo en lista para pacientes pediátricos y adultos.

- *Receptor pediátrico (≤ 14 años).* Los pacientes pediátricos pueden sufrir problemas de crecimiento en caso de no conseguir un trasplante antes de la pubertad, quedando así condicionada su calidad de vida post trasplante. Por este motivo estos pacientes reciban 1,5 puntos, en caso de que el donante sea adulto. Se recuerda que si el donante es pediátrico estos pacientes tienen prioridad y son asignados mediante diagrama de flujo.
- *Carencias de accesos vasculares.* Los pacientes con carencias de accesos vasculares reciben 0,125 puntos.
- *Inmunización.* PRA: 20 - 80%.

P.R.A. Anticuerpos reactivos contra panel celular. Expresa el porcentaje de células contra las cuales el suero es reactivo. Los pacientes que se encuentran en esta situación reciben 0,125 puntos.

- *2º trasplante.* En caso de que un paciente trasplantado (intervivo o cadavérico) deba someterse a un nuevo trasplante, al reingresar a lista recibe 0,125 puntos.
- *Diabético vidente.* Dado que estos pacientes pueden perder la vista en caso de no ser trasplantados a tiempo, afectándose así su calidad de vida post trasplante, estos pacientes reciben 0,5 puntos.

Finalmente los pacientes son ordenados por puntaje de mayor a menor. En el caso de igualdad de puntaje de dos o más pacientes estos son ordenados por orden de llegada a lista de espera.

A modo de ejemplo, al llegar un riñón donado por un individuo de grupo sanguíneo A. Mediante el algoritmo previamente explicado se genera una lista de asignación (solo con pacientes de grupo sanguíneo A) en la cual figuran los posibles receptores por diagrama de flujo, seguidos por los posibles receptores por puntaje. Luego se realiza la prueba cruzada o cross match, cuyo resultado deberá ser negativo, a efectos de comprobar que el receptor no tenga anticuerpos contra las células del donante. En caso que sea negativa se ofrece al equipo de trasplante.

En caso de que el equipo de trasplante comunique que el paciente no está en condiciones de ser trasplantado, el órgano es ofrecido al siguiente paciente compatible con el donante en la lista de asignación.

Matcheo de HLA.

A continuación se presenta el algoritmo de adjudicación de puntos por identidad o similitud HLA en el sistema de asignación renal. Se muestra como ejemplo el algoritmo para locus HLA-A. Para HLA-B y HLA-DR el algoritmo es análogo.

Para un donante y un posible receptor se considera la tipificación HLA en términos genéricos.

	Split 1	Antígeno 1	Split 2	Antígeno 2
Donante	SpA1	AnA1	SpA2	AnA2
Receptor	SpA1'	AnA1'	SpA2'	AnA2'

Cuadro 6: Donante y receptor genéricos.

Donante HLA – A1 : AnA1 (SpA1) HLA – A2 : AnA2 (SpA2)

Receptor HLA – A1 : AnA1' (SpA1') HLA – A2 : AnA2' (SpA2')

NOTA: en caso que coincidan $AnA1(SpA1)$ y $AnA2(SpA2)$ se deja en blanco uno de los dos, los individuos con esta característica son homocigotas.

Se toman los datos de HLA-A1 del donante, en la Figura 1 indicados con $AnA1(SpA1)$. En una primera instancia se considera la posibilidad de que el individuo sea homocigota (doble notación del mismo dato HLA), y en este caso se le otorga el puntaje por identidad al posible receptor. De lo contrario se continua con el algoritmo. Luego se compara el valor del antígeno del donante con los valores de los antígenos del receptor, si no existe coincidencia de valores el receptor no recibe puntuación. En caso de identidad se procede a comparar los splits, y si los mismos coinciden se le otorga al receptor el puntaje por identidad, en caso contrario se considera la posibilidad de que el split del donante o del receptor este vacío. Si el split del donante o del receptor está vacío se le otorga al receptor el puntaje de similitud por split antígeno, en caso contrario el receptor recibe el puntaje por similitud split split. Luego se repite el algoritmo considerando el dato HLA-A2 del donante.

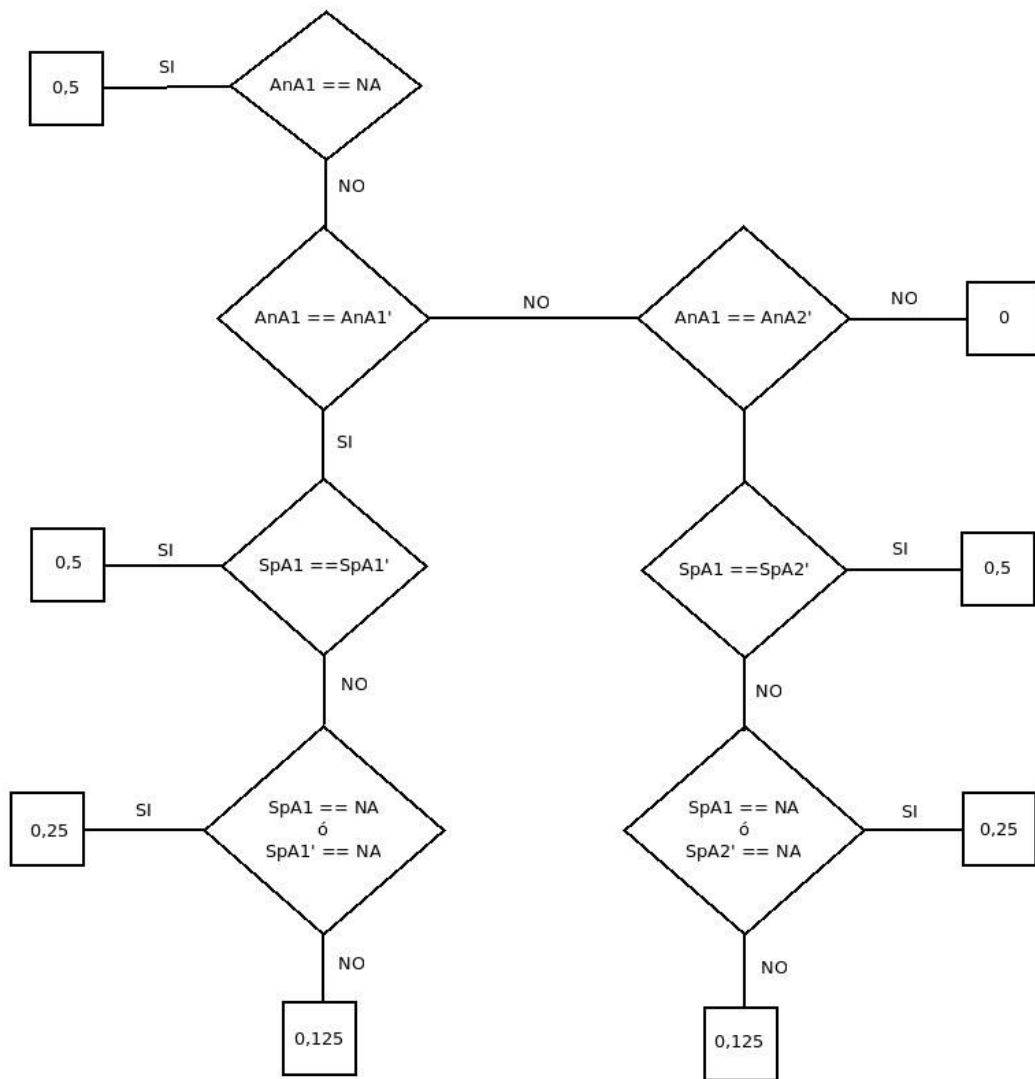


Figura 1: Algoritmo de asignación de puntajes por HLA.

8. Modelación del problema.

La lista de espera es un objeto dinámico en el tiempo, a la misma ingresan y egresan pacientes. El egreso puede ocurrir por muerte del paciente, por trasplante o por otra causa de egreso de lista de espera. Esta última posibilidad no será considerada en este trabajo, dado que son pocos casos y no están determinados con exactitud. La lista de espera esta afectada principalmente por tres procesos: ingreso de pacientes a lista, proceso de muerte de pacientes en lista y llegada de donantes. Este último proceso esta asociado al egreso de pacientes por trasplante.

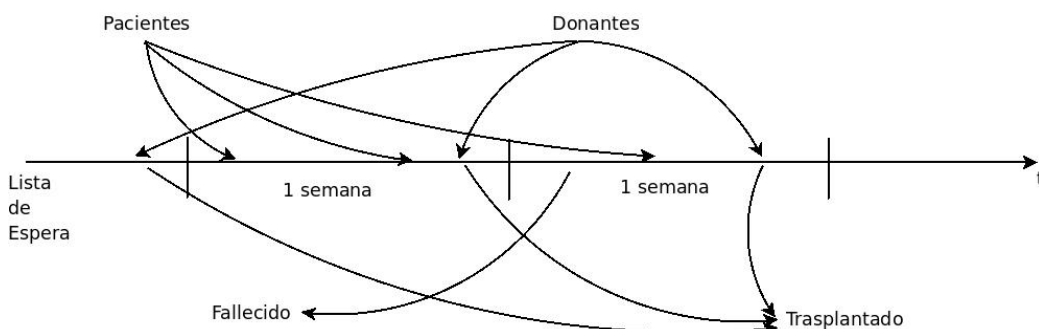


Figura 2: Esquema del proceso de evolución de la lista de espera.

En este trabajo se simula la lista de espera semana a semana, es decir cada semana se sacan de la lista los eventuales pacientes fallecidos, se agregan los pacientes que ingresan, en caso que se produzcan arribos, y si llega un donante se genera una lista de asignación como fue descrito en la sección 7. A cada donante se le asocia una realización de una variable aleatoria uniforme entre cero y uno, para luego comparar la misma con el valor del PRA del primer receptor en la lista de asignación. Dicha comparación simula la llamada prueba cruzada. Si el valor de la uniforme es mayor al valor del PRA del paciente el riñón se le adjudica al paciente en cuestión, en caso contrario se simula la prueba cruzada negativa para el siguiente paciente en la lista de asignación.

A su vez, como se menciona en la sección 6 el valor del PRA de los pacientes varia a lo largo del tiempo, por lo tanto se deberá estudiar la evolución de la variable PRA en el tiempo para poder simular un nuevo valor de la misma en los tres momentos del año en los que habitualmente se produce el estudio en el INDT.

En las siguientes secciones se estudian los procesos antes mencionados y en los casos de los procesos de llegada de pacientes y donantes se estudian

especialmente las características de estos que son ponderadas por el modelo de asignación renal.

9. Proceso de llegada de pacientes.

En el período (2003-2008) han pasado por lista de espera, un total de 1.175 pacientes de los cuales 119 solicitaron un retrasplante (segundo trasplante). En este período no se registró el “deterioro” de ningún paciente, es decir, ningún paciente que entró, por ejemplo, sin problemas vasculares a lista de espera, comenzó a padecer pasado cierto tiempo.

El proceso de ingreso a lista de espera en cada semana fue considerado como una variable de Poisson. Dado el inconveniente para obtener fechas exactas de ingreso a lista de espera para la mayor parte de las listas del período considerado, para estimar la tasa de ingreso semanal de pacientes a lista, los ingresos se distribuyeron uniformemente en la cantidad de semanas de cada mes el número de ingresos producidos en el mismo. El valor estimado para la tasa de ingreso semanal es 2,14, por lo tanto la distribución del ingreso de pacientes a lista de espera es $Poisson(2,14)$.

Para cada paciente que ingresa a lista, fue necesario estudiar las características contempladas por el modelo de asignación renal, así como las asociaciones entre ellas, para su posterior simulación.

9.1. Características de los pacientes al momento de ingreso a lista.

Dentro de los pacientes que ingresan a lista se diferencian principalmente dos grupos, el formado por pacientes que solicitan un primer trasplante y el formado por pacientes que solicitan un segundo trasplante (retrasplante). Es de esperar que el hecho de esperar un retrasplante este asociado a la edad de los pacientes, así como el primer valor de PRA que se tomó a cada uno de ellos. Se estudia la asociación de esta variable a otro tipo de problemas como son el hecho de ser diabético vidente y presentar problemas vasculares.

Como se ha mencionado anteriormente (sección 6), es posible que los pacientes que han recibido un trasplante previo estén sensibilizados, entonces es de esperar que estos individuos tengan valores de PRA más elevados que los pacientes que solicitan un primer trasplante. Dado que el PRA es una variable con gran concentración en el punto cero, para comparar la distribución de PRA de pacientes que solicitan un primer trasplante y un segundo trasplante es necesario realizar una prueba en dos etapas. Primero se compara la probabilidad de que el primer estudio de PRA tenga valor cero para ambos

casos y sucesivamente se realiza una prueba de Kolmogorov-Smirnov para el resto de los valores que toma esta variable en ambos casos.

Primero se calculan las probabilidades empíricas de que el estudio de PRA tenga valor cero dadas las distintas situaciones de los pacientes.

ReTx.	Pacientes	Pacientes con PRA cero	Prob.
No	1056	837	0.793
Si	119	89	0.748

Cuadro 7: Pacientes con valor de PRA cero discriminados por solicitar un primer trasplante o un retrasplante. Fuente INDT.

Posteriormente, mediante la probabilidad de éxito de los pacientes que solicitaron un retrasplante, se calcula la probabilidad de observar un valor más extremo al observado para pacientes con PRA cero que solicitan un primer trasplante. Si la probabilidad de observar un valor más extremo es menor a 0,05 es que existen diferencias significativas entre las proporciones de pacientes con PRA igual o distinto a cero. La probabilidad de observar 837 o más éxitos en 1056 intentos con una probabilidad de éxito igual a 0,748 es de 0,00037.

Finalmente se realiza la prueba de Kolmogorov-Smirnov para poner a prueba que la distribución de los valores de PRA (excluyendo los ceros) de los pacientes que solicitan un retrasplante es distinta de la distribución de los que solicitan un primer trasplante. Se obtuvo un p -valor de 0,0044, por lo tanto se rechazó la hipótesis nula de que ambas distribuciones sean la misma.

Para ver si existe dependencia entre el hecho de estar solicitando un retrasplante y tener problemas vasculares se analiza la siguiente tabla de contingencia mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson, basada en el estadístico $Q = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \sim \chi_1^2$. Dado un nivel de significación del 5% se ha puesto a prueba la hipótesis nula de independencia entre las variables consideradas.

	carencias vasculares No	carencias vasculares Si	Total
2 tx. No	1049	7	1056
2 tx. Si	113	6	119
Total	1162	13	1175

Cuadro 8: Pacientes con carencias vasculares discriminados por solicitar un primer trasplante o un retrasplante. Fuente INDT.

El p -valor de la prueba es 0,00088, se rechaza la hipótesis nula de independencia.

Para estudiar la posible dependencia entre el hecho de solicitar un re-trasplante y ser diabético vidente se repite el procedimiento anterior, con un nivel de significación de 5 % y el estadístico de prueba $Q = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \sim \chi_1^2$.

	diabético vidente No	diabético vidente Si	Total
2 tx. No	1021	35	1056
2 tx. Si	116	3	119
Total	1137	38	1175

Cuadro 9: Pacientes diabéticos videntes discriminados por solicitar un primer trasplante o un retrasplante. Fuente INDT.

El p -valor de esta prueba es de 0,849, no se rechaza la hipótesis nula, en este caso existe independencia entre las variables.

Otra variable a considerar son los pacientes cuyo estado es de urgencia clínica, cabe recordar que estos pacientes son asignados mediante el algoritmo de flujo. En los datos del período enero 2003 diciembre 2008 se observó esta característica en 9 de los 1.175 pacientes que pasaron por la lista, menos del 1%. Dada la baja frecuencia de este fenómeno, el mismo es considerado independiente del resto de las características de los pacientes.

Edad al momento de ingreso a lista.

Se comparan las edades al momento de ingreso a lista de los pacientes que solicitan un primer trasplante y los pacientes que solicitan un retrasplante. Para ello se comparan ambas distribuciones empíricas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En esta prueba la hipótesis nula es que ambas distribuciones provienen de una misma distribución de probabilidad.

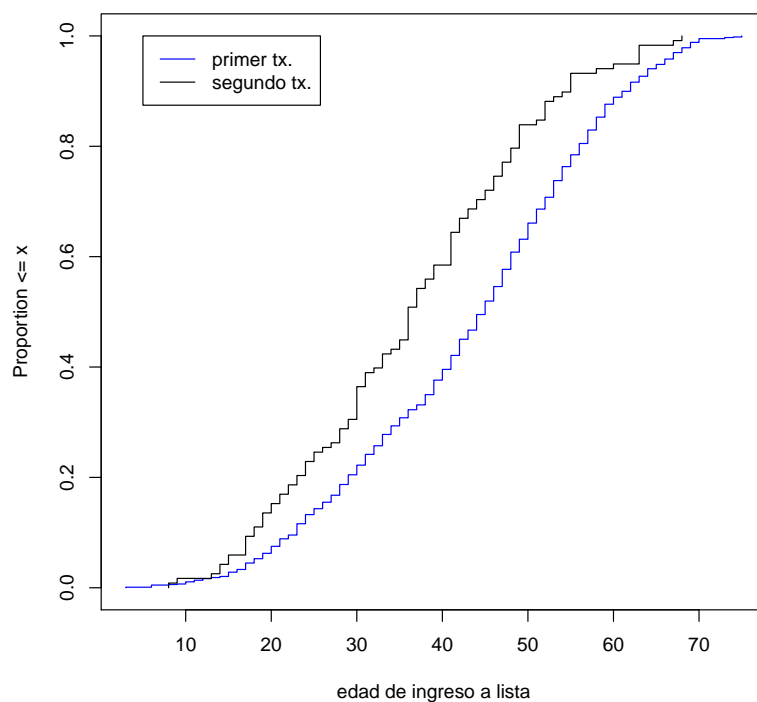


Figura 3: Funciones de distribución empíricas de edades de ingreso a lista para pacientes solicitando un primer trasplante o un retrasplante.

El p -valor de la prueba es $5,592e^{-05}$ por lo que se rechaza la hipótesis nula.

Existe una preocupación especial en el INDT por el envejecimiento de la lista de espera, personal de este instituto ha manifestado que a medida que pasa el tiempo ingresan a lista de espera pacientes más añosos, esto se debe al cambio demográfico al que se enfrenta nuestro país.

Para tratar de visualizar este proceso de envejecimiento de la lista de espera, se construyeron las distintas funciones de distribución empíricas de la variable edad al momento de ingreso, para los pacientes que solicitan un primer trasplante, año a año. A continuación se presentan las seis funciones de distribución empíricas:

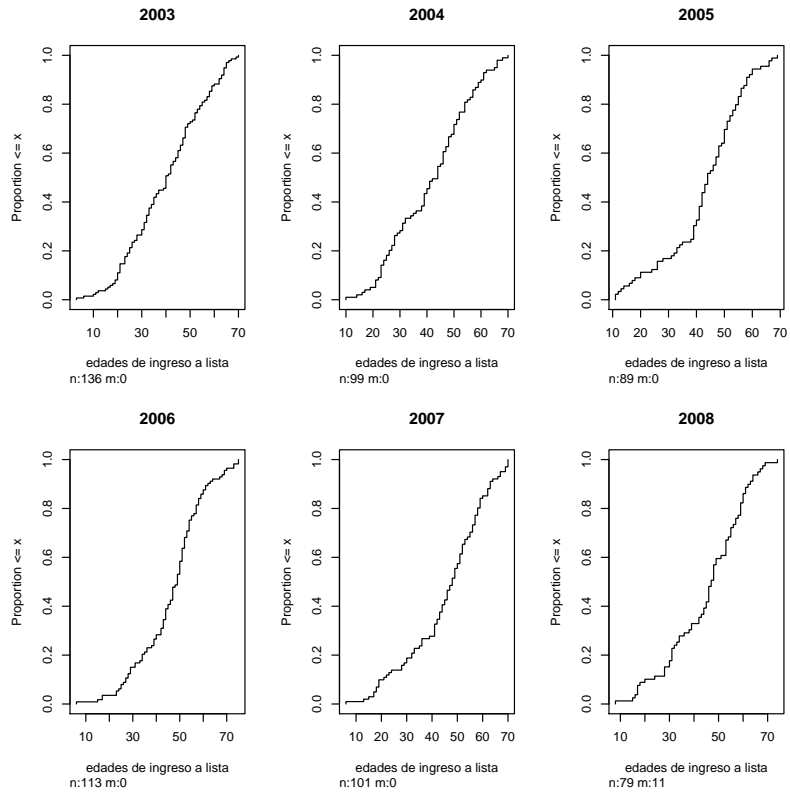


Figura 4: Funciones de distribución empíricas de edades de ingreso a lista para pacientes solicitando un primer trasplante según año de ingreso a lista.

Para visualizar mejor los posibles cambios en las funciones de distribución se fijan seis edades (10, 20, 30, 40, 50, 60) y se calcula la probabilidad de que un paciente que ingresa en cierto año tenga una edad menor igual a cada una de estas seis. En el siguiente gráfico están las distintas funciones de distribución evaluadas en estos seis puntos.

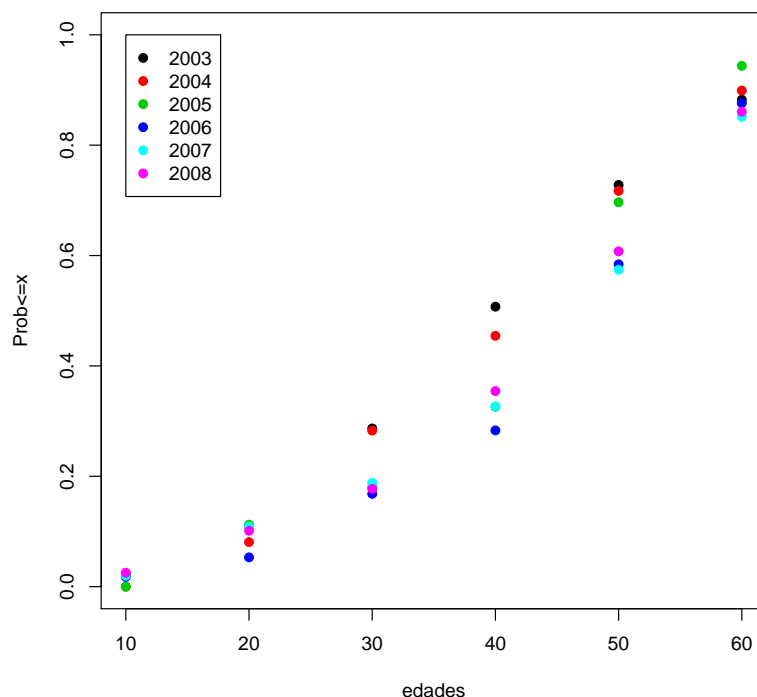


Figura 5: Funciones de distribución empíricas de edades de ingreso a lista para pacientes solicitando un primer trasplante evaluadas en los puntos (10, 20, 30, 40, 50, 60).

En este último gráfico se observa el cambio de comportamiento a lo largo del tiempo en la edad de ingreso a lista de espera, la probabilidad de que al ingresar un paciente en el año 2003 fuera menor de 40 es de aproximadamente 0,5, mientras que la probabilidad de que ocurra este mismo evento pero en el año 2008 es aproximadamente 0,35.

Para confirmar lo observado en las gráficas se aplicaron pruebas de Kolmogorov-Smirnov a todos los pares de funciones de distribución empíricas. Al realizar estas pruebas se obtuvieron los siguientes resultados:

Datos	<i>p</i> -valor	Datos	<i>p</i> -valor	Datos	<i>p</i> -valor	Datos	<i>p</i> -valor	Datos	<i>p</i> -valor
03-04	0.3191	04-05	0.2369	05-06	0.2067	06-07	0.4696	07-08	0.9097
03-05	0.0024	04-06	0.0557	05-07	0.4095	06-08	0.5050		
03-06	0.0001	04-07	0.2451	05-08	0.4071				
03-07	0.0041	04-08	0.4061						
03-08	0.0103								

Cuadro 10: Resultados de comparar las funciones de distribución empíricas de edad de ingreso a lista construidas para los distintos año de ingreso.

Como muestra la tabla anterior, para un nivel de significación del 5 % se rechaza la hipótesis nula únicamente en las pruebas en las que se contrastan los datos del año 2003 con datos posteriores a los del año 2004. Estos resultados confirman que a partir del año 2005 las distribuciones de las edades al momento de ingreso a lista son similares, pero difieren de la estructura de edades al momento de ingreso del año 2003. El año 2004 representa un momento de transición hacia el cambio que se produjo en el año 2005.

Por lo tanto, para simular la edad de ingreso a lista de espera, se utilizará la función de distribución empírica de dicha variable construida con los datos del 2004 en adelante.

Grupo sanguíneo de los pacientes.

La siguiente tabla muestra las frecuencias absolutas y relativas de los grupos sanguíneos de los pacientes que estuvieron al menos un mes en lista de espera. Falta esta información para nueve pacientes.

0	A	AB	B	Total
592	434	34	106	1166
0.51	0.37	0.03	0.09	1.00

Cuadro 11: Frecuencia de grupos sanguíneos de pacientes que pasan por lista en el período enero 2003 diciembre 2008. Fuente INDT.

No hay ningún motivo para suponer que esta variable esta asociada a ninguna de las otras consideradas por el modelo de asignación renal, edad,

tiempo en lista, encontrarse en situación de urgencia clínica, tener problemas vasculares, ser diabético vidente, haber solicitado un retrasplante, el grado de inmunización de un paciente (PRA). La independencia asumida entre el grupo sanguíneo y los valores de HLA se debe al asesoramiento técnico de personal del Laboratorio de Inmunogenética e Histocompatibilidad del INDT.

9.2. Simulación de ingreso de pacientes.

En resumen, el ingreso de pacientes a lista se simula, cada semana, mediante una variable aleatoria Poisson con parámetro 2,14, estimado por máxima verosimilitud. En caso de que se produzca un ingreso a lista de espera se procede a simular las restantes características del paciente. De ellas la primera es si el paciente solicita un retrasplante o no, variable dicotómica que se simula a partir de las frecuencias relativas observadas. De esta característica dependen otras variables como la edad de los pacientes, los valores de PRA de los mismos y el hecho de presentar problemas vasculares.

El valor de PRA del paciente se simula a partir de las funciones de distribución empírica del primer estudio de PRA, la que refiere a los pacientes que solicitan un primer trasplante y los pacientes que solicitan un retrasplante. Este valor no estará activo, es decir solo participa en la simulación de la prueba cruzada negativa, y se utiliza como valor de base para estudiar la evolución del PRA del paciente, quedando activo luego de la siguiente fecha de estudio de PRA.

El hecho de presentar problemas vasculares se simula a partir de la distribución de frecuencias relativas de los pacientes en lista de espera. También se distingue entre pacientes que solicitan un primer trasplante y un retrasplante.

En el caso que el paciente solicite un retrasplante, la edad se simula empleando la función de distribución empírica de dicha variable. En el caso que el paciente solicite un primer trasplante, la edad se simula a partir de la función de distribución empírica de dicha variable construida con datos del 2004 en adelante.

El grupo sanguíneo de los pacientes se simula a partir de la correspondiente distribución de frecuencias relativas en los pacientes, como se ha mencionado anteriormente es independiente al resto de las variables.

Los datos de antígenos HLA son sorteados como fue explicado en la sección 5.

10. Proceso de llegadas de donantes.

Para modelizar la llegada de donantes renales cadavéricos, se consideran dos posibles modelos, en el primero se supone que la sucesión de llegadas de donantes semanales es i.i.d. En el segundo se supone que las llegadas son condicionalmente independientes dado el número de llegadas que se produjo la semana anterior.

Si X_i es la cantidad de donantes en la semana i -ésima, el primer modelo indica simplemente que las X_i son independientes con distribución de Poisson. Mientras que el segundo modelo la tasa de llegada semanal λ depende del número de llegadas en la semana anterior. Dada la información disponible se ha considerado un modelo condicional con 4 estados de partida, 0, 1, 2, ≥ 3 .

A continuación se analizan ambos modelos:

Modelo 1: la llegada de donantes semanales son i.i.d.

Se supone que la llegada de donantes sigue una única distribución de Poisson, para testear esta hipótesis se utiliza una prueba de bondad de ajuste χ^2 de Pearson y se considera un nivel de significación $\alpha = 0,05$. La tasa de llegada de donantes semanal fue estimada por máxima verosimilitud.

$$H_0) X_i \sim Poisson(1,06) i.i.d$$

$$H_1) no H_0$$

$$\text{El estadístico utilizado es: } Q = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \sim \chi^2.$$

Llegadas semanales	Observado	Esperado	Prob
0	112	108.71	0.35
1	111	114.96	0.37
2	60	60.79	0.19
≥ 3	30	28.54	0.09
Total	313	313.00	1.00

Cuadro 12: Distribución de las frecuencias absolutas observada y esperada de llegada de donantes, bajo el modelo 1.

El p -valor de la prueba es 0,851, por lo tanto no se rechaza H_0 .

Modelo 2: las llegadas de donantes son condicionalmente independientes.

Dado la cantidad de llegadas registradas en cada semana, se ha investigado sobre la distribución del número de llegadas semanales según el número de llegadas de la semana anterior. Se han estimado por máxima verosimilitud los parámetros de tantas distribuciones de Poisson como estados de salida, aquí clasificados en 0, 1, 2, ≥ 3 y se ha realizado una prueba de bondad de ajuste, para cada una de ellas, similar a la realizada en el caso anterior (modelo 1).

Para las semanas siguientes a las semanas en las cuales no se registró la llegada de donantes, se realizó una prueba de bondad de ajuste χ^2 de Pearson con un nivel de significación $\alpha = 0,05$. La hipótesis nula es que los datos provienen de una distribución de Poisson de parámetro 0,91. El estadístico $Q = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \sim \chi_2^2$.

$$H_0) X_i \sim Poisson(0,91) i.i.d$$

$$H_1) no H_0$$

Llegadas semana siguiente	Observado	Esperado	Prob
0	42	44.68	0.40
1	44	40.66	0.37
2	19	18.50	0.17
≥ 3	6	7.16	0.06
Total	111	111.00	1.00

Cuadro 13: Distribución de las frecuencias absolutas observada y esperada de llegada de donantes, en las semanas siguientes a las semanas en las que no se registró la llegada de donantes, bajo el modelo 2.

El p -valor de la prueba es 0,887, por lo tanto no se rechaza H_0 .

Para las semanas siguientes a las semanas en las cuales se registró la llegada de un donante, se repite el procedimiento anterior con la diferencia de que en este caso el parámetro de la distribución de Poisson de la hipótesis nula es 1,10. El estadístico $Q = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \sim \chi_2^2$.

$$H_0) X_i \sim Poisson(1,1) i.i.d$$

$$H_1) no H_0$$

Llegadas semana siguiente	Observado	Esperado	Prob
0	38	36.98	0.33
1	40	40.65	0.37
2	20	22.34	0.20
≥ 3	13	11.03	0.10
Total	111	111.00	1.00

Cuadro 14: Distribución de las frecuencias absolutas observada y esperada de llegada de donantes, en las semanas siguientes a las semanas en las que se registró la llegada de un donante, bajo el modelo 2.

El p -valor de esta prueba es de 0,888, no se rechaza H_0 .

Para las semanas siguientes a las semanas en las cuales se registró la llegada de dos donantes, el parámetro de la distribución de Poisson de la hipótesis nula es 1,15. El estadístico $Q = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \sim \chi_2^2$.

$$H_0) X_i \sim Poisson(1,15) i.i.d$$

$$H_1) no H_0$$

Llegadas semana siguiente	Observado	Esperado	Prob
0	18	19.00	0.32
1	23	21.85	0.36
2	13	12.56	0.21
≥ 3	6	6.59	0.11
Total	60	60.00	1.00

Cuadro 15: Distribución de las frecuencias absolutas observada y esperada de llegada de donantes, en las semanas siguientes a las semanas en las que se registró la llegada de dos donantes, bajo el modelo 2.

El p -valor de esta prueba es de 0,980, no se rechaza H_0 .

Para las semanas siguientes a las semanas en las cuales se registró la llegada de tres o más donantes, el parámetro de la distribución de Poisson de la hipótesis nula es 1,3. El estadístico $Q = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \sim \chi^2$.

$$H_0) X_i \sim \text{Poisson}(1,3) i.i.d$$

$$H_1) \text{no } H_0$$

Llegadas semana siguiente	Observado	Esperado	Prob
0	13	8.18	0.27
1	4	10.63	0.35
2	8	6.91	0.23
≥ 3	5	4.29	0.14
Total	30	30.00	1.00

Cuadro 16: Distribución de las frecuencias absolutas observada y esperada de llegada de donantes, en las semanas siguientes a las semanas en las que se registró la llegada de tres o más donantes, bajo el modelo 2.

El p -valor de esta prueba es de 0,026, se rechaza H_0 .

Se considera el modelo 2 a pesar que la cantidad de donantes en las semanas posteriores a la llegada de tres o más donantes no se ajusta correctamente a una distribución de Poisson. Cabe destacar que estas observaciones son menos del 10 % del total. Además si en las semanas posteriores a la llegada de tres o más donantes se hubiera observado ningún arribo de donantes en doce oportunidades y un arribo en cinco oportunidades, el resultado de la prueba de bondad de ajuste hubiera sido de no rechazo de H_0 . Por lo tanto no se excluye del análisis este posible modelo, por el contrario se procede a contrastarlo con el modelo 1.

Para contrastar los dos modelos considerados se utiliza el test de cociente de verosimilitud,

$$\Lambda(x) = \frac{\sup\{L(\theta | x) : \theta \in \Theta_0\}}{\sup\{L(\theta | x) : \theta \in \Theta_1\}}$$

En particular se utiliza el estadístico $-2 \log(\Lambda)$, este se distribuye asintóticamente χ^2 y sus grados de libertad son la diferencia de dimensión entre Θ_0 y Θ_1 .

Bajo el primer modelo considerado la función de verosimilitud toma la siguiente forma:

$$L(\lambda|x_1, \dots, x_n) = L(\lambda|\mathbf{x}) = f(\mathbf{x}|\lambda) = \prod_{i=1}^n f(x_i|\lambda) = \prod_{i=1}^n \frac{e^{-\lambda} \lambda^{x_i}}{x_i!} I_{x_i \in \mathbb{N}}$$

La estimación máximo verosímil del parámetro es 1,06.

$$\hat{\lambda} = 1,06 \quad L(\hat{\lambda}|x) = \prod_{i=1}^n \frac{e^{-1,06} (1,06)^{x_i}}{x_i!}$$

El máximo de la función de log-verosimilitud es -408,41.

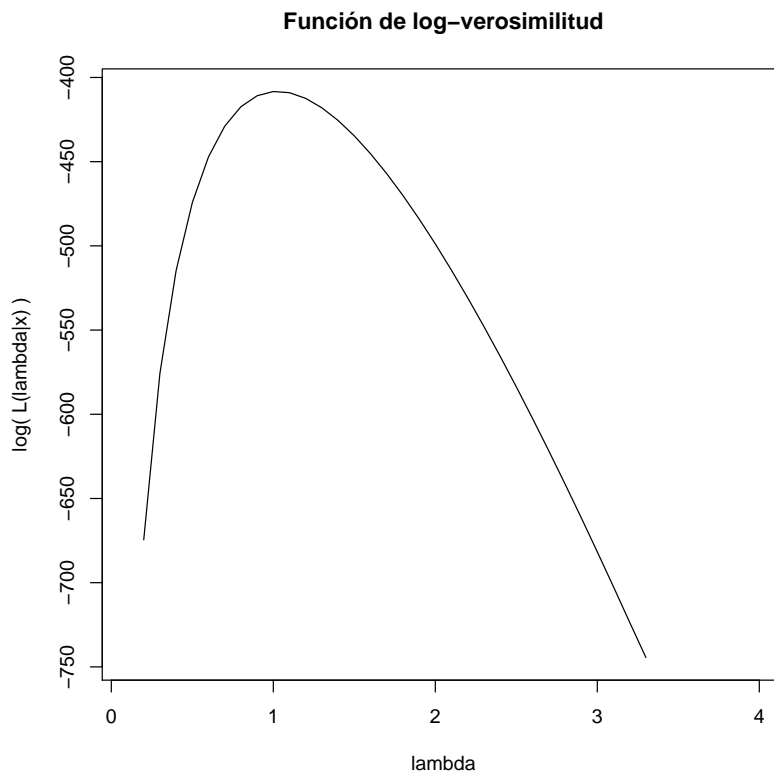


Figura 6: Función de log-verosimilitud bajo el modelo 1.

Bajo el segundo modelo considerado la función de verosimilitud toma la siguiente forma:

$$\begin{aligned}
L(\lambda_0, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_{\geq 3} | x_1, \dots, x_n) &= L(\lambda_0, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_{\geq 3} | \mathbf{x}) = \\
&= f(\mathbf{x} | \lambda_0) f(\mathbf{x} | \lambda_1) f(\mathbf{x} | \lambda_2) f(\mathbf{x} | \lambda_{\geq 3}) = \\
&= \left(\prod_{i=1}^{n_0} f(x_i | \lambda_0) \right) \left(\prod_{i=1}^{n_1} f(x_i | \lambda_1) \right) \left(\prod_{i=1}^{n_2} f(x_i | \lambda_2) \right) \left(\prod_{i=1}^{n_{\geq 3}} f(x_i | \lambda_{\geq 3}) \right) = \\
&= \left(\prod_{i=1}^{n_0} \frac{e^{-\lambda_0} \lambda_0^{x_i}}{x_i!} \right) \left(\prod_{i=1}^{n_1} \frac{e^{-\lambda_1} \lambda_1^{x_i}}{x_i!} \right) \left(\prod_{i=1}^{n_2} \frac{e^{-\lambda_2} \lambda_2^{x_i}}{x_i!} \right) \left(\prod_{i=1}^{n_{\geq 3}} \frac{e^{-\lambda_{\geq 3}} \lambda_{\geq 3}^{x_i}}{x_i!} \right)
\end{aligned}$$

Las estimaciones máximo verosímiles de los cuatro parámetros toman los siguientes valores:

$$\hat{\lambda}_0 = 0,91 \quad \hat{\lambda}_1 = 1,1 \quad \hat{\lambda}_2 = 1,15 \quad \hat{\lambda}_{\geq 3} = 1,3$$

El máximo de la log verosimilitud está dado por:

$$L \left(\left(\prod_{i=1}^{n_0} \frac{e^{-0,91} 0,91^{x_i}}{x_i!} \right) \left(\prod_{i=1}^{n_1} \frac{e^{-1,1} 1,1^{x_i}}{x_i!} \right) \left(\prod_{i=1}^{n_2} \frac{e^{-1,15} 1,15^{x_i}}{x_i!} \right) \left(\prod_{i=1}^{n_{\geq 3}} \frac{e^{-1,3} 1,3^{x_i}}{x_i!} \right) \right) = -405,73$$

La diferencia entre el espacio paramétrico de los modelos considerados es de tres, por lo tanto el estadístico se distribuye asintóticamente χ_3^2 , el valor del mismo es de:

$$2(\log(L(\theta_1 | \mathbf{x})) - \log(L(\theta_0 | \mathbf{x}))) = 2(-405,732 + 408,417) = 5,37$$

El p -valor de la prueba es 0,147, por lo tanto no se rechaza H_0 , asumiendo que la llegada de donantes siguen una distribución Poisson de parámetro 1,06.

10.1. Características de donantes.

Como fue mencionado en la sección 7 en el modelo de asignación renal se consideran ciertas características de los donantes como edad, grupo sanguíneo y dato de antígenos HLA. Del mismo modo que al estudiar el ingreso de pacientes a lista estas variables se consideran independientes.

Grupo sanguíneo.

Se ha estimado la “frecuencia de los distintos grupos sanguíneos en la población uruguaya” considerando todos los pacientes presentes en la base de datos del sector Laboratorio del INDT, a diciembre del 2008.

0	A	AB	B	Total
3220	2562	205	624	6611
0.487	0.388	0.031	0.094	1.000

Cuadro 17: Estimación de la frecuencia de grupos sanguíneos en la población uruguaya. Fuente INDT.

Cantidad de riñones.

A partir de los datos del sector Registro del INDT, se calculó la frecuencia relativa de que de un donante se puedan extraer para trasplante los dos riñones o solo uno.

Prob. 1 riñón	Prob. 2 riñones	Total
0.08	0.92	1.00

Cuadro 18: Frecuencia relativa de donantes dobles y simples observada en el período. Fuente INDT.

Evolución de la variable edad de los donantes a lo largo del tiempo.

Para tratar de capturar el impacto que los cambios demográficos del país producen sobre la edad de los donantes renales cadavéricos se construyó la función de distribución empírica para los años 2004, 2005, 2006, 2007, 2008.

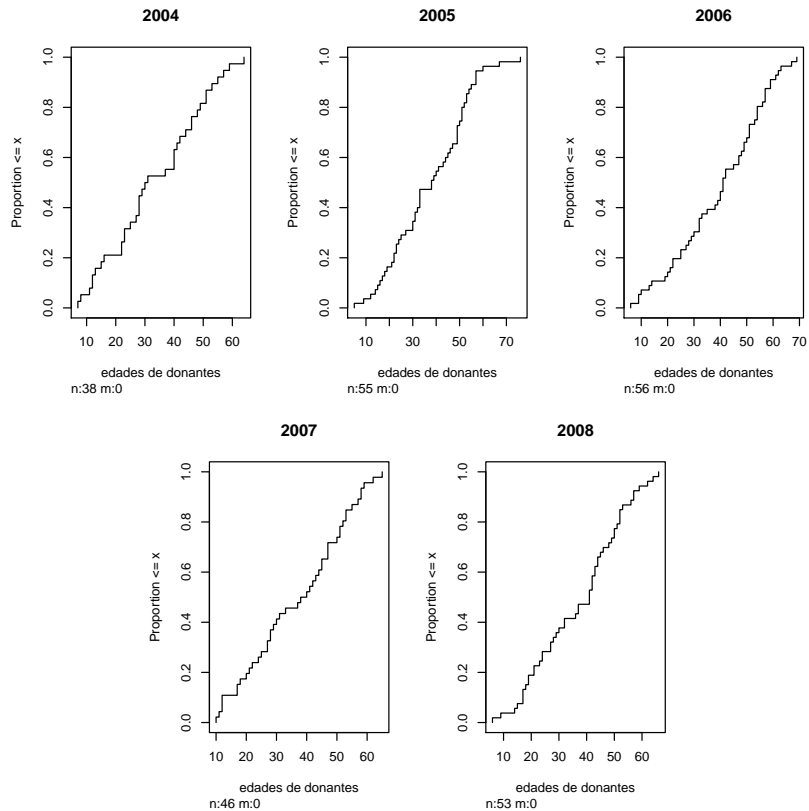


Figura 7: Funciones de distribución empíricas de edades de donantes según año de llegada.

Para visualizar mejor los posibles cambios en las funciones de distribución, se fijan seis edades (10, 20, 30, 40, 50, 60) y se calcula la probabilidad de que un donante que ingresa en cierto año tenga una edad menor igual a cada una de estas seis. En el siguiente gráfico están los valores de las funciones de distribución evaluadas en estos seis puntos.

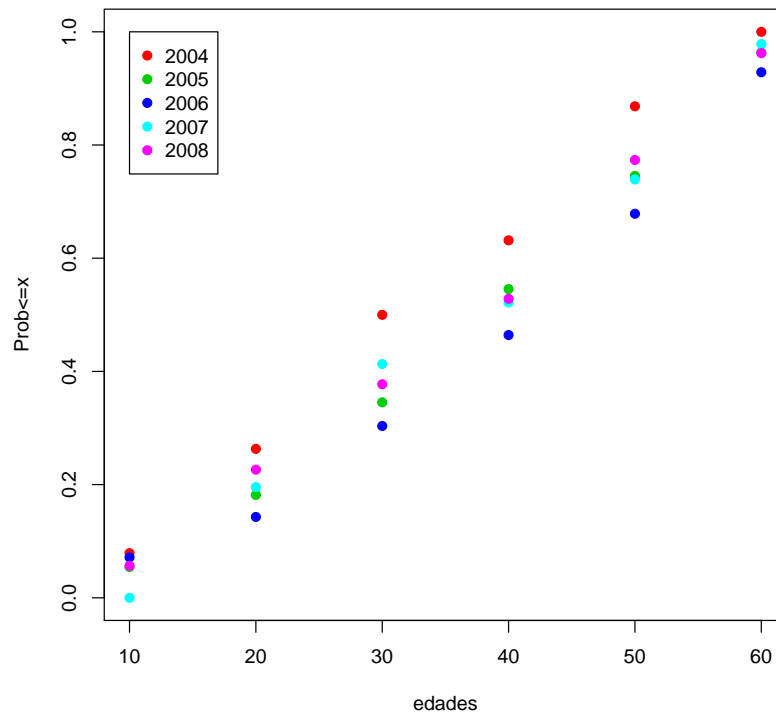


Figura 8: Funciones de distribución empíricas de edades de donantes evaluadas en los puntos (10, 20, 30, 40, 50, 60).

En cuanto a la evolución de la edad de los donantes a lo largo del tiempo no parece haber cambios de comportamiento, si bien las funciones de distribución empíricas de los años 2004 y 2006 parecen estar alejadas entre sí, no lo están del resto de las distribuciones empíricas, por lo que este parece ser un hecho aislado.

Para confirmar lo observado en las gráficas se aplicaron pruebas de Kolmogorov-Smirnov a todos los pares de funciones de distribución empíricas. Al realizar estas pruebas se obtuvieron los siguientes resultados:

Datos	p -valor	Datos	p -valor	Datos	p -valor	Datos	p -valor
04-05	0.257	05-06	0.741	06-07	0.439	07-08	0.965
04-06	0.015	05-07	0.984	06-08	0.323		
04-07	0.380	05-08	0.942				
04-08	0.174						

Cuadro 19: Resultados de comparar las funciones de distribución empíricas de edad de donantes construidas para los distintos años de llegada.

Como muestra la tabla anterior, para un nivel de significación del 5% se rechaza la hipótesis nula únicamente en la prueba en la que se contrastan los datos del año 2004 con los datos del 2006.

Por lo tanto, para simular la edad de los donantes, se utilizará la función de distribución empírica de dicha variable construida con todos los datos disponibles.

10.2. Simulación de llegada de donantes.

En resumen, la llegada de donantes se simula, cada semana, mediante una variable aleatoria Poisson con parámetro 1,06, estimado por máxima verosimilitud. En el caso que se produzca la llegada de un donante, se simulan las características del mismo consideradas por el modelo de asignación renal, edad, grupo sanguíneo y valores de HLA.

La edad se simula de la función de distribución empírica de dicha variable. El grupo sanguíneo y la cantidad de riñones donados por el donante se simulan a partir de sus respectivas frecuencias relativas calculadas previamente. Los datos de antígenos HLA son sorteados como fue explicado en la sección 5. Además a cada donante se le otorga el valor de una realización de una variable uniforme entre cero y uno, para la simulación de la prueba cruzada negativa como fue explicado en la sección 8.

11. Proceso de muertes en lista de espera.

Debido a que solo se tiene información desde noviembre del 2007 hasta diciembre del 2008, y en este período han fallecido 25 pacientes, se dispone solamente de una caracterización parcial de estos individuos. Por lo tanto, para simular los fallecimientos en lista de espera se utiliza una variable aleatoria cuyo valor esperado coincida con lo observado.

Para ello es necesario conocer el tamaño promedio de la lista de espera (N) que en el período observado es 409.8 pacientes, el período de tiempo considerado en semanas (t) que es 56 y el total de pacientes fallecidos (n) que es 25.

$$P(\text{fallecer}) = \frac{1}{N} \frac{n}{t}$$

Para simular los fallecimientos en lista de espera, todas las semanas se sortea para cada paciente en lista una variable aleatoria Bernoulli con probabilidad de éxito (p) igual a $1 - P(\text{fallecer})$, si esta toma valor uno el paciente permanece en lista, de lo contrario el paciente fallece.

Cabe destacar que este método de simulación constituye una primera aproximación al proceso de muerte en lista de espera. Con este método se realizan supuestos muy fuertes e irreales, por ejemplo, la probabilidad de muerte semanal es independiente de la edad de los pacientes y del tiempo que hace que cada paciente padece la enfermedad renal crónica. A modo de ejemplo, con este método tienen la misma probabilidad de fallecer un paciente de 65 años con 5 años en lista y un paciente de 23 años que recién ha ingresado a lista.

12. Estudio de PRA.

Como fue mencionado en la sección 6 la variable PRA representa una probabilidad a priori de rechazar cualquier trasplante. El valor del PRA puede variar en cada estudio realizado. En los distintos sistemas de donación y trasplante estas pruebas se realizan varias veces al año, en particular en el INDT se realiza tres veces al año, en Marzo, Julio y Noviembre.

Al momento de ingreso a lista este valor se simula a partir de la función de distribución empírica del valor de PRA correspondiente al primer estudio realizado a cada paciente. Sin embargo, como fue descrito en la sección 9.2, este valor no estará activo, es decir solo participará en la simulación de la prueba cruzada, y se utilizará como valor de base para estudiar la evolución del PRA del paciente, quedando activo luego de la siguiente fecha de estudio de PRA.

La simulación de la evolución del PRA debe realizarse en dos etapas, debido a que esta variable tiene gran concentración de probabilidad en el valor cero. Si se simulara sin considerar esta característica, algunos pacientes presentarían variaciones sensibles a lo largo del tiempo lo cual no reflejaría el fenómeno en estudio.

En la primera etapa se definen cinco estados: $\{[0, 10]; (10, 20]; (20, 50]; (50, 80]; (80, 100]\}$ y se simula la transición de un estado a otro mediante una cadena de Markov homogénea.

El estimador de máxima verosimilitud de las probabilidades de transición de un estado a otro es igual al cociente entre la cantidad de saltos observados desde un estado i hacia un estado j y la cantidad total de saltos observados desde el estado i , es decir, $\hat{P}_{i,j} = \frac{n_{ij}}{n_i}$.

Utilizando los datos de los pacientes que estuvieron en la lista de espera de trasplante renal en el período enero 2003 diciembre 2008, proporcionados por el sector Laboratorio del INDT, se estimó la siguiente matriz de transición de orden uno.

$$\hat{\Pi} = \begin{pmatrix} 0,97 & 0,01 & 0,01 & 0,01 & 0,00 \\ 0,22 & 0,69 & 0,07 & 0,02 & 0,00 \\ 0,14 & 0,05 & 0,76 & 0,05 & 0,00 \\ 0,12 & 0,01 & 0,07 & 0,77 & 0,03 \\ 0,03 & 0,00 & 0,01 & 0,03 & 0,93 \end{pmatrix}$$

En la segunda etapa, una vez definido el estado del paciente en la primera etapa, se simula el valor exacto del estudio de PRA a partir de la función de distribución empírica estimada para cada estado.

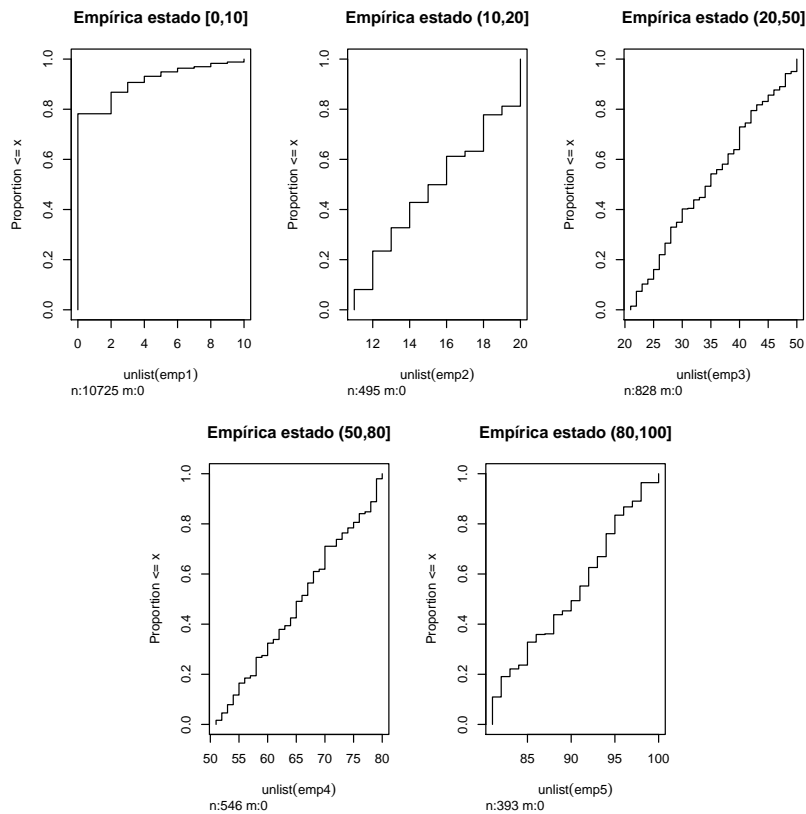


Figura 9: Funciones de distribución empíricas de PRA para los distintos estados.

El PRA participa en varias instancias en la asignación renal. Como fue mencionado en la sección 7 el algoritmo de asignación renal es un sistema mixto que combina asignaciones por diagrama de flujo y asignaciones por puntaje. El PRA participa tanto en las asignaciones por flujo, ya que los pacientes con PRA mayor a 80 % son priorizados, como en las asignaciones por puntaje, ya que los pacientes con valores de PRA entre 20 % y 80 % reciben puntuación especial. Finalmente el PRA participa al momento de adjudicarse el riñón, siendo esta variable uno de los insumos para simular la prueba cruzada negativa, mediante la cual se mide la potencial reactividad del receptor frente a células del donante.

13. Proyecciones de la lista de espera de trasplantes renales.

Combinando los procesos estocásticos antes mencionados, partiendo desde la lista de espera del primero de diciembre del 2008, se realizaron mil simulaciones de la evolución de la lista de espera cinco años hacia adelante. Es decir, se simularon mil posibles trayectorias de la lista de espera. A partir de éstas, se realizaron estimaciones puntuales y se construyeron dos tipos de intervalos de confianza: uno para cada semana independiente del tamaño de la lista en la semana anterior, y otro considerando toda la trayectoria de la lista de espera.

Para construir el intervalo de confianza que refiere a cada semana se consideró en cada semana el 95 % central de la distribución empírica obtenida a partir de las simulaciones.

Para construir el intervalo de confianza de toda la trayectoria se definió una medida de resumen de cada trayectoria como es el tamaño medio. En base a este indicador, se ordenaron las trayectorias, se seleccionó el 95 % central y se construyeron las envolventes de las trayectorias seleccionadas. Las envolventes consisten en el máximo y el mínimo de estas trayectorias para cada semana. De esta forma, en el caso de la envolvente superior, se obtuvo la curva de menor altura que tenga por debajo al 97,5 % de las trayectorias. En el caso de la envolvente inferior, se obtuvo la curva menos baja que tenga por encima al 97,5 % de las trayectorias. Así se construyó el intervalo de confianza al 95 % de las trayectorias completas.

Actualmente se dispone de la trayectoria real de la lista de espera de trasplante renal, por lo cual se pueden comparar las predicciones con los datos reales.

Se debe tomar en cuenta que las estimaciones sobre la evolución del tamaño de la lista, como las de los distintos grupos que la componen, suponen que todos los procesos se comportan igual a lo largo del tiempo (sus parámetros no varían). Como por ejemplo, que la tasa de llegada de donantes y de pacientes permanezcan constantes en el período de análisis.

Evolución del tamaño de la lista de espera.

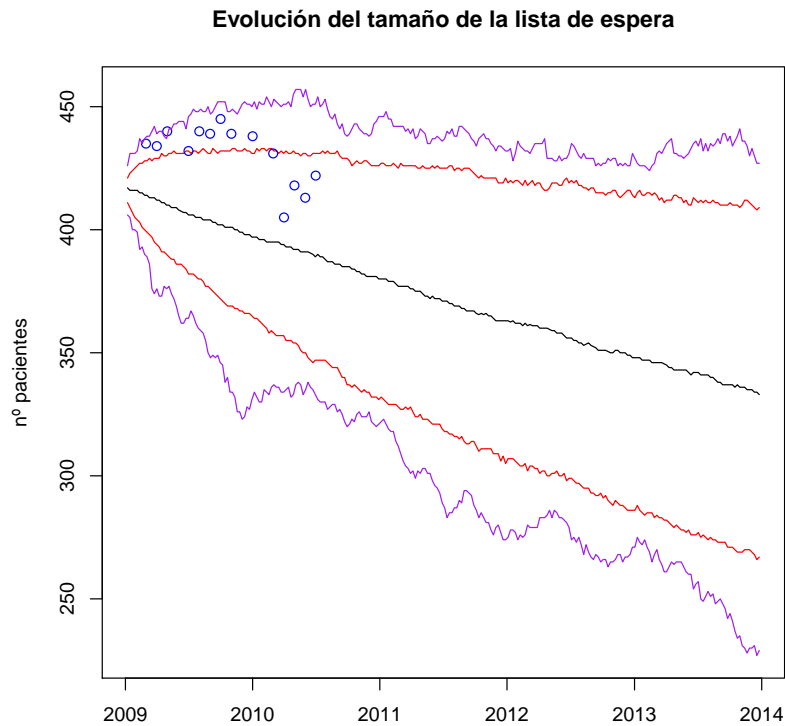


Figura 10: Proyección de la evolución del tamaño de la lista de espera a cinco años.

Este gráfico muestra en trazo negro continuo la mediana de la evolución del tamaño de la lista de espera, en trazo rojo el intervalo de confianza semanal al 95 % y en trazo violeta el intervalo de confianza de la trayectoria al 95 %. Los datos reales están representados por círculos azules.

Los datos reales están por fuera del intervalo de confianza semanal hasta marzo del 2010, sin embargo la trayectoria real de la lista de espera está incluida completamente en el intervalo de confianza para la misma.

Se observa que la lista de espera presenta una tendencia decreciente, según las predicciones para el 2014 la lista tendrá aproximadamente 350 pacientes.

Evolución de la composición de la lista de espera por grupo sanguíneo.

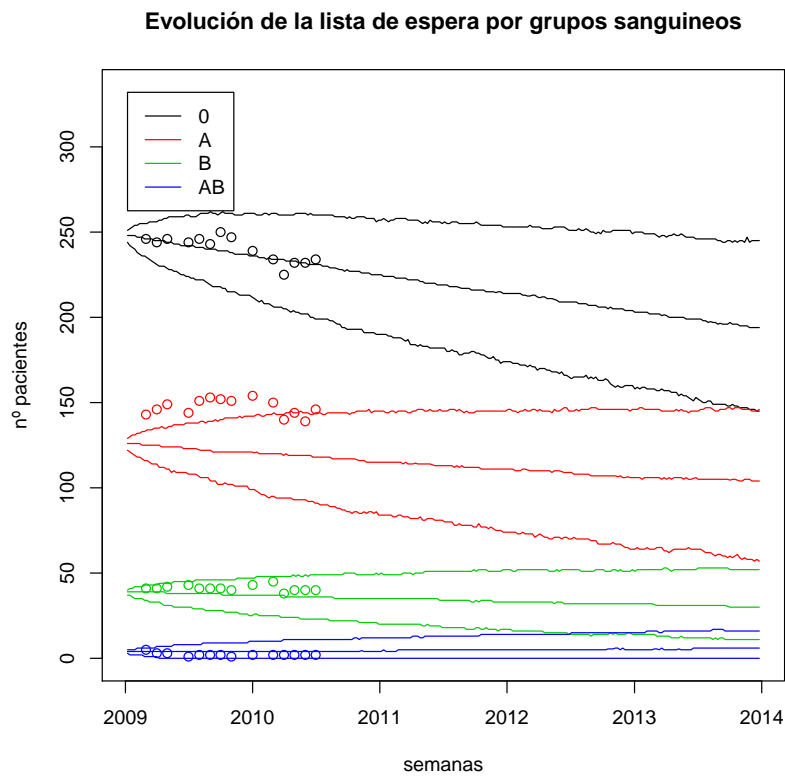


Figura 11: Proyección de la evolución de la composición por grupo sanguíneo de la lista de espera a cinco años, intervalo de confianza semanal al 95 %.

Este gráfico muestra en trazo continuo la mediana de la evolución del tamaño de la lista de espera por grupo sanguíneo y el intervalo de confianza para cada semana. Los datos reales están representados por círculos.

Los tamaños de la lista por grupo sanguíneos son en su mayoría predichos adecuadamente por el modelo con excepción de los pacientes del grupo “A”. Estos no se encuentran incluidos en su totalidad en ninguno de los dos intervalos de confianza propuestos. En general se predice un descenso en la cantidad de pacientes para todos los grupos sanguíneos, esto es de esperar dada la proyección del tamaño de la lista. Este decrecimiento se visualiza con mayor claridad en los grupos “0” y “A” debido a que son los más grandes. Para el único grupo para el cual se observa cierta estabilidad en las proyecciones

es para el grupo “AB”, esto puede deberse a la poca cantidad de pacientes con esta característica.

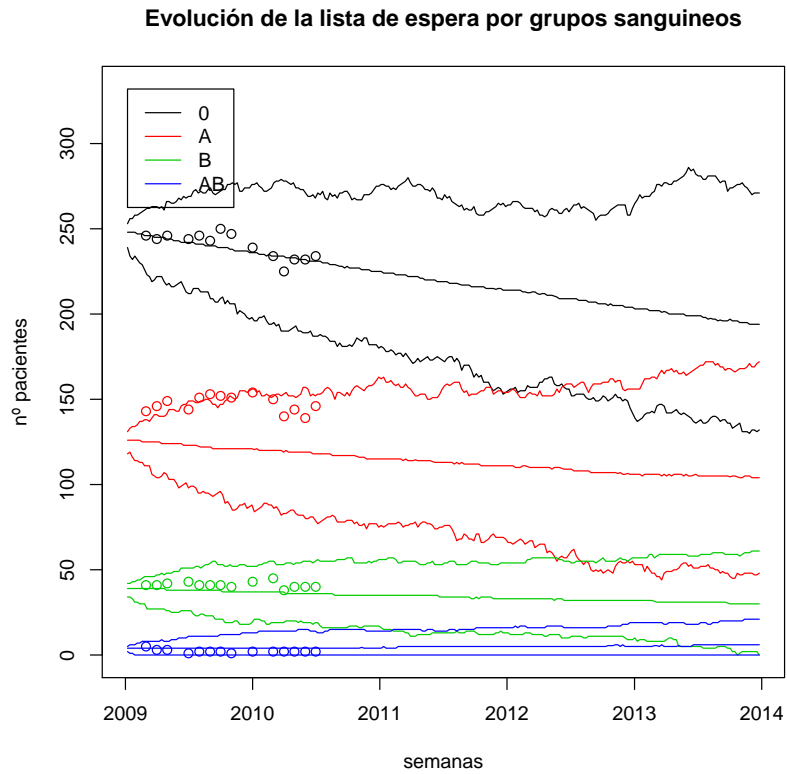


Figura 12: Proyección de la evolución de la composición por grupo sanguíneo de la lista de espera a cinco años, intervalo de confianza al 95% para la trayectoria completa.

Este gráfico muestra en trazo continuo la mediana de la evolución del tamaño de la lista de espera por grupo sanguíneo y el intervalo de confianza de la trayectoria completa. Los datos reales están representados por círculos.

Evolución de la composición por grupo etario de la lista de espera.

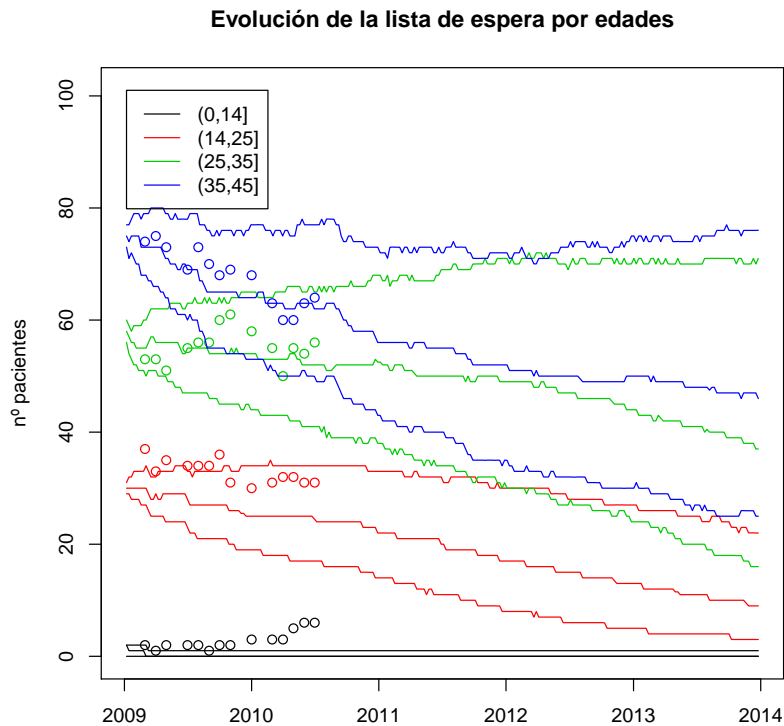


Figura 13: Proyección de la evolución de la composición por grupo etario de la lista de espera a cinco años, intervalo de confianza semanal al 95 %.

Este gráfico muestra en trazo continuo la mediana de la evolución del tamaño de la lista de espera por grupo sanguíneo y el intervalo de confianza para cada semana. Los datos reales están representados por círculos.

Como muestra el gráfico anterior, de estas cuatro franjas etarias se predicen adecuadamente dos de ellas, la de 26 a 35 años y la de 36 a 45 años. En ambos casos se predice un decrecimiento de la cantidad de pacientes en lista de dichas franjas etarias en lista. La franja de 0 a 14 años (receptores pediátricos) no se predice adecuadamente, de todas formas es de destacar que la misma posee muy pocos pacientes. La franja de 15 a 25 años no queda completamente incluida ni en el intervalo de confianza por semana ni en el intervalo de confianza por trayectoria, pero de todas formas la tendencia

decreciente de los datos reales es semejante a la tendencia predicha.

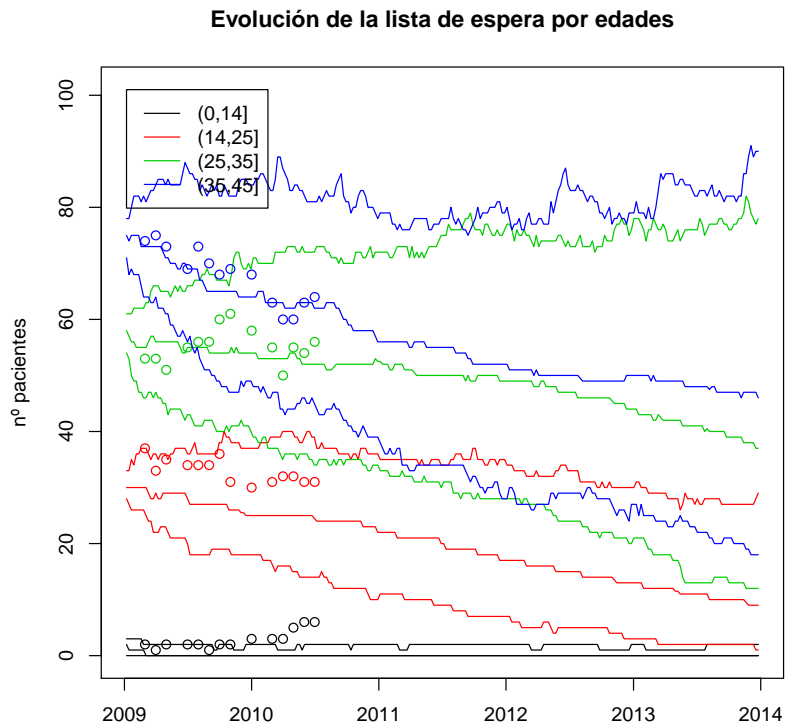


Figura 14: Proyección de la evolución de la composición por grupo etario de la lista de espera a cinco años, intervalo de confianza al 95 % para la trayectoria completa.

Este gráfico muestra en trazo continuo la mediana de la evolución del tamaño de la lista de espera por grupo sanguíneo y el intervalo de confianza de la trayectoria completa. Los datos reales están representados por círculos.

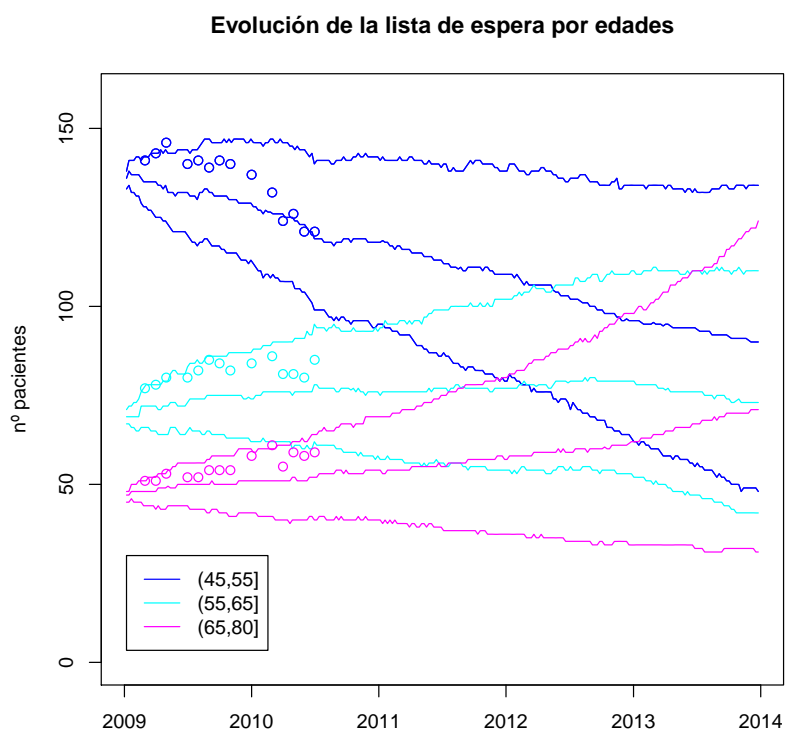


Figura 15: Proyección de la evolución de la composición por grupo etario de la lista de espera a cinco años, intervalo de confianza semanal al 95 %.

Este gráfico muestra en trazo continuo la mediana de la evolución del tamaño de la lista de espera por grupo sanguíneo y el intervalo de confianza para cada semana. Los datos reales están representados por círculos.

Los tamaños de los grupos etarios formados por los pacientes de mayor edad son predichos correctamente por el modelo, los valores observados de estos se encuentran incluidos completamente en el intervalo de confianza por trayectoria. También es de destacar que los datos reales siguen las tendencias marcadas por las medianas de las distintas franjas etarias.

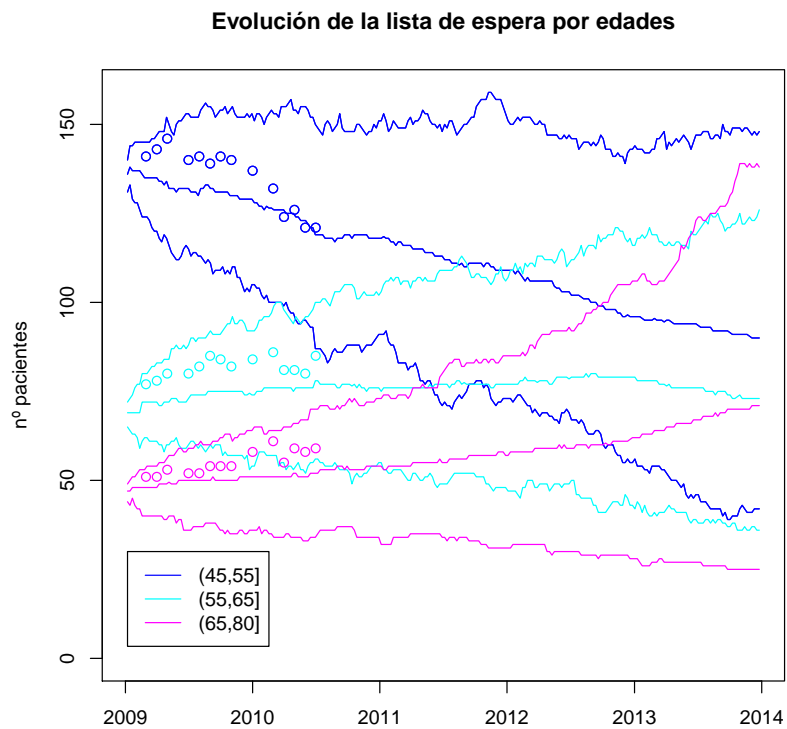


Figura 16: Proyección de la evolución de la composición por grupo etario de la lista de espera a cinco años, intervalo de confianza al 95 % para la trayectoria completa.

Este gráfico muestra en trazo continuo la mediana de la evolución del tamaño de la lista de espera por grupo sanguíneo y el intervalo de confianza de la trayectoria completa. Los datos reales están representados por círculos.

Los resultados de las predicciones muestran que en general la cantidad de pacientes en lista discriminados por grupos etarios tiende a decrecer, salvo por los pacientes más añosos. Los que componen el grupo etario de más de 65 años aumentan en cantidad, mientras que la cantidad de pacientes que forman el grupo etario entre 56 y 65 años no crecen ni decrecen.

Evolución de la cantidad de pacientes hiperinmunizados en la lista de espera.

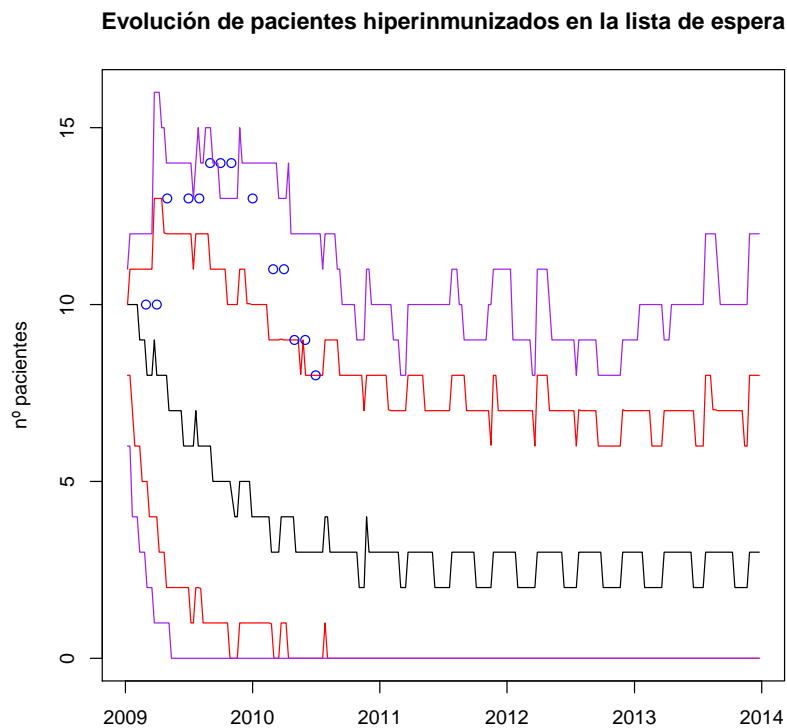


Figura 17: Proyección de la evolución de la cantidad de pacientes hiperinmunizados de la lista de espera a cinco años.

Este gráfico muestra en trazo negro continuo la mediana de la evolución de la cantidad de pacientes hiperinmunizados en la lista de espera, en trazo rojo el intervalo de confianza semanal al 95 % y en trazo violeta el intervalo de confianza de la trayectoria al 95 %. Los datos reales están representados por círculos azules.

A pesar de la poca cantidad de pacientes hiperinmunizados en la lista de espera, la evolución de los mismos es captada de forma aceptable por el modelo. Todos los datos reales están contenidos dentro del intervalo de confianza para la trayectoria completa.

14. Grupos.

Antes de ingresar a lista de espera, un paciente desconoce sus datos de HLA o PRA. Uno de los objetivos de este estudio es brindar una primera aproximación al tiempo que deberá esperar en lista un paciente hasta obtener un trasplante. Para ello se consideraron grupos de pacientes determinados por características conocidas por los mismos al momento de ingreso a lista. Para cada uno de estos grupos se estimó el primer, segundo y tercer cuartil de la distribución del tiempo de espera total y del tiempo de espera desde el comienzo de las simulaciones. Las características que se tuvieron en cuenta son: grupo sanguíneo, edad al momento de ingreso a lista y el tiempo esperado en lista hasta el primero de diciembre del 2008.

Como insumo para este estudio se utilizaron los resultados de las mil simulaciones, de la evolución a lo largo de cinco años de la lista de espera, de los pacientes que forman la lista de partida (lista del primero de diciembre del 2008). Para cada uno de los pacientes en este estudio se dispone de mil posibles resultados de su evolución en la lista de espera. En cada una de las mil simulaciones se tiene información sobre los pacientes trasplantados, los pacientes fallecidos y los pacientes que permanecen en lista transcurridos los cinco años.

Se excluyeron de este estudio los pacientes que solicitan un retrasplante, los pacientes hiperinmunizados y los pacientes que al primero de diciembre del año 2008 llevaban en lista más de diez años. A continuación se presentan los resultados obtenidos por grupo sanguíneo.

14.1. Grupo sanguíneo 0.

Se consideraron los resultados de las mil simulaciones de pacientes con grupo sanguíneo cero en la lista inicial. Los grupos etarios fueron construidos utilizando la edad al momento de ingreso a lista de cada paciente. La frecuencia absoluta observada para cada franja etaria esta dada por la siguiente tabla.

	(0,10]	(14,25]	(25,35]	(35,45]	(45,55]	(55,65]	(65,80]	total
N. pacientes	1	23	30	46	67	25	8	200

Cuadro 20: Frecuencia absoluta observada de pacientes de grupo sanguíneo cero, según franja etaria.

Pasados los cinco años se observó en las mil repeticiones del experimento que un 57 % de los pacientes fue trasplantado, un 25 % de los pacientes permanece en lista de espera y un 18 % de los pacientes falleció. La siguiente tabla muestra la frecuencia relativa de estos tres eventos en los distintos grupos etarios.

	(0,10]	(14,25]	(25,35]	(35,45]	(45,55]	(55,65]	(65,80]	promedio ponderado
tx	0.99	0.55	0.61	0.65	0.57	0.45	0.31	0.57
en lista	0.00	0.26	0.22	0.18	0.25	0.36	0.48	0.25
fallecidos	0.01	0.19	0.17	0.17	0.18	0.19	0.21	0.18

Cuadro 21: Distribución del estado de los pacientes de grupo sanguíneo cero al cabo de cinco años por grupo etario.

En la tabla anterior se observa que los pacientes pediátricos son trasplantados casi en su totalidad en el período simulado de cinco años. Para el grupo de pacientes mayores de 65 años la frecuencia de trasplantados observada en las simulaciones es significativamente menor a la del resto de los grupos etarios. A su vez para este grupo se observa que la frecuencia relativa de pacientes que permanece en lista es significativamente mayor a la del resto de los grupos.

Para los pacientes trasplantados se construyó el siguiente diagrama de cajas en el cual se muestra la distribución estimada del tiempo de espera para cada grupo etario.

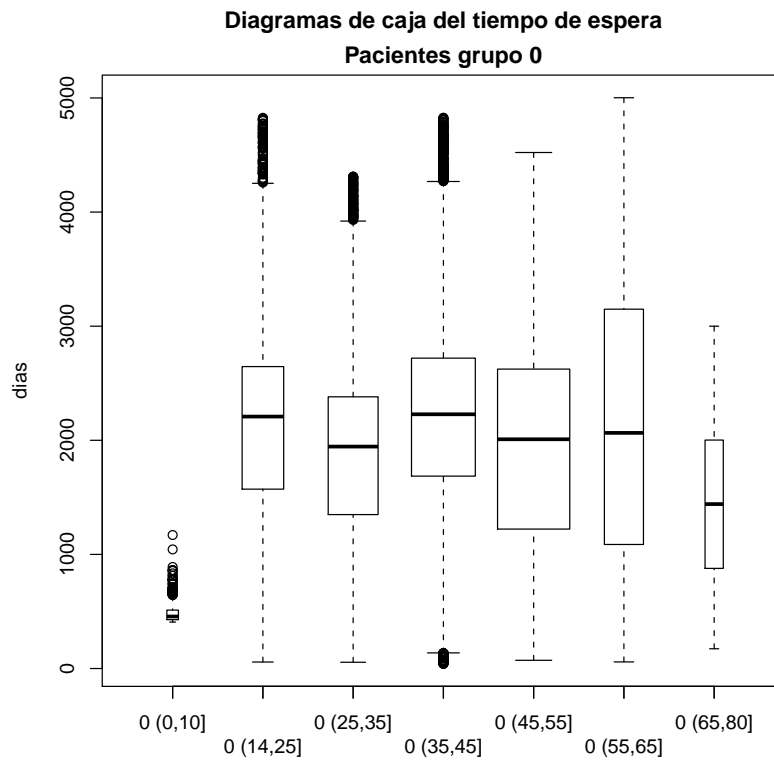


Figura 18: Diagrama de cajas del tiempo de espera para pacientes de grupo sanguíneo cero trasplantados en el período simulado.

El ancho de las cajas en el diagrama anterior está relacionado con la cantidad de pacientes que conforman cada grupo. La tabla a continuación muestra los valores para los cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista.

	(0,10]	(14,25]	(25,35]	(35,45]	(45,55]	(55,65]	(65,80]
25 %	428	1572	1349	1686	1222	1087	878
50 %	456	2208	1945	2228	2009	2065	1441
75 %	512	2646	2381	2720	2624	3149	2002

Cuadro 22: Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo cero, según grupo etario.

Como se observa tanto en el diagrama de cajas como en la tabla anterior, el tiempo de espera es menor para los pacientes pediátricos en relación al resto de los pacientes. Esto es razonable dado que en la política de asignación (ver sección 7) se otorgan puntos a los receptores pediátricos, además si se produce el arribo de un donante pediátrico los pacientes pediátricos son asignados por diagrama de flujo. Si bien llama la atención que el tiempo de espera de los pacientes más añosos sea menor al de la mayoría de los grupos etarios, excluyendo los pediátricos, cabe recordar que es el grupo con mayor proporción de pacientes que permanecen en lista pasados cinco años.

Si se considera el tiempo de espera desde el comienzo de las simulaciones (primero de diciembre del 2008), se observa al igual que en el análisis anterior, que para los pacientes trasplantados más añosos el tiempo de espera es mayor al del resto y que para los pacientes pediátricos es mucho menor. A continuación se presenta una tabla con estos resultados.

	(0,10]	(14,25]	(25,35]	(35,45]	(45,55]	(55,65]	(65,80]
25 %	21	399	385	392	371	308	406
50 %	49	840	798	791	777	665	882
75 %	105	1316	1253	1239	1274	1162	1400

Cuadro 23: Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista desde el comienzo de las simulaciones de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo cero, según grupo etario.

Otro resultado obtenido indico que el tiempo de espera desde el comienzo de las simulaciones de los pacientes que puntúan por tiempo en lista es menor que el tiempo de espera de los pacientes que no puntúan por tiempo en lista. Para la siguiente tabla se unió al grupo sanguíneo y al grupo etario una variable que tiene franjas de tiempo en lista en años, de cero a dos años $([0,2])$, de 3 a cuatro años $((2,4])$, etc.

grupo	N. pac.	25 %	50 %	75 %	grupo	N. pac.	25 %	50 %	75 %
$(0,10] [0,2]$	1	21	49	105	$(35,45] (7,8]$	3	161	374	707
$(14,25] [0,2]$	14	455	998	1428	$(45,55] [0,2]$	43	371	847	1393
$(14,25] (2,4]$	3	525	903	1302	$(45,55] (2,4]$	12	546	896	1274
$(14,25] (4,5]$	3	420	791	1222	$(45,55] (4,5]$	4	364	679	1071
$(14,25] (5,6]$	2	196	448	770	$(45,55] (5,6]$	5	252	539	924
$(14,25] (7,8]$	1	441	833	1218	$(45,55] (6,7]$	3	238	476	791
$(25,35] [0,2]$	21	434	945	1393	$(55,65] [0,2]$	15	287	665	1211
$(25,35] (2,4]$	5	336	637	980	$(55,65] (2,4]$	2	623	970	1274
$(25,35] (4,5]$	1	504	854	1290	$(55,65] (4,5]$	2	280	567	959
$(25,35] (5,6]$	3	322	637	1015	$(55,65] (5,6]$	2	525	973	1358
$(35,45] [0,2]$	23	434	938	1379	$(55,65] (6,7]$	2	294	595	1036
$(35,45] (2,4]$	12	581	903	1253	$(55,65] (7,8]$	2	245	532	929
$(35,45] (4,5]$	7	322	616	1022	$(65,80] [0,2]$	7	364	847	1414
$(35,45] (5,6]$	1	287	595	959	$(65,80] (2,4]$	1	658	1029	1337

Cuadro 24: Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista desde el comienzo de las simulaciones de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo cero, según grupo etario y tiempo esperado previo al comienzo de las simulaciones.

14.2. Grupo sanguíneo A.

Se consideraron los resultados de las mil simulaciones de pacientes con grupo sanguíneo A en la lista inicial. Los grupos etarios fueron construidos utilizando la edad al momento de ingreso a lista de cada paciente. La frecuencia absoluta observada para cada franja etaria esta dada por la siguiente tabla.

	(14,25]	(25,35]	(35,45]	(45,55]	(55,65]	(65,80]	total
N. pacientes	8	14	21	25	19	12	99

Cuadro 25: Frecuencia absoluta observada de pacientes de grupo sanguíneo A, según franja etaria.

Pasados los cinco años se observó en las mil repeticiones del experimento, que un 66 % de los pacientes fue trasplantado, un 18 % de los pacientes permanece en lista de espera y un 16 % de los pacientes falleció. La siguiente tabla muestra la frecuencia relativa de estos tres eventos en los distintos grupos etarios.

	(14,25]	(25,35]	(35,45]	(45,55]	(55,65]	(65,80]	promedio ponderado
tx	0.68	0.81	0.68	0.72	0.61	0.35	0.66
en lista	0.16	0.07	0.15	0.14	0.22	0.43	0.18
fallecidos	0.15	0.12	0.16	0.15	0.16	0.22	0.16

Cuadro 26: Distribución del estado de los pacientes de grupo sanguíneo A al cabo de cinco años por grupo etario.

En la tabla anterior se observa que la frecuencia de trasplantes en los pacientes mayores de 65 años es significativamente menor a la del resto de los grupos etarios. A su vez para este grupo se observa que las frecuencias relativas de pacientes que fallecen y que permanecen en lista es sensiblemente mayor a la del resto de los grupos etarios. Para los pacientes menores de 65 años solo se observan diferencias para el grupo de 25 a 34, en este grupo la frecuencia de trasplantes es mayor a la del resto de los grupos etarios, por contrapartida disminuye la frecuencia relativa de pacientes que permanecen en lista y de pacientes fallecidos.

Para los pacientes trasplantados se construyó el siguiente diagrama de cajas en el cual se muestra la distribución estimada del tiempo de espera para cada grupo etario.

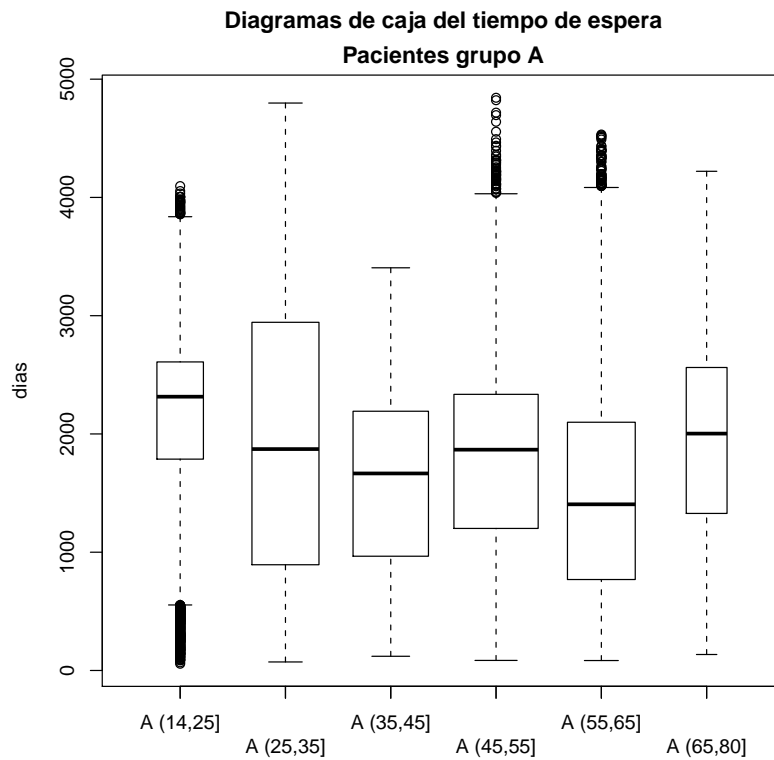


Figura 19: Diagrama de cajas del tiempo de espera para pacientes de grupo sanguíneo A trasplantados en el período simulado.

El ancho de las cajas en el diagrama anterior está relacionado con la cantidad de pacientes que conforman cada grupo.

La tabla a continuación muestra los valores de los cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista para los pacientes trasplantados según la franja etaria. En la misma llama la atención los valores de los cuartiles de la franja etaria de 15 a 25 años, ya que tanto el primer como el segundo cuartil tienen valores significativamente mayores a los correspondientes valores del resto de lo grupos etarios. Esto se debe a que el 25 % de los pacientes de dicho grupo etario llevaban esperando en lista al primero de diciembre del 2008 más de 5 años.

	(14,25]	(25,35]	(35,45]	(45,55]	(55,65]	(65,80]
25 %	1787	894	966	1201	769	1328
50 %	2315	1872	1666	1867	1405	2003
75 %	2608	2944	2192	2335	2099	2562

Cuadro 27: Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo A, según grupo etario.

Si se considera el tiempo de espera desde el comienzo de las simulaciones (primero de diciembre del 2008), se observa al igual que en el análisis anterior, que para los pacientes trasplantados más añosos el tiempo de espera es mayor al del resto. A continuación se presenta una tabla con estos resultados.

	(14,25]	(25,35]	(35,45]	(45,55]	(55,65]	(65,80]
25 %	343	231	350	343	329	476
50 %	749	511	763	686	686	938
75 %	1218	917	1239	1141	1148	1393

Cuadro 28: Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista desde el comienzo de las simulaciones de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo A, según grupo etario.

Nuevamente, al considerar el tiempo de espera desde el comienzo de las simulaciones, se observa que este es menor para pacientes que puntúan por tiempo en lista. Para la siguiente tabla se unió al grupo sanguíneo y al grupo etario una variable que tiene franjas de tiempo en lista en años, de cero a dos años $([0,2])$, de 3 a cuatro años $((2,4])$, etc.

grupo	N. pac.	25 %	50 %	75 %	grupo	N. pac.	25 %	50 %	75 %
(14,25] [0,2]	4	567	1043	1407	(45,55] [0,2]	16	378	777	1274
(14,25] (2,4]	2	623	924	1246	(45,55] (2,4]	6	469	763	1120
(14,25] (5,6]	2	140	329	644	(45,55] (4,5]	2	196	399	665
(25,35] [0,2]	8	259	553	1022	(45,55] (7,8]	1	154	294	532
(25,35] (2,4]	1	490	826	1113	(55,65] [0,2]	16	336	721	1218
(25,35] (4,5]	2	371	637	980	(55,65] (2,4]	1	420	637	894
(25,35] (5,6]	1	336	616	910	(55,65] (5,6]	1	273	609	952
(25,35] (7,8]	2	98	224	385	(55,65] (6,7]	1	238	539	900
(35,45] [0,2]	15	364	791	1309	(65,80] [0,2]	9	455	959	1421
(35,45] (2,4]	5	546	868	1204	(65,80] (2,4]	2	616	1001	1407
(35,45] (5,6]	1	133	231	364	(65,80] (5,6]	1	406	721	1183

Cuadro 29: Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista desde el comienzo de las simulaciones de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo A, según grupo etario y tiempo esperado previo al comienzo de las simulaciones.

14.3. Grupo sanguíneo B.

Se consideraron los resultados de las mil simulaciones de pacientes con grupo sanguíneo B en la lista inicial. Los grupos etarios fueron construidos utilizando la edad al momento de ingreso a lista de cada paciente. La frecuencia absoluta observada para cada franja etaria esta dada por la siguiente tabla.

	(14,25]	(25,35]	(35,45]	(45,55]	(55,65]	(65,80]	total
N. pacientes	2	5	7	8	9	3	34

Cuadro 30: Frecuencia absoluta observada de pacientes de grupo sanguíneo B, según franja etaria.

Pasados los cinco años se observó en las mil repeticiones del experimento que un 60 % de los pacientes fue trasplantado, un 23 % de los pacientes permanece en lista de espera y un 17 % de los pacientes falleció. La siguiente tabla muestra la frecuencia relativa de estos tres eventos en los distintos grupos etarios.

	(14,25]	(25,35]	(35,45]	(45,55]	(55,65]	(65,80]	promedio ponderado
tx	0.77	0.78	0.67	0.68	0.44	0.28	0.60
en lista	0.11	0.09	0.17	0.15	0.36	0.49	0.23
fallecidos	0.12	0.13	0.16	0.17	0.20	0.23	0.17

Cuadro 31: Distribución del estado de los pacientes de grupo sanguíneo B al cabo de cinco años por grupo etario.

En la tabla anterior se observa que la frecuencia de trasplantes en los pacientes más añosos es significativamente menor a la del resto de los grupos etarios. La frecuencia de trasplantes promedio, para este grupo sanguíneo, observada en las simulaciones es de 60 %, sin embargo para la franja etaria de 56 a 65 años es de 44 % y para los pacientes mayores de 65 % años es de 28 %. Estos dos grupos etarios tienen mayor frecuencia de pacientes que pasados los cinco años de simulación permanecen en lista, así como mayor frecuencia de pacientes fallecidos en lista. También se observa que la frecuencia de trasplantes es mayor en los pacientes más jóvenes, disminuyendo para estas franjas etarias las frecuencias observadas de fallecidos en lista y de pacientes que permanecen en lista pasados los cinco años.

Para los pacientes trasplantados se construyó el siguiente diagrama de cajas en el cual se muestra la distribución estimada del tiempo de espera para cada grupo etario.

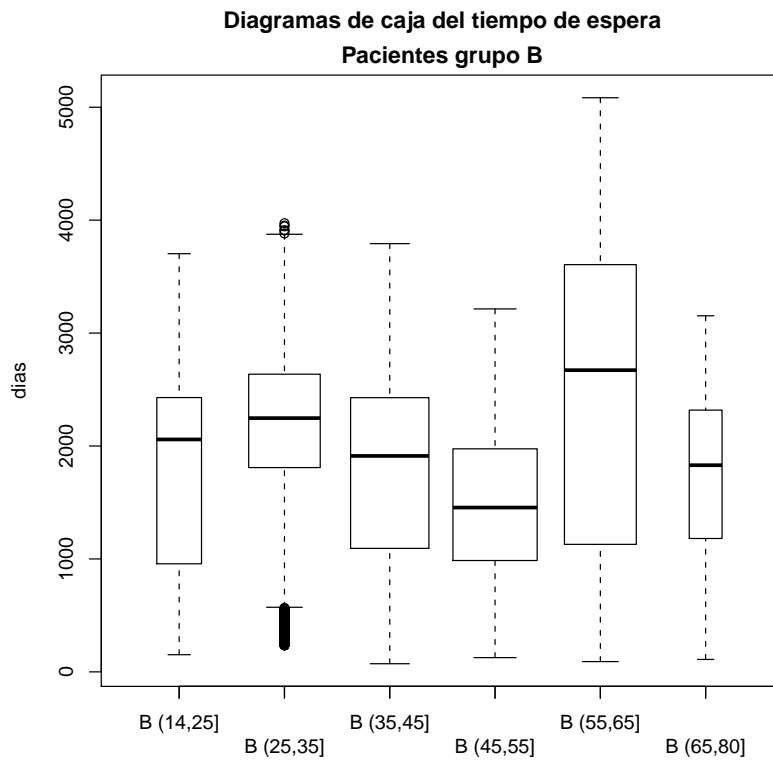


Figura 20: Diagrama de cajas del tiempo de espera para pacientes de grupo sanguíneo B trasplantados en el período simulado.

El ancho de las cajas en el diagrama anterior está relacionado con la cantidad de pacientes que conforman cada grupo. La tabla a continuación muestra los valores para los cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista.

	(14,25]	(25,35]	(35,45]	(45,55]	(55,65]	(65,80]
25 %	957	1809	1094	986	1129	1181
50 %	2058	2247	1912	1455	2672	1830
75 %	2427	2636	2428	1975	3606	2317

Cuadro 32: Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo B, según grupo etario.

Como se observa tanto en el diagrama de cajas como en la tabla a anterior, el tiempo de espera es menor para los pacientes de las franjas etarias de 46 a 55 años y de 66 a 80 años. Esto se debe a que (ver cuadro 34) la mayor parte de los pacientes que componen dichos grupos hace menos de dos años que están en lista de espera.

Si se considera el tiempo de espera desde el comienzo de las simulaciones (primero de diciembre del 2008), se observa que para los pacientes trasplantados más añosos el tiempo de espera es mayor al del resto. A continuación se presenta una tabla con estos resultados.

	(14,25]	(25,35]	(35,45]	(45,55]	(55,65]	(65,80]
25 %	252	350	357	364	357	588
50 %	483	686	665	770	763	1026
75 %	901	1064	1106	1239	1225	1377

Cuadro 33: Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista desde el comienzo de las simulaciones de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo B, según grupo etario.

Nuevamente se repite el resultado observado para los pacientes de grupo sanguíneo cero y A, esto es, que en general el tiempo de espera desde el comienzo de las simulaciones de los pacientes que puntúan por tiempo en lista es menor respecto al tiempo de espera de los pacientes que no puntúan por tiempo en lista. Para la siguiente tabla se unió al grupo sanguíneo y al grupo etario una variable que tiene franjas de tiempo en lista en años, de cero a dos años $([0,2])$, de 3 a cuatro años $((2,4])$, etc.

grupo	N. pac.	25 %	50 %	75 %	grupo	N. pac.	25 %	50 %	75 %
(14,25] [0,2]	1	280	595	1111	(45,55] (2,4]	1	595	959	1302
(14,25] (4,5]	1	243	434	758	(55,65] [0,2]	4	329	707	1197
(25,35] [0,2]	1	322	742	1225	(55,65] (2,4]	1	670	1001	1388
(25,35] (2,4]	3	413	749	1106	(55,65] (5,6]	1	511	896	1314
(25,35] (4,5]	1	217	469	805	(55,65] (6,7]	1	336	732	1202
(35,45] [0,2]	4	329	735	1274	(55,65] (7,8]	2	322	693	1155
(35,45] (2,4]	1	385	609	945	(65,80] [0,2]	2	548	1015	1370
(35,45] (4,5]	2	371	623	994	(65,80] (2,4]	1	644	1036	1379
(45,55] [0,2]	7	322	728	1225					

Cuadro 34: Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista desde el comienzo de las simulaciones de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo B, según grupo etario y tiempo esperado previo al comienzo de las simulaciones.

14.4. Grupo sanguíneo AB.

Se consideraron los resultados de las mil simulaciones de pacientes con grupo sanguíneo AB en la lista inicial. Los grupos etarios fueron construidos utilizando la edad al momento de ingreso a lista de cada paciente. La frecuencia absoluta observada para cada franja etaria esta dada por la siguiente tabla.

	(14,25]	(25,35]	(55,65]	total
N. pacientes	1	1	2	4

Cuadro 35: Frecuencia absoluta observada de pacientes de grupo sanguíneo AB, según franja etaria.

Pasados los cinco años se observó en las mil repeticiones del experimento que un 83 % de los pacientes fue trasplantado, un 8 % de los pacientes permanece en lista de espera y un 9 % de los pacientes falleció. La siguiente tabla muestra la frecuencia relativa de estos tres eventos en los distintos grupos etarios.

	(14,25]	(25,35]	(55,65]	promedio ponderado
tx	0.81	0.84	0.84	0.83
en lista	0.10	0.07	0.07	0.08
fallecidos	0.10	0.09	0.09	0.09

Cuadro 36: Distribución del estado de los pacientes de grupo sanguíneo AB al cabo de cinco años por grupo etario.

En la tabla anterior se observa que tanto la frecuencia de trasplantes, como de pacientes que permanecen en lista pasados cinco años, como de pacientes fallecidos es constante para las tres franjas etarias consideradas. La alta frecuencia de trasplantes hace suponer que la sub lista de espera formada por pacientes de grupo sanguíneo AB debe tener mayor rotación que las correspondientes sublistas formadas por los otros grupos sanguíneos.

Para los pacientes trasplantados se construyó el siguiente diagrama de cajas en el cual se muestra la distribución estimada del tiempo de espera para cada grupo etario.

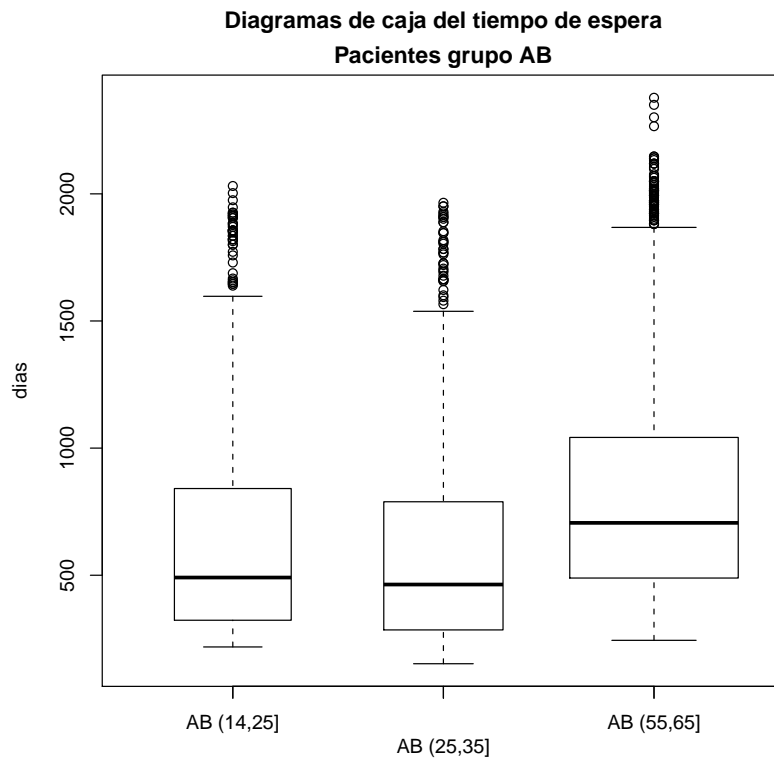


Figura 21: Diagrama de cajas del tiempo de espera para pacientes de grupo sanguíneo AB trasplantados en el período simulado.

El ancho de las cajas en el diagrama anterior está relacionado con la cantidad de pacientes que conforman cada grupo.

Como se observa tanto en el diagrama de cajas como en la tabla a continuación, el tiempo de espera es mayor para los pacientes de la franja etaria de 56 a 65 años en relación al resto de los pacientes. De todas formas para todos los grupos etarios el tiempo de espera es significativamente menor al tiempo de espera de pacientes de otros grupos sanguíneos.

	(14,25]	(25,35]	(55,65]
25 %	323	285	489
50 %	491	464	706
75 %	838	789	1042

Cuadro 37: Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo AB, según grupo etario.

Al considerar el tiempo de espera desde el comienzo de las simulaciones (primero de diciembre del 2008), se observa, que los cuartiles del tiempo de espera en lista son similares para los tres grupos etarios. A continuación se presenta una tabla con estos resultados.

	(14,25]	(25,35]	(55,65]
25 %	105	133	98
50 %	273	312	266
75 %	620	637	609

Cuadro 38: Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista desde el comienzo de las simulaciones de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo AB, según grupo etario.

Para la siguiente tabla se unió al grupo sanguíneo y al grupo etario una variable que tiene franjas de tiempo en lista en años, de cero a dos años $([0,2])$, de 3 a cuatro años $((2,4])$, etc.

grupo	N. pac.	25 %	50 %	75 %
(14,25] [0,2]	1	105	273	620
(25,35] [0,2]	1	133	312	637
(55,65] [0,2]	2	98	266	609

Cuadro 39: Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista desde el comienzo de las simulaciones de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo AB, según grupo etario y tiempo esperado previo al comienzo de las simulaciones.

El hecho de que todos los pacientes en la lista inicial tuvieran un tiempo de espera menor a dos años al primero de diciembre del 2008, es otro indicio de que el tiempo de espera en lista de los pacientes de grupo sanguíneo AB es menor al de pacientes de otros grupos.

15. “Seguimiento” de pacientes.

Para realizar el seguimiento de un paciente se agrega un paciente a una lista real en una fecha determinada y a partir de ésta se simula la evolución de la lista de espera de trasplante renal hasta que dicho paciente deja la misma. Se repite el experimento mil veces de forma de estimar la distribución empírica del tiempo de espera del paciente deseado.

El paciente a seguir tiene 25 años, es de grupo sanguíneo “A”, entró a lista el 01 de diciembre del 2008 solicitando un primer trasplante, sin ser diabético vidente, sin tener problemas vasculares, con un valor de PRA igual a cero, y con los siguientes datos de HLA:

$$HLA - A1 : 2 \quad HLA - A2 : 30 \quad (19)$$

$$HLA - B1 : 18 \quad HLA - B2 : 81$$

$$HLA - DR1 : 7 \quad HLA - DR2 : 11 \quad (5)$$

O de otra forma:

SpA1	AnA1	SpA2	AnA2	SpB1	AnB1	SpB2	AnB2
	2	30	19		18		81

SpDR1	AnDR1	SpDR2	AnDR2
	7	11	5

A continuación se presenta el gráfico de densidad estimada de tiempo de espera en lista de ese paciente y una tabla con medidas de resumen de ésta:

percentil	25 %	50 %	75 %	95 %
días	847	1813	2255	2783

Cuadro 40: Percentiles de la distribución del tiempo de espera en lista.

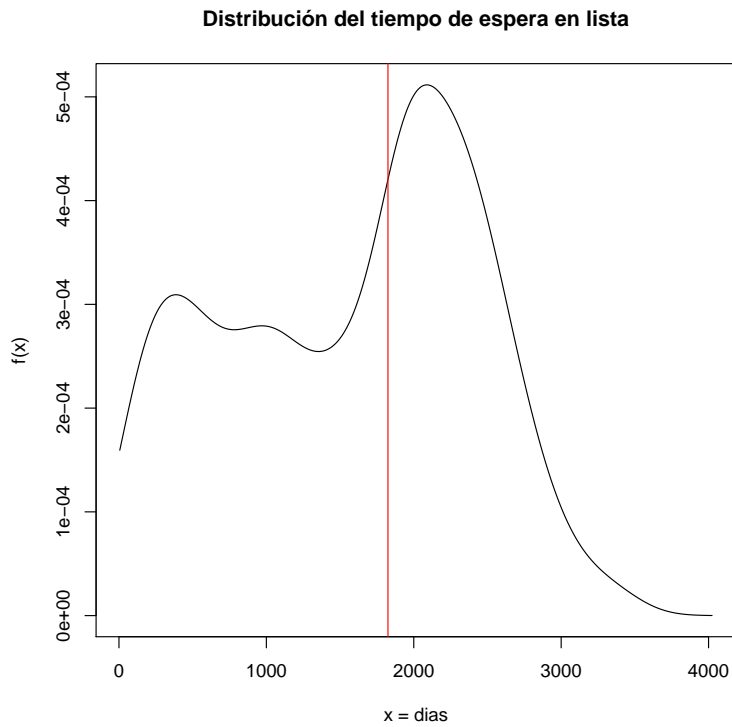


Figura 22: Densidad estimada del tiempo de espera en lista.

La recta roja, en el gráfico, marca el momento en el tiempo a partir del cual el paciente comienza a recibir puntos por el tiempo en lista (1825 días, 5 años) como fue explicado en la sección 7. Dado este incremento en la puntuación de cada paciente, es razonable que aumente considerablemente la probabilidad de recibir un trasplante pasados los cinco años de espera en lista.

Para corroborar esta hipótesis se repitió el experimento dos veces modificando la tabla de puntajes por tiempo en lista.

En el primer experimento la tabla de puntajes por tiempo en lista fue remplazada por la siguiente tabla.

Adultos		Niños	
Tiempo en lista	Puntaje	Tiempo en lista	Puntos
3 años	0,5 puntos	1 años	1,0 puntos
4 años	0,7 puntos	2 años	1,4 puntos
5 años	0,9 puntos	3 años	1,8 puntos
6 años	1,1 puntos	4 años	2,2 puntos
7 años	1,3 puntos	5 años	2,6 puntos
8 años	1,5 puntos	6 años	3,0 puntos

Cuadro 41: Puntajes por tiempo en lista modificados 1.

Con estas modificaciones se obtuvieron los siguientes resultados.

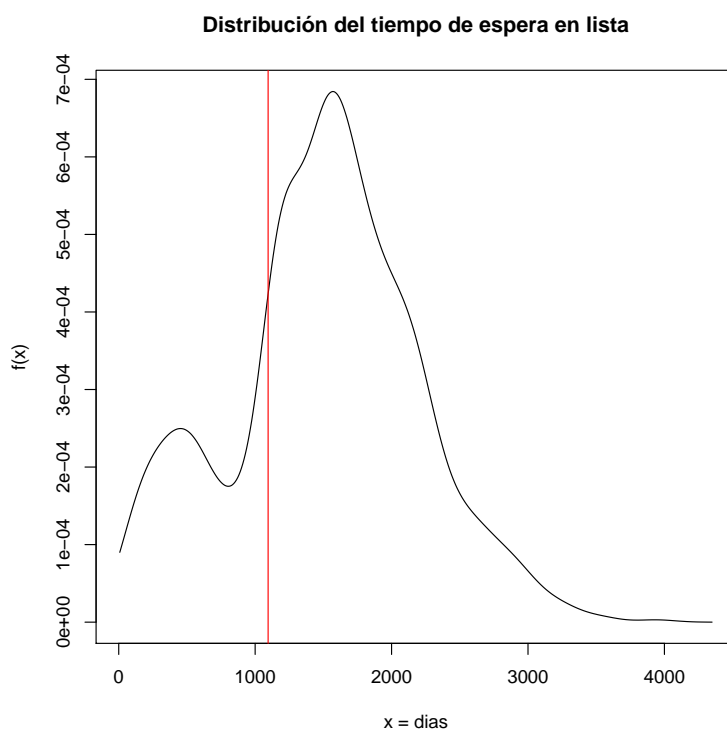


Figura 23: Densidad estimada del tiempo de espera en lista bajo el primer cambio de política de asignación considerado.

percentil	25 %	50 %	75 %	95 %
días	1141	1533	1947	2646

Cuadro 42: Percentiles de la distribución del tiempo de espera en lista el primer cambio de política de asignación.

En el segundo experimento la tabla de puntajes por tiempo en lista fue remplazada por la siguiente tabla.

Adultos		Niños	
Tiempo en lista	Puntaje	Tiempo en lista	Puntos
7 años	0,5 puntos	5 años	1,0 puntos
8 años	0,7 puntos	6 años	1,4 puntos
9 años	0,9 puntos	7 años	1,8 puntos
10 años	1,1 puntos	8 años	2,2 puntos
11 años	1,3 puntos	9 años	2,6 puntos
12 años	1,5 puntos	10 años	3,0 puntos

Cuadro 43: Puntajes por tiempo en lista modificados 2.

Con estas modificaciones se obtuvieron los siguientes resultados.

percentil	25 %	50 %	75 %	95 %
días	777	1918	2730	3290

Cuadro 44: Percentiles de la distribución del tiempo de espera en lista bajo el segundo cambio de política de asignación.

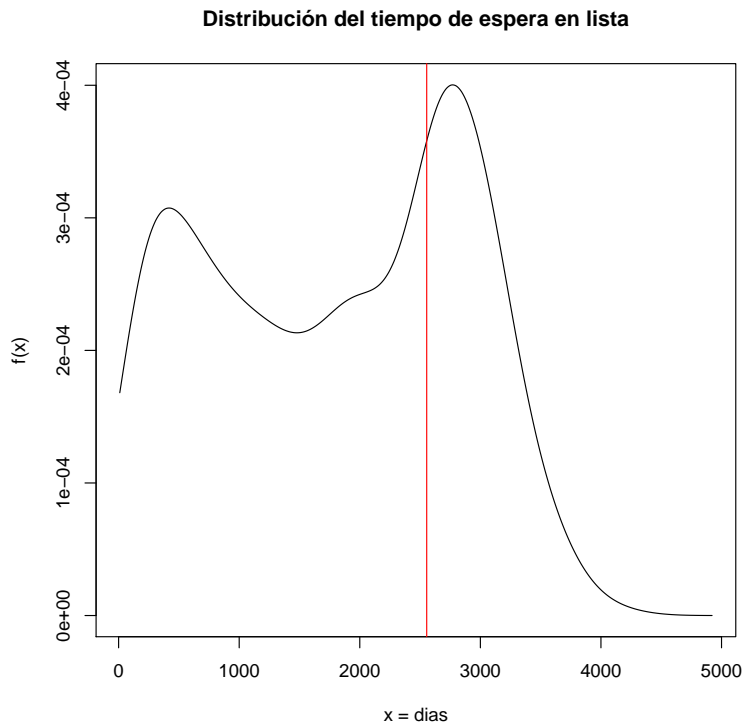


Figura 24: Densidad estimada del tiempo de espera en lista bajo el segundo cambio de política de asignación considerado.

Como era de esperar el aumento de probabilidad de recibir un trasplante representado en las gráficas por un pico, acompaña a las respectivas rectas rojas. Estas marcan el momento a partir del cual los pacientes comienzan a recibir puntos por tiempo en lista en cada uno de los casos.

16. Conclusiones.

En vista de los resultados de las simulaciones de la sección 13 se puede afirmar que la lista de espera de trasplante renal está decreciendo en tamaño. También se puede afirmar que la misma está envejeciendo, es decir, a medida que pasan los años la lista estará compuesta por más pacientes de mayor edad. Esto se debe a que los grupos etarios formados por los pacientes de más de 56 años no acompañan la tendencia decreciente de la lista. Como fue mencionado anteriormente la cantidad de pacientes que forman el grupo de pacientes de 56 a 65 años se mantiene constante, mientras que el grupo formado por pacientes mayores de 65 años crece.

En cuanto a la composición de la lista de espera por grupo sanguíneo, es esperable que la proporción de estos en la lista de espera sea la misma, ya que estos decrecen en tamaño de la misma forma que lo hace la lista en general.

En cuanto a los pacientes hiperinmunizados en lista de espera, se puede afirmar que no crecerá considerablemente su cantidad. Según las predicciones realizadas por el modelo, esta tiende a decrecer, pero dada la baja cantidad de pacientes con esta característica, es muy arriesgado realizar un pronóstico en cuanto a la evolución de los mismos en lista.

En el análisis por “grupos” de la sección 14 se observó que los pacientes de grupo sanguíneo AB son trasplantados más rápido que los pacientes del resto de los grupos sanguíneos, el tiempo de espera en lista de estos pacientes es mucho menor.

Para el resto de los grupos sanguíneos se observaron resultados similares tanto en frecuencia de pacientes trasplantados, fallecidos y que permanecen en lista pasados los cinco años, como en la distribución del tiempo esperado en lista para los pacientes trasplantados.

En estos grupos sanguíneos se observó que la frecuencia de pacientes añosos trasplantados es menor que la frecuencia de pacientes trasplantados más jóvenes, por otra parte la frecuencia de pacientes añosos que permanecen en lista pasados los cinco años es mayor que la del resto de los pacientes.

En cuanto al estudio de “seguimiento” de pacientes de la sección 15, se puede concluir que el modelo permite estimar la distribución del tiempo en lista de espera de un paciente determinado. En dicha sección se realiza un experimento en el cual se modifica en la política de asignación renal los puntajes por tiempo en lista. Los resultados de estas nuevas políticas de asignación renal son bastante intuitivos, si se acorta el tiempo a partir del cual se obtienen puntos por estar en lista de espera baja el tiempo en lista. Como muestran los cuadros de resumen de dicha sección, si se puntúa a partir de los 3 años en lista la mediana es 1533 días, si se puntúa a partir de los 5

años (política actual) la mediana es 1813 días y si se puntúa a partir de los 7 años en lista la mediana es 1918.

Los resultados de estos cambios en la política de asignación renal, bastante predecibles, son captados correctamente por este modelo. Por lo tanto es de esperar que si se realizan cambios más complejos en la política de asignación, con resultados más difíciles de prever, los mismos se vean reflejados por este modelo.

Mediante simulaciones se podrán revisar los procedimientos médicos en uso, y evaluar los efectos que producirían posibles modificaciones en las políticas de asignación renal.

17. Trabajo a futuro.

Para lograr captar la evolución de los pacientes en lista que solicitan un trasplante, será necesario realizar un estudio de sobrevida del injerto y relacionar el fenómeno de reingreso a lista con este proceso. En dicho estudio se deberán considerar los datos del par donante-receptor, así como datos de la evolución del paciente post trasplante. Es de esperar que la cantidad de pacientes que solicitan un trasplante aumente a medida que aumenta la cantidad de pacientes trasplantados. Cabe destacar que luego de cierto tiempo de realizado un trasplante los injertos comienzan a fallar. Por lo tanto cuanto mayor es el número de pacientes trasplantados mayor es la probabilidad de que reingrese un paciente a lista solicitando un trasplante.

De esta forma, como muestra la siguiente figura, el proceso de ingreso a lista de espera, solo consideraría pacientes solicitando un primer trasplante, dado que el reingreso a lista estará asociado a la evolución del paciente post trasplante.

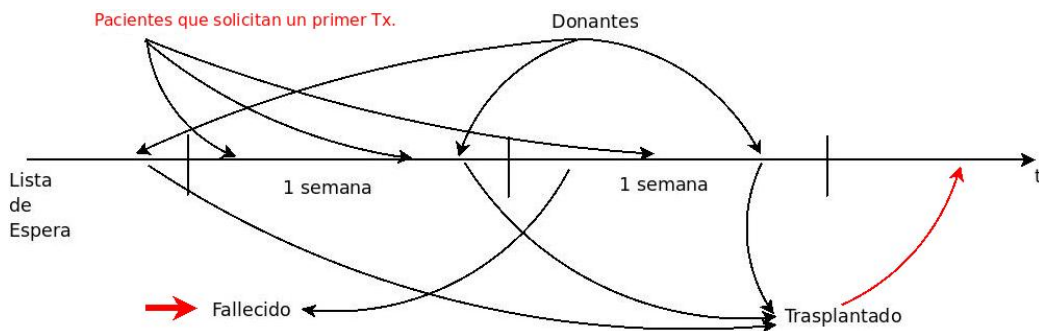


Figura 25: Esquema de la evolución de la lista de espera de trasplante renal, con futuras modificaciones.

Otro aspecto a rever es el proceso de muertes de pacientes en lista. El mismo realiza supuestos muy fuertes, por ejemplo que la probabilidad de muerte semanal es independiente de la edad de los pacientes, del tiempo que hace que padece de la enfermedad renal crónica, del hecho que el paciente presente o no problemas vasculares, etc. Para ello se deberá realizar un análisis de sobrevida con los datos de los pacientes fallecidos en lista, la complejidad del análisis dependerá de la cantidad de datos disponibles.

Queda pendiente definir un indicador de “calidad biológica del trasplante” de forma de poder observar las variaciones de este indicador al realizar modificaciones en las políticas de asignación renal. A su vez este indicador podrá estar asociado al futuro proceso de reingreso a lista o de solicitud de retrasplante mencionado previamente.

Apéndice.

A. Funciones.

A.1. Pacientes.

Esta función simula la llegada de pacientes a la lista de espera de trasplante renal. Los argumentos de la misma son:

- *lambda* Tasa de llegada (semanal) de pacientes a la lista de espera.
- *emp1.FIL* Función de distribución empírica de edad de los pacientes que solicitan un primer trasplante.
- *emp2.FIL* Función de distribución empírica de edad de los pacientes que solicitan un retrasplante.
- *emp.PRA* Función de distribución empírica de primer estudio de PRA.
- *gr.sang* Tabla de frecuencias relativas de grupos sanguíneos.
- *retx* Tabla de frecuencias relativas de pacientes que solicitan un retrasplante o un primer trasplante.
- *retx.cav* Tabla de frecuencias relativas de pacientes con problemas vasculares dado que solicitan un retrasplante o un primer trasplante.
- *diabv.edad* Tabla de frecuencias relativas de pacientes diabético discriminado por la edad de los pacientes.
- *num* Identificador de pacientes.
- *fecha.comienzo* Fecha en que llegan los pacientes.

```
function (lambda, emp1.FIL, emp2.FIL, empPRA, gr.sang, retx,
retx.cav, diabv.edad, urgen, num, fecha.comienzo)
{
  a = 1
  res = NULL
  while (a <= 1) {
    HLA = list()
    n.llegadas = rpois(1, lambda)
    if (n.llegadas >= 1) {
      id = num:(num + n.llegadas - 1)
      semana.n = rep(a, n.llegadas)
      urgen.clinica = sample(c("N", "S"), n.llegadas, replace = TRUE,
        prob = as.vector(urgen))
      retx = sample(c("N", "S"), n.llegadas, replace = TRUE,
        prob = as.vector(retx))
    }
  }
}
```



```

fecha.nac = vector(length = n.llegadas)
edad = vector(length = n.llegadas)
diav = vector(length = n.llegadas)
cav = vector(length = n.llegadas)
PRA1 = as.numeric(rep(NA, n.llegadas))
estado = vector(length = n.llegadas)
FIL = rep(as.character(fecha.comienzo), n.llegadas)
for (j in 1:n.llegadas) {
  if (retx[j] == "N") {
    p = c(emp1.FIL$y[1], emp1.FIL$y[2:length(emp1.FIL$y)] -
      emp1.FIL$y[1:(length(emp1.FIL$y) - 1)])
    aux = sample(emp1.FIL$x, 1, prob = p, replace = TRUE)
    fecha.nac[j] = as.character(as.Date(FIL[1]) -
      aux)
  }
  if (retx[j] == "S") {
    p = c(emp2.FIL$y[1], emp2.FIL$y[2:length(emp2.FIL$y)] -
      emp2.FIL$y[1:(length(emp2.FIL$y) - 1)])
    aux = sample(emp2.FIL$x, 1, prob = p, replace = TRUE)
    fecha.nac[j] = as.character(as.Date(FIL[1]) -
      aux)
  }
  edad[j] = floor(aux/365)
  if (edad[j] <= 14) {
    diav[j] = sample(c("N", "S"), 1, prob = c(diabv.edad[1,
      1]/diabv.edad[1, 3], diabv.edad[1, 2]/diabv.edad[1,
      3]))
  }
  if (edad[j] > 14 & edad[j] <= 25) {
    diav[j] = sample(c("N", "S"), 1, prob = c(diabv.edad[2,
      1]/diabv.edad[2, 3], diabv.edad[2, 2]/diabv.edad[2,
      3]))
  }
  if (edad[j] > 25 & edad[j] <= 35) {
    diav[j] = sample(c("N", "S"), 1, prob = c(diabv.edad[3,
      1]/diabv.edad[3, 3], diabv.edad[3, 2]/diabv.edad[3,
      3]))
  }
  if (edad[j] > 35 & edad[j] <= 45) {
    diav[j] = sample(c("N", "S"), 1, prob = c(diabv.edad[4,
      1]/diabv.edad[4, 3], diabv.edad[4, 2]/diabv.edad[4,
      3]))
  }
  if (edad[j] > 45 & edad[j] <= 55) {
    diav[j] = sample(c("N", "S"), 1, prob = c(diabv.edad[5,
      1]/diabv.edad[5, 3], diabv.edad[5, 2]/diabv.edad[5,
      3]))
  }
  if (edad[j] > 55 & edad[j] <= 65) {
    diav[j] = sample(c("N", "S"), 1, prob = c(diabv.edad[6,
      1]/diabv.edad[6, 3], diabv.edad[6, 2]/diabv.edad[6,
      3]))
  }
  if (edad[j] > 65) {
    diav[j] = diav[j] = sample(c("N", "S"), 1,
      prob = c(diabv.edad[7, 1]/diabv.edad[7, 3],
      diabv.edad[7, 2]/diabv.edad[7, 3]))
  }
  if (retx[j] == "N") {
    cav[j] = sample(c("N", "S"), 1, prob = c(retx.cav[1,
      1]/retx.cav[1, 3], retx.cav[1, 2]/retx.cav[1,
      3]))
  }
}

```

```

    }
    if (retx[j] == "S") {
      cav[j] = sample(c("N", "S"), 1, prob = c(retx.cav[2,
        1]/retx.cav[2, 3], retx.cav[2, 2]/retx.cav[2,
        3]))
    }
    p = c(empPRA$y[1], empPRA$y[2:length(empPRA$y)] -
      empPRA$y[1:(length(empPRA$y) - 1)])
    PRA1[j] = sample(empPRA$x, 1, prob = p)
    HLAA[[j]] = moriHLA(HLAmori)
  }
  estado = rep("activo", n.llegadas)
  PRA2 = rep("inactivo", n.llegadas)
  grupoABO = sample(unlist(strsplit(colnames(gr.sang)[1:4],
    "\\ ")), n.llegadas, prob = as.vector(gr.sang[2,
    1:4]), replace = TRUE)
  HLA.FIL = do.call(rbind, HLAA)
  PRA = PRA1
  je = cbind(id, FIL, estado, fecha.nac, urgen.clinica,
    retx, diav, cav, grupoABO, HLA.FIL, PRA, PRA2)
  if (a > 1) {
    names(je) = c("id", names(res))
  }
  res = data.frame(rbind(res, je))
}
a = a + 1
}
num = num + n.llegadas
if (n.llegadas == 0) {
  res = NULL
}
if (!is.null(res)) {
  names(res)[1:22] = c("id", "FIL", "estado", "fecha.nac",
    "u.clinica", "retx", "diav", "cav", "grupoABO", "SpA1",
    "AnA1", "SpA2", "AnA2", "SpB1", "AnB1", "SpB2", "AnB2",
    "SpDR1", "AnDR1", "SpDR2", "AnDR2", "PRA")
}
return(list(res = res, num = num))
}

```

A.2. Donantes.

Esta función simula la llegada de donantes al sistema de asignación renal. Los argumentos de la misma son:

- *lambdat* Tasa de llegada (semanal) de donantes.
- *emp.donantes* Función de distribución emprírica de la edad de los donantes.
- *gr.sang* Tabla de frecuencias relativas de grupos sanguíneos.
- *prob.2rinon* Tabla de frecuencia relativa de donantes simples y dobles.
- *fecha* Fecha en que llegan los donantes.

- *num.dona* Identificador de donantes.

```
function (lambdat, emp.donantes, gr.sang, prob.2rinon, fecha,
num.dona)
{
  res = NULL
  n.llegadas = rpois(1, lambdat)
  if (n.llegadas >= 1) {
    fechas = rep(fecha, n.llegadas)
    p = c(emp.donantes$y[1], emp.donantes$y[2:length(emp.donantes$y)] -
emp.donantes$y[1:(length(emp.donantes$y) - 1)])
    edad = sample(emp.donantes$x, n.llegadas, prob = p, replace = TRUE)
    grupoABO = sample(unlist(strsplit(colnames(gr.sang),
"\ "))[1:4], n.llegadas, prob = as.vector(c(gr.sang[2,
1:4]/100)), replace = TRUE)
    n.rinones = sample(c(1, 2), n.llegadas, prob = as.vector(prob.2rinon[1:2]),
replace = TRUE)
    HLAA = list()
    for (k in 1:n.llegadas) {
      HLAA[[k]] = moriHLA(HLAmori)
    }
    id = num.dona:(num.dona + k - 1)
    HLA.donante = do.call(rbind, HLAA)
    res = rbind(res, cbind(as.character(fechas), edad, n.rinones,
grupoABO, HLA.donante))
    res = cbind(res, id)
  }
  return(res)
}
```

A.3. Proceso muertes.

Esta función elimina de la lista los pacientes fallecidos. Los argumentos de esta función son la lista de espera, la fecha actual y el tamaño promedio de las listas de espera comprendidas en el período noviembre 2007 diciembre 2008.

```
function (lista, tam.prom, fecha)
{
  fall = NULL
  lista$estado = sample(c("activo", "fallecido"), nrow(lista),
prob = c(1 - 25/(52 * tam.prom), 25/(52 * tam.prom)),
replace = TRUE)
  if (sum(lista$estado == "fallecido") > 0) {
    fall = cbind(lista[lista$estado == "fallecido", ], as.Date(fecha))
    names(fall)[ncol(fall)] = "semana.fall"
    lista = lista[lista$estado == "activo", ]
  }
  return(list(lista = lista, fallecidos = fall))
}
```

A.4. Cambio PRA.

Simula los cambios de PRA, es utilizada tres veces al año, entre el día 15 y el 21 de los meses de Marzo, Julio y Noviembre. Los argumentos de esta son la lista de espera, la matriz de transición, las funciones de distribución empíricas para los distintos estados.

```
function (lista)
{
  PRA1 = as.numeric(lista$PRA)
  for (j in 1:nrow(lista)) {
    if (!is.na(PRA1[j])) {
      aux = c("[0,10]", "(10,20]", "(20,50]", "(50,80]",
              "(80,100]")
      estado.inicial = which(aux == cut(PRA1[j], c(0, 10,
          20, 50, 80, 100), include.lowest = T))
      estado.final = sample(1:5, 1, prob = matriz.transicion[estado.inicial,
          ])
      if (estado.final == 1) {
        p = c(empirica1$y[1], empirica1$y[2:length(empirica1$y)] -
            empirica1$y[1:(length(empirica1$y) - 1)])
        PRA1[j] = sample(empirica1$x, 1, prob = p, replace = TRUE)
      }
      if (estado.final == 2) {
        p = c(empirica2$y[1], empirica2$y[2:length(empirica2$y)] -
            empirica2$y[1:(length(empirica2$y) - 1)])
        PRA1[j] = sample(empirica2$x, 1, prob = p, replace = TRUE)
      }
      if (estado.final == 3) {
        p = c(empirica3$y[1], empirica3$y[2:length(empirica3$y)] -
            empirica3$y[1:(length(empirica3$y) - 1)])
        PRA1[j] = sample(empirica3$x, 1, prob = p, replace = TRUE)
      }
      if (estado.final == 4) {
        p = c(empirica4$y[1], empirica4$y[2:length(empirica4$y)] -
            empirica4$y[1:(length(empirica4$y) - 1)])
        PRA1[j] = sample(empirica4$x, 1, prob = p, replace = TRUE)
      }
      if (estado.final == 5) {
        p = c(empirica5$y[1], empirica5$y[2:length(empirica5$y)] -
            empirica5$y[1:(length(empirica5$y) - 1)])
        PRA1[j] = sample(empirica5$x, 1, prob = p, replace = TRUE)
      }
    }
  }
  lista$PRA = PRA1
  lista$PRA2 = rep("activo", nrow(lista))
  return(lista)
}
```

A.5. Matcheo.

Esta función otorga los puntajes por HLA a los posibles receptores. Los argumentos de la misma son los datos del donante y los datos de los posibles receptores. Esta función llama a las funciones `matchAs`, `matchBs` y `matchDRs`.

```
function (donante, receptores)
{
  source("funciones/matchAs.r")
  source("funciones/matchBs.r")
  source("funciones/matchDRs.r")
  puntaje = list()
  for (i in 1:nrow(receptores)) {
    receptor = receptores[i, ]
    puntaje[[i]] = c(matchAs(donante, receptor), matchBs(donante,
      receptor), matchDRs(donante, receptor))
  }
  ptos = do.call(rbind, puntaje)
  return(ptos)
}
```

A.6. Matcheo HLA-A.

A continuación se presenta la función `matchAs`, las funciones `matchBs` y `matchDRs` son análogas. Cada una de estas funciones asigna los puntajes para la correspondiente variedad de HLA. Los argumentos en los tres casos son los datos del donante y del posible receptor.

```
function (donante, receptor)
{
  if (!is.na(donante$AnA1)) {
    if ((donante$AnA1 == receptor$AnA1) & !is.na(receptor$AnA1)) {
      if (!is.na(match(donante$SpA1, receptor$SpA1))) {
        puntaje = 0.5
        aux = 1
      }
      else if (is.na(donante$SpA1) | is.na(receptor$SpA1)) {
        puntaje = 0.25
        aux = 1
      }
      else {
        puntaje = 0.125
        aux = 1
      }
    }
    else if ((donante$AnA1 == receptor$AnA2) & (!is.na(receptor$AnA2))) {
      if (!is.na(match(donante$SpA1, receptor$SpA2))) {
        puntaje = 0.5
        aux = 2
      }
      else if (is.na(donante$SpA1) | is.na(receptor$SpA2)) {
        puntaje = 0.25
        aux = 2
      }
      else {

```

```

        puntaje = 0.125
        aux = 2
    }
}
else {
    puntaje = 0
    aux = 0
}
}
donante[5:8] = donante[c(7, 8, 5, 6)]
if (!is.na(donante$AnA1)) {
    if ((donante$AnA1 == receptor$AnA1) & (!is.na(receptor$AnA1)) &
        (aux == 2 | aux == 0)) {
        if (!is.na(match(donante$SpA1, receptor$SpA1))) {
            puntaje = puntaje + 0.5
        }
        else if (is.na(donante$SpA1) | is.na(receptor$SpA1)) {
            puntaje = 0.25
        }
        else {
            puntaje = puntaje + 0.125
        }
    }
    else if ((donante$AnA1 == receptor$AnA2) & (!is.na(receptor$AnA2)) &
        (aux == 1 | aux == 0)) {
        if (!is.na(match(donante$SpA1, receptor$SpA2))) {
            puntaje = puntaje + 0.5
        }
        else if (is.na(donante$SpA1) | is.na(receptor$SpA2)) {
            puntaje = puntaje + 0.25
        }
        else {
            puntaje = puntaje + 0.125
        }
    }
    else {
        puntaje = puntaje + 0
    }
}
if (is.na(donante$AnA1) | is.na(donante$AnA2)) {
    puntaje = puntaje + 0.5
}
return(puntaje)
}

```

A.7. Asignación.

La siguiente función crea la lista ordenada según el modelo de asignación renal, tal cual fue descrito en la sección 7. Los argumentos de esta son:

- *lista* La lista de espera al momento de realizar la asignación.
- *donante* Los datos del donante involucrado en el proceso de asignación.
- *fecha* Fecha del momento de asignación.
- *Rp* Puntaje para pacientes pediátricos.
- *Cav* Puntaje para pacientes concarencias de accesos vasculares.
- *Inmu* Puntaje para pacientes inmunizados.
- *Retx* Puntaje para pacientes solicitando un retrasplante.
- *Dv* Puntaje para pacientes diabéticos videntes.
- *tabla.adultos* Puntaje para pacientes adultos según tiempo en lista.
- *tabla.ninos* Puntaje para pacientes pediatricos según tiempo en lista.

```
function (lista, donante, fecha, Rp, Uc, Inmu, Retx, Dv, tabla.adultos,
        tabla.ninos)
{
  estos = lista[which(lista$grupoABO == as.character(donante$grupoABO) &
    lista$estado == "activo"), ]
  estos$edad = floor(as.numeric(difftime(as.Date(fecha), as.Date(estos$fecha.nac),
    "days")/365))
  asig = matrix(nrow = nrow(estos), ncol = 10)
  colnames(asig) = c("R. pediatrico", "Urgencia clinica", "Inmunizacion",
    "ReTx.", "Diabetico vidente", "T. en lista", "HLA.A",
    "HLA.B", "HLA.DR", "Total")
  estos = cbind(estos, asig)
  flujo = NULL
  if (donante$edad > 65) {
    estos = estos[estos$edad >= 65, ]
  }
  if (donante$edad >= 60 & donante$edad <= 65) {
    estos = estos[estos$edad >= 60, ]
  }
  if (donante$edad >= 14 & donante$edad <= 60) {
    estos = estos[estos$edad < 65, ]
  }
  if (donante$edad < 14) {
    flujo = estos[estos$edad < 14, ]
  }
  flujo = rbind(flujo, estos[estos$PRA >= 80, ])
  flujo = flujo[!is.na(flujo$FIL), ]
  if (nrow(flujo) > 0) {
    estos = estos[-which(estos$id %in% flujo$id), ]
  }
}
```

```

estosp = estos[which(is.na(estos$Total)), ]
pacRp = which(estosp$edad < 14)
if (length(pacRp) >= 1) {
  estosp[pacRp, c("R. pediatrico")] = rep(Rp, length(pacRp))
}
pacUc = which(estosp$cav == "S")
if (length(pacUc) >= 1) {
  estosp[pacUc, c("Urgencia clinica")] = rep(Uc, length(pacUc))
}
pacInmu = which(estosp$PRA[which(estosp$PRA2 == "activo")] <
  80 & estosp$PRA[which(estosp$PRA2 == "activo")] > 19)
if (length(pacInmu) >= 1) {
  estosp[pacInmu, c("Inmunizacion")] = rep(Inmu, length(pacInmu))
}
pacRetx = which(estosp$retx == "S")
if (length(pacRetx) >= 1) {
  estosp[pacRetx, c("Retx.") = rep(Retx, length(pacRetx))
}
pacDv = which(estosp$diav == "S")
if (length(pacDv) >= 1) {
  estosp[pacDv, c("Diabetico vidente")] = rep(Dv, length(pacDv))
}
estosp$t.lista = floor(as.numeric((as.Date(fecha) - as.Date(estosp$FIL))/365))
if (length(pacRp) >= 1) {
  jeje = c(as.vector(tabla.ninos[, 1]) - 1, 40)
  aux = as.numeric(cut(estosp[pacRp, ]$t.lista, jeje, include.lowest = T))
  estosp[pacRp, c("T. en lista")] = tabla.ninos[aux, 2]
}
pacNoRp = which(estosp$edad >= 14)
if (length(pacNoRp) >= 1) {
  jeje = c(as.vector(tabla.adultos[, 1]) - 1, 40)
  aux = as.numeric(cut(estosp[pacNoRp, ]$t.lista, jeje,
    include.lowest = T))
  estosp[pacNoRp, c("T. en lista")] = tabla.adultos[aux,
    2]
}
source("funciones/matcheo.r")
estosp[, c("HLA.A", "HLA.B", "HLA.DR")] = matcheo(donante,
  estosp)
puntos = estosp[, colnames(asig)]
estosp[, c("Total")] = rowSums(puntos, na.rm = T)
estosp = estosp[order(estosp$Total, estosp$FIL, decreasing = TRUE),
  ]
adj.renales = rbind(flujo, estosp[, names(flujo)])
adj.renales$PRA = as.numeric(paste("0.", adj.renales$PRA,
  sep = ""))
dona.id = rep(donante$id, nrow(adj.renales))
adj.renales = cbind(adj.renales, dona.id)
return(adj.renales)
}

```


Referencias

- [1] González-Andrade, F. **Ensayos Médicos Sobre Genética: La Genética Molecular en la Medicina Ecuatoriana.** *Fabricio González Andrade - Quito, Imprenta Noción, 2006.* Páginas 215-221.
- [2] Banco Nacional de Órganos y Tejidos, **Sistema HLA, Compatibilidad HLA.** *www.indt.edu.uy/material/HLA05*
- [3] Anthony Nolan Research Institute, **HLA nomenclature.** *http://hla.alleles.org*
- [4] Álvarez I., Bengochea M., Toledo R., Carretto E., Hidalgo C., “HLA Class I antigen and HLA - A, -B, and -C Haplotype Frecuencias in Uruguayans”. En **Human Biology**, **2006**, Volumen 78 N.4, Agosto 2006, páginas 513-525.
- [5] Bengochea M., Álvarez I., Hidalgo C., Cabrera A., Senatore O., Toledo R., Carreto E., Sosa M., Abilleira D., Silva E., “HLA-A, -B, -DR en receptores de trasplante de médula ósea en Uruguay”. En: **Rev Med Uruguay**, **2003**, Volumen 19 N.2, Agosto 2003, páginas 149-158.
- [6] Álvarez I., Bengochea M., Mizraji R., Toledo R., Saldias M.C., Carretto E., Perez H., Castro A., Garcia C., “Three decades of the history of donation and transplantation in Uruguay”. En: **Transplant Proc**, **2009**, Volumen 41 N.8, Octubre 2009, páginas 3495-3459.
- [7] Álvarez I., González F., Orihuela S., Toledo R., Bengochea M., Curi L., “Kidney transplants in Uruguay”. En: **Clinical Transplantation**, **2000**
- [8] Bengochea M., Toledo R., Carretto E., Álvarez I., “Modelo de asignación vigente en programa de trasplante renal cadavérico”. En: **Congreso Latinoamericano de Trasplante. CUBA.** Poster-89-R.
- [9] Álvarez I., Bengochea M., “Kidney Allocation and Transplantation in Uruguay” **The Transplantation Society**, **2009** nKOL / Brazil (Salvador)

Otras lecturas.

- [1] Abellán J., Armero C., Conesa D., Pérez-Panadés J., Martínez-Beneito M., Zurriaga O., García-Blasco M., Vanaclocha H., “Predicting the behaviour of the renal trasplant waiting list in the país Valencià (Spain) using simulation modeling”. En: **Proceedings of the 2004 Winter Simulation Conference**, páginas 1969-1974.
- [2] Jacquelinet C., Audry B., Golbreich C., Antoine C., Rebibou J., Claquin J., Loty B., “Changing Kidney Allocation Policy in France: the Value of Simulation”. En: **AIMA 2006 Symposium Proceedings**, páginas 374-378.
- [3] Vestergaard P., Lokkegaard H., “Predicting future trends in the number of patients on renal replacement therapy in Denmark”. En: **Nephrol Dialysis Transplantation**, 1997, Volumen 12, páginas 2117-2123.
- [4] Davies R., Roderick P., “Predicting the future demand for renal replacement therapy in England using simulation modelling”. En: **Nephrol Dialysis Transplantation**, 1997, Volumen 12, páginas 2512–2516.
- [5] Segev D., Gentry S., Melancon J., Montgomery R., “Characterization of Waiting Times in a Simulation of Kidney Paired Donation”. En: **American Journal of Transplantation**, 2005, Volumen 5, Junio 2005, páginas 2448-2455.
- [6] Taranto S., Murphy D., Schmeiser B., Harper A., Poos B., Edwards E., Reust J., Rosendale J., McBride M., Daily O., “Developing a National Allocation Model for Cadaveric Kidneys”. En: **Proceedings of the 2000 Winter Simulation Conference**, páginas 1971-1977.
- [7] Gilbertson D., Liu J., Xue J., Louis T., Solid C., Ebben J., Collins A., “Projecting the Number of Patients with End-Stage Renal Disease in the United States to the Year 2015”. En: **American Society of Nephrology**, Setiembre 2005, páginas 3736-3741.

- [8] Zenios S., “Models for Kidney Allocation” En: **Operations Research and Health Care**, Volumen 70, Abril 2006, páginas 537-554.

Índice de figuras

1.	Algoritmo de asignación de puntajes por HLA.	15
2.	Esquema del proceso de evolución de la lista de espera.	16
3.	Funciones de distribución empíricas de edades de ingreso a lista para pacientes solicitando un primer trasplante o un re-trasplante.	20
4.	Funciones de distribución empíricas de edades de ingreso a lista para pacientes solicitando un primer trasplante según año de ingreso a lista.	21
5.	Funciones de distribución empíricas de edades de ingreso a lista para pacientes solicitando un primer trasplante evaluadas en los puntos (10, 20, 30, 40, 50, 60).	22
6.	Función de log-verosimilitud bajo el modelo 1.	29
7.	Funciones de distribución empíricas de edades de donantes según año de llegada.	32
8.	Funciones de distribución empíricas de edades de donantes evaluadas en los puntos (10, 20, 30, 40, 50, 60).	33
9.	Funciones de distribución empíricas de PRA para los distintos estados.	37
10.	Proyección de la evolución del tamaño de la lista de espera a cinco años.	39
11.	Proyección de la evolución de la composición por grupo sanguíneo de la lista de espera a cinco años, intervalo de confianza semanal al 95 %.	40
12.	Proyección de la evolución de la composición por grupo sanguíneo de la lista de espera a cinco años, intervalo de confianza al 95 % para la trayectoria completa.	41
13.	Proyección de la evolución de la composición por grupo etario de la lista de espera a cinco años, intervalo de confianza semanal al 95 %.	42
14.	Proyección de la evolución de la composición por grupo etario de la lista de espera a cinco años, intervalo de confianza al 95 % para la trayectoria completa.	43
15.	Proyección de la evolución de la composición por grupo etario de la lista de espera a cinco años, intervalo de confianza semanal al 95 %.	44
16.	Proyección de la evolución de la composición por grupo etario de la lista de espera a cinco años, intervalo de confianza al 95 % para la trayectoria completa.	45

17.	Proyección de la evolución de la cantidad de pacientes hiperinmunizados de la lista de espera a cinco años.	46
18.	Diagrama de cajas del tiempo de espera para pacientes de grupo sanguíneo cero trasplantados en el período simulado. . .	49
19.	Diagrama de cajas del tiempo de espera para pacientes de grupo sanguíneo A trasplantados en el período simulado. . . .	53
20.	Diagrama de cajas del tiempo de espera para pacientes de grupo sanguíneo B trasplantados en el período simulado. . . .	57
21.	Diagrama de cajas del tiempo de espera para pacientes de grupo sanguíneo AB trasplantados en el período simulado. . .	61
22.	Densidad estimada del tiempo de espera en lista.	65
23.	Densidad estimada del tiempo de espera en lista bajo el primer cambio de política de asignación considerado.	66
24.	Densidad estimada del tiempo de espera en lista bajo el segundo cambio de política de asignación considerado.	68
25.	Esquema de la evolución de la lista de espera de trasplante renal, con futuras modificaciones.	70

Índice de cuadros

1.	Valores de HLA.	8
2.	Relación entre edades del donante y del receptor.	10
3.	Puntaje por compatibilidad HLA.	11
4.	Puntaje por similitud de HLA.	12
5.	Puntaje por tiempo en lista para pacientes pediátricos y adultos.	12
6.	Donante y receptor genéricos.	14
7.	Pacientes con valor de PRA cero discriminados por solicitar un primer trasplante o un retrasplante. Fuente INDT.	18
8.	Pacientes con carencias vasculares discriminados por solicitar un primer trasplante o un retrasplante. Fuente INDT.	18
9.	Pacientes diabéticos videntes discriminados por solicitar un primer trasplante o un retrasplante. Fuente INDT.	19
10.	Resultados de comparar las funciones de distribución empíricas de edad de ingreso a lista construidas para los distintos años de ingreso.	23
11.	Frecuencia de grupos sanguíneos de pacientes que pasan por lista en el período enero 2003 diciembre 2008. Fuente INDT.	23
12.	Distribución de las frecuencias absolutas observada y esperada de llegada de donantes, bajo el modelo 1.	25
13.	Distribución de las frecuencias absolutas observada y esperada de llegada de donantes, en las semanas siguientes a las semanas en las que no se registró la llegada de donantes, bajo el modelo 2.	26
14.	Distribución de las frecuencias absolutas observada y esperada de llegada de donantes, en las semanas siguientes a las semanas en las que se registró la llegada de un donante, bajo el modelo 2.	27
15.	Distribución de las frecuencias absolutas observada y esperada de llegada de donantes, en las semanas siguientes a las semanas en las que se registró la llegada de dos donantes, bajo el modelo 2.	27
16.	Distribución de las frecuencias absolutas observada y esperada de llegada de donantes, en las semanas siguientes a las semanas en las que se registró la llegada de tres o más donantes, bajo el modelo 2.	28
17.	Estimación de la frecuencia de grupos sanguíneos en la población uruguaya. Fuente INDT.	31

18.	Frecuencia relativa de donantes dobles y simples observada en el período. Fuente INDT.	31
19.	Resultados de comparar las funciones de distribución empíricas de edad de donantes construidas para los distintos años de llegada.	34
20.	Frecuencia absoluta observada de pacientes de grupo sanguíneo cero, según franja etaria.	48
21.	Distribución del estado de los pacientes de grupo sanguíneo cero al cabo de cinco años por grupo etario.	48
22.	Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo cero, según grupo etario.	50
23.	Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista desde el comienzo de las simulaciones de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo cero, según grupo etario.	50
24.	Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista desde el comienzo de las simulaciones de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo cero, según grupo etario y tiempo esperado previo al comienzo de las simulaciones.	51
25.	Frecuencia absoluta observada de pacientes de grupo sanguíneo A, según franja etaria.	52
26.	Distribución del estado de los pacientes de grupo sanguíneo A al cabo de cinco años por grupo etario.	52
27.	Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo A, según grupo etario.	54
28.	Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista desde el comienzo de las simulaciones de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo A, según grupo etario.	54
29.	Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista desde el comienzo de las simulaciones de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo A, según grupo etario y tiempo esperado previo al comienzo de las simulaciones.	55
30.	Frecuencia absoluta observada de pacientes de grupo sanguíneo B, según franja etaria.	56
31.	Distribución del estado de los pacientes de grupo sanguíneo B al cabo de cinco años por grupo etario.	56
32.	Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo B, según grupo etario.	58

33.	Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista desde el comienzo de las simulaciones de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo B, según grupo etario.	58
34.	Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista desde el comienzo de las simulaciones de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo B, según grupo etario y tiempo esperado previo al comienzo de las simulaciones.	59
35.	Frecuencia absoluta observada de pacientes de grupo sanguíneo AB, según franja etaria.	60
36.	Distribución del estado de los pacientes de grupo sanguíneo AB al cabo de cinco años por grupo etario.	60
37.	Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo AB, según grupo etario.	62
38.	Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista desde el comienzo de las simulaciones de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo AB, según grupo etario.	62
39.	Cuartiles de la distribución del tiempo de espera en lista desde el comienzo de las simulaciones de pacientes trasplantados de grupo sanguíneo AB, según grupo etario y tiempo esperado previo al comienzo de las simulaciones.	63
40.	Percentiles de la distribución del tiempo de espera en lista. . .	64
41.	Puntajes por tiempo en lista modificados 1.	66
42.	Percentiles de la distribución del tiempo de espera en lista el primer cambio de política de asignación.	67
43.	Puntajes por tiempo en lista modificados 2.	67
44.	Percentiles de la distribución del tiempo de espera en lista bajo el segundo cambio de política de asignación.	67