

COMPARACIÓN DEL IMPACT RISK SCORE Y DEL MELD-XI EN PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE CARDIACO

Maestría en Cardiología Crítica – Universidad Abierta Interamericana

Tutores: Dr. Ricardo Levin - Dra. Margarita Peradejordi, FHFA

Paola Morejón B, MD.
paola.morejonb@gmail.com

INDICE

I. Resumen 2

II. Introducción 4

1. Planteamiento del problema 4

2. Hipótesis 5

3. Objetivos 5

III. Marco teórico 6

IV. Materiales y métodos 13

1. Tipo de diseño 13
2. Muestra 13
3. Criterios de inclusión 13
4. Criterios de exclusión 13
5. Métodos 14
6. Análisis estadístico 14

V. Resultados 15

VI. Discusión 21

VII. Conclusiones 26

VIII. Bibliografía 26

IX. Agradecimientos 26

I. RESUMEN

El área de la medicina tradicionalmente se ha cracterizado por presentar diversos modelos de predicción de riesgo en diferentes áreas. Sin embargo, en trasplante cardiaco son pocos los scores disponibles, diversas razones se pueden considerar, sin embargo, es preciso dado el tipo de terapia avanzada en estos casos, se cuente con modelos de predicción de riesgo que nos permitan tomar las mejores decisiones de una forma precisa. A la fecha se conocen pocos scores específicos, compararemos el poder pronóstico del IMPACT risk score y del MELD-XI en la estimación del riesgo de mortalidad a los 30 días y la mortalidad condicionada al año post-trasplante cardiaco.

Se analizó retrospectivamente 256 pacientes receptores de trasplante cardiaco en el período enero 2006-septiembre 2017. La mortalidad a 30 días de nuestra población fue de 13.3% (24 pacientes) y la mortalidad anual condicionada del 11.3% (25 pacientes). Acorde la estratificación de riesgo por las categorías del IMPACT score el 52% de nuestra población se encontraba en categoría intermedia. Según las cohortes del MELD-XI score similar porcentaje (51.2%) se encontraba en la cohorte de bajo riesgo. En la predicción de mortalidad a 30 días el AUC-ROC para el IMPACT score fue de 0.6 (IC 95% 0.55-0.67; p=0.02) y del puntaje MELD-XI score, AUC 0.55; IC95%: 0.49-0.61; p=0.36). Comparativamente no existe diferencia entre las AUC

de los scores (p=0.26). Al año no existe diferencia entre las AUC de los scores (p=0.13).

La capacidad discriminativa de los scores es pobre, similar a la determinada por el propio azar. Ninguno de los dos scores puede ser utilizado para la toma de decisiones clínicas.

II. INTRODUCCIÓN:

1. Planteo del problema.

La estratificación pronóstica tiene especial importancia en insuficiencia cardiaca avanzada, diversos escores han sido desarrollados, sin embargo, ninguno de ellos abarca las características necesarias para determinar el momento ideal para referir a los pacientes a centros con terapias avanzadas, trasplante cardiaco y asistencia circulatoria; por lo que la derivación tardía es una característica que impacta negativamente en el pronóstico de estos pacientes, sobre todo caracterizado por el compromiso multiorgánico secundario. A su vez, dadas las características específicas del subgrupo de pacientes a IC avanzada, estos escores no pueden ser extrapolados para establecer el pronóstico en pacientes candidatos a trasplante cardiaco.

En la actualidad y aún más en nuestra región, el trasplante cardiaco (TxC) continúa siendo el tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. Sin embargo, la escasez de donantes ha sido la principal limitante de incrementar el número de pacientes beneficiados de esta terapéutica; esta limitante nos obliga a una adecuada selección de los receptores en un intento de optimizar los recursos de los que disponemos y mejorar los resultados a largo plazo, considerando además que las terapias avanzadas implican un alto costo sanitario.

En TxC son pocos los escores específicos que se han desarrollado, aunque se han considerados datos del registro de la Sociedad

Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT), a la que reporta Fundación Favaloro años previos al ingreso de datos del INCUCAI, es imponente el número de datos del registro americano; la ausencia de datos unificados limita su aplicación *per se* en nuestra población. A pesar de no ser validados, su aplicabilidad se ha generalizado, probablemente no para la toma de decisiones, pero sí para encontrar una manera uniforme y reportar nuestros propios resultados.

En los últimos años, para establecer el pronóstico en pacientes post-trasplante cardiaco se han utilizado el IMPACT score (Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation), y el MELD-XI; los cuales consideran únicamente variables clínicas del receptor.

2. Hipótesis.

Los modelos de predicción del IMPACT risk score y MELD-XI score pueden ser considerados herramientas en la toma de decisiones clínicas.

3. Objetivos.

a. Objetivo General

Comparar el poder pronóstico del IMPACT risk score y del MELD-XI en la estimación del riesgo de mortalidad a los 30 días y la mortalidad condicionada al año post-trasplante cardiaco.

b. Objetivos Específicos

i. Conocer la mortalidad de nuestra cohorte.

ii. Determinar su actuación como modelos de predicción en nuestra población.

iii. Conocer los resultados en mortalidad a corto plazo (30 días) y condicional a largo plazo (1 año) según las diferentes cohortes de cada escore.

III. MARCO TEÓRICO

A pesar de los avances farmacológicos y de dispositivos en la insuficiencia cardiaca (IC), las tasas de morbilidad y mortalidad a largo plazo persisten altas. Desde hace 50 años aproximadamente que Lower y colaboradores (1) describieron la técnica del trasplante cardiaco ortotópico, este se ha convertido en el tratamiento gold estándar para pacientes seleccionados con insuficiencia cardiaca avanzada. En la actualidad la sobrevida al año post-trasplante es del 90% con una media condicional de 13 años (2), notablemente con el paso del tiempo la sobrevida post-trasplante ha mejorado, sobre todo después de 1992 y evidentemente es mejor de lo esperado con la evolución natural de la IC. Los dispositivos de asistencia ventricular son una opción de tratamiento y forma parte de las terapias avanzadas con evidencia y cuya sobrevida al año es ligeramente inferior a la del trasplante cardiaco, debemos considerar la limitación regional para acceder a estos dispositivos, lo que posiciona aún más al trasplante cardiaco como primera opción de tratamiento.

Los desafíos persisten, el paso de los años ha generado incremento del número de pacientes con IC en estadío avanzado sin que el número de donantes aumente proporcionalmente, por lo que se mantiene como el principal factor limitante (3), más allá de la arbitrariedad de los criterios de selección. Independiente del número

de receptores en incremento, hay que considerar la complejidad de los mismos, en la actualidad se ha evidenciado receptores de mayor edad, con soporte circulatorio y sensibilizados, es decir, el perfil del receptor también ha cambiado (4,5). Actualmente en la República Argentina, aproximadamente el 85% de pacientes se trasplanta en situación de emergencia y urgencia, es decir, pacientes que requieren soporte farmacológico o mecánico a corto plazo que son los dispositivos disponibles localmente (6).

Como parte de los esfuerzos para garantizar los resultados en el post-trasplante varios son los avances en relación a la técnica quirúrgica y terapia inmunosupresora; considerando lo mencionado, es indispensable una evaluación precisa del riesgo de mortalidad post-trasplante del potencial receptor, por lo que la estratificación pronóstica juega un rol fundamental para optimizar la utilización de un recurso limitado.

Los escores de riesgo clínico abundan en la medicina, particularmente en a cirugía cardiaca y en el cuidado crítico, tradicionalmente se han utilizado modelos de predicción de riesgo en trasplante de órganos sólidos; sin embargo, específicamente en trasplante cardiaco no contábamos con una herramienta validada y aceptada. No fue hasta el año 2011 que se desarrolló un escore específico para trasplante cardiaco, el “Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation” (IMPACT) (7), un modelo complejo que abarca más de una decena de características, aunque específicamente validado en TxC, en el año 2012 se validó un método conocido y más sencillo

el “Model of End-stage Liver Disease eXcluding INR (MELD XI), inicialmente validado en pacientes candidatos a dispositivos de asistencia ventricular (8) y posteriormente validado específicamente en trasplante cardiaco (9).

Los resultados de sus validaciones individuales las reportaremos a continuación, pero cabe mencionar que la población utilizada en estos trabajos proviene del registro americano y a pesar de ser validados externamente usando la base de datos del ISHLT, nos da la pauta de la necesidad de conocer si los resultados de predicción son extrapolables tomando en cuenta las limitantes específicas locales sobre todo en soporte de mayor complejidad, claramente identificado como factor de riesgo. A la fecha ningún escore ha sido validado (calibración y discriminación) en nuestra región, por lo que el impacto en la práctica clínica debe ser evaluado.

i. Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation” (IMPACT)

En el año 2011, Weiss (7) y colaboradores analizaron los datos provenientes del registro americano, United Network for Organ Sharing (UNOS) con la finalidad de crear y validar un modelo de predicción de riesgo, basándose únicamente en características del receptor. Analizaron a los receptores de trasplante cardiaco de enero 1997 a diciembre del 2008, con seguimiento hasta diciembre del 2010. Se excluyó trasplante multiorgánico y pacientes con corazón artificial total. La cohorte de derivación fue de 17.079 pacientes y la cohorte de

validación de 4299 pacientes. El punto primario, fue la mortalidad post-trasplante al año. Se utilizaron 461 variables, analizadas mediante modelos de regresión logística. Finalmente 12 variables quedaron en el modelo final, el puntaje máximo a alcanzar es de 50 puntos (pt) que representa aquellos cuya sobrevida se afecta de manera más significativa. La fuerte asociación es evidente con un incremento del 14-15% en el odds de mortalidad por cada punto de incremento en el escore de riesgo.

A pesar del ajuste y el objetivo específico de este estudio era el enfoque en las características del receptor independiente del donante, la edad del donante y el tiempo de isquemia persisten como variables dentro del modelo.

Las 12 variables del modelo final que fuertemente predicen la mortalidad del receptor año fuere: edad, bilirrubina, clearance de creatinina, infección, diálisis, raza, género, etiología de la IC, uso de IABP, soporte circulatorio mecánico temporal y ventilación mecánica.

El uso de dispositivos de asistencia ventricular se ha considerado un factor relacionado con la mortalidad anual. En este estudio de validación se decidió estratificar los dispositivos como temporales (extracorpóreos, incluyendo el soporte con membrana de oxigenación extracorpórea) dispositivos pulsátiles antiguos y los dispositivos continuos de nueva generación. Con excepción del Heartmate II,

dispositivo de flujo continuo, todos los otros dispositivos incrementan la mortalidad anual.

IMPACT SCORE	
Variable	Puntos **asignados**
Edad > 60 años	**3**
Albúmina sérica, mg/dl 0-0.99 1-1.99 2-3.99 ≥ 4	 **0** **1** **3** **4**
Clearance de creatinina ml/min ≥ 50 30-49 < 30 Diálisis entre el ingreso a lista y el trasplante	 **0** **2** **5** **4**
Sexo femenino	**3**
Etiología de la IC Idiopática Isquémica Congénicta Otra	 **0** **2** **5** **1**
Infección reciente	**3**
IABP	**3**
Ventilación mecánica pre-trasplante	**5**
Raza Caucásico Afroamericano Hispano Otro	 **0** **3** **0** **0**
Soporte circulatorio temporal	**7**

Dispositivos de asistencia ventricular Pulsátiles Continuos Heartmate II	 **3** **5** **0**
Total	50 puntos

En el 2013 Kilic A, et al (10), validaron externamente este score, utilizaron la base de datos internacional del ISHLT. Se incluyeron 29.242 trasplantes cardiacos ortotópicos realizados entre el 2001 y el 2010. Varios componentes del modelo inicial fueron confirmados como predictores de mortalidad al año, confirmando que el uso de dispositivos de soporte ventricular extracorpóreo incrementa la mortalidad en el post-trasplante. Una variable clínica de interés es la función renal, cuyo odds ratio es comparable al uso de soporte circulatorio mecánico temporal. En esta cohorte además un predictor importante de mortalidad fue la etiología, específicamente las cardiopatías congénitas. En esta cohorte sólo el género femenino y el puente al trasplante con IABP no fueron asociados con mortalidad al año. El IMPACT fue altamente predictivo de mortalidad al año (OR: 1.14; IC 95%: 1.12-1.16; p<0.001) incluso despés del ajuste por edad del donante y tiempo de isquemia. La correlación entre las dos cohortes fue alta (r=0.87; p p<0.001). Además, el modelo fue un predictor significativo de la mortalidad a 30 días y a 5 años. Gracias a estos

resultados, se ha recomendado su incorporación en los registros de trasplante, así como en la valuación de receptores para estandarizar la cuantificación del riesgo.

ii. MELD XI

El "Model for End-Stage Liver Disease (MELD), es un score compuesto de la bilirrubina sérica, creatinina y la relación normalizada internacional o INR (por sus siglas en inglés), una de sus modificaciones, excluye del cálculo final el INR, de esta manera se ha establecido otra opción, el MELD-XI. Aunque el MELD score ha sido validado en pacientes con insuficiencia cardiaca, considerando el uso de anticoagulación sistémica para los pacientes portadores de dispositivos de asistencia ventricular (LVAD) era necesario tomar esta modificación para este grupo de pacientes y validarlo (8), sin que se conozca inicialmente su utilidad en pacientes candidatos a TXC.

El fundamento para aplicar este score se basa en la característica común de disfunción hepática como consecuencia de la insuficiencia cardiaca, evento secundario a hipoperfusión y congestión producto de falla del ventrículo derecho. Se ha evidenciado el compromiso hepático mejora a los 6 meses del trasplante cardiaco (11–13). Los datos actuales del registro internacional de la ISHLT ratifica las dos variables del score como factores relacionados a peores resultados (2). El síndrome hepato-renal que presentan los pacientes con

insuficiencia cardiaca, no sólo se relaciona con progresión de la enfermedad.

El primer trabajo en validar este score en receptores de TXC fue el de Grimm J, et al en el 2015; encontraron que valores altos del MELD-XI score se asociaban a menor sobrevida a los 30 días, al año y a los 5 años (9).

Las herramientas actuales nos permiten de una manera simplificada transmitir la intuición clínica desde el concepto fisiopatológico; sin embargo, su aplicación nos permite estandarizar la comunicación de la estratificación del pronóstico de este subgrupo de pacientes.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

1. Tipo de diseño.

Estudio de cohorte observacional retrospectivo de una base completada de forma prospectiva.

2. Muestra.

Pacientes receptores de trasplante cardiaco en el Hospital Universitario Fundación Favaloro de enero 2006 a septiembre 2017.

3. Criterios de inclusión.

Pacientes mayores de 18 años trasplantados en el Hospital Universitario Fundación Favaloro.

4. Criterios de exclusión.

Pacientes menores de 18 años.

Trasplante combinado de órganos.

Retrasplante cardiaco.

5. Métodos.

Se calculó los escores de riesgo en cada uno de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, acorde las diferentes variables clínicas. Los pacientes fueron estratificados en categorías: IMPACT risk score <5, 5-10 y >10.

El MELD XI escore fue definido = 5.11 x ln (bilirrubina sérica) + 11.76 x ln (creatinina sérica) + 9.44. El límite inferior de la bilirrubina sérica y de la creatinina fue de 1 mg/dl para generar un score mínimo de 9.44. Las cohortes de riesgo bajo (Q1), bajo-intermedio (Q2), intermedio-alto (Q3) y alto (Q4), fueron establecidas basándose en la estratificación por quartilos.

Los valores de bilirrubina y creatinina séricas utilizados para el cálculo fueron al menos de 48 horas del momento del trasplante.

6. Análisis estadístico

Las variables categóricas se describen mediante porcentaje (número). Las variables continuas paramétricas se describirán mediante media ± desvío standard (SD) y mediante media y rango intercuartilo (RIQ) para variables no paramétricas.

Mediante curvas ROC se determinará el poder de discriminación para mortalidad del IMPACT risk score y MELD-XI en valor absoluto, la comparación del área bajo la curva (AUC) obtenido se realizará mediante test de DeLong et al.

Se describirá la sobrevida de la cohorte mediante curvas de Kaplan Meier y se comparará las curvas de sobrevida para cada categoría y cada cohorte de riesgo mediante el test Log-Rank.

Mediante análisis de regresión logística se establecerá los factores de riesgo del receptor asociados a mortalidad a 30 días y la mortalidad anual condicionada. Se evaluará si las categorías del IMPACT scores o las cohortes del MELD score permanecen en el modelo asociándose con el resultado predeterminado de mortalidad. Se utilizó el paquete estadístico de IBM® SPSS® Stadistics, versión 22.

V. RESULTADOS

Se analizó retrospectivamente 256 pacientes receptores de trasplante cardiaco en el período enero 2006-septiembre 2017. La mediana de edad fue de 54 años (42-60), el 29% de la cohorte fueron mujeres. Las características basales se describen en la tabla Nº 1

Tabla Nº 1. Características de la población

CARACTERÍSTICA	TOTAL N=256
Edad (años)	54 (42-60)
Mujeres	73 (29%)
Mayores de 60 años	64 (25%)
Bilirrubina sérica mg/dl	1 (0.7-1.5)
Creatinina sérica mg/dl	1 (0.8-1.3)
Clereance de creatinina (MDRD)	69.6 (56.4-89.3)
Diálisis al momento del trasplante	2 (0.8%)
Etiología de la miocardiopatía Idiopática Isquémica Congénita Otra	 88 (34.4%) 76 (29.7%) 4 (1.6%) 88 (34.4%)

Infección reciente (15 días pre trasplante)	58 (22.7%)
IABP	109 (42.6%)
Ventilación mecánica	15 (5.9%)
Soporte circulatorio ECMO, Centrífuga Berlin Heart	 13 (5.1%) 2 (0.8%)
Situación clínica en lista de espera Electivo Urgencia Emergencia	 49 (19.1%) 81 (31.7%) 126 (49.2%)

IABP: Balón de contrapulsación intra-aórtico

En esta década el 49.2% de pacientes se trasplantó en situación de emergencia. La media del seguimiento de nuestra cohorte fue de 7.4 años (IC 95% 6.71-8.1), se registraron 99 muertes en el seguimiento que representa el 38.67% del total. La mortalidad a 30 días de nuestra población fue de 13.3% (24 pacientes) y la mortalidad anual condicionada del 11.3% (25 pacientes).

Acorde la estratificación de riesgo por las categorías del IMPACT score el 52% de nuestra población se encontraba en categoría intermedia. Según las cohortes del MELD-XI score similar porcentaje (51.2%) se encontraba en la cohorte de bajo riesgo. (Tabla Nº 2)

Tabla Nº2 Sobrevida acorde los scores de riesgo

	Sobrevida a 30 días N=256 (%)	**Sobrevida anual condicionada** N=222 (%)
Total	90.6%	88.7%

IMPACT < 5 PUNTOS IMPACT 5-10 PUNTOS IMPACT > 10 PUNTOS	88 (34.4 %) 133 (52%) 35 (13.6%)	82 (36.9%) 112 (50.5%) 28 (12.6%)
Q1 (9.44) Q2 (9.45-11.58) Q3 (11.59-14.19) Q4 (>14.2)	131 (51.2%) 65 (25.4%) 38 (14.8%) 22 (8.6%)	115 (51.8%) 54 (24.3%) 33 (14.9%) 20 (9%)

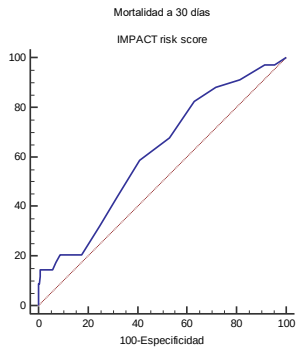
La mediana del puntaje por IMPACT score fue de 6 (3-9) y del MELD-XI 11.58 (9.44-14.2). En el análisis de la mortalidad a 30 días el AUC-ROC para el IMPACT score fue de 0.6 (IC 95% 0.55-0.67; p=0.02), sensibilidad del 82.4% y especificidad 36.9%. El poder discriminativo del puntaje MELD-XI score no fue significativo, su AUC fue de 0.55; IC95%: 0.49-0.61; p=0.36). Aunque la especificidad fue del 91% considerando como punto de cohorte > 16.28 la sensibilidad fue de 23.5% (TablaNº 3). Comparativamente no existe diferencia entre las AUC de los scores (p=0.26) (Figuras Nº 1).

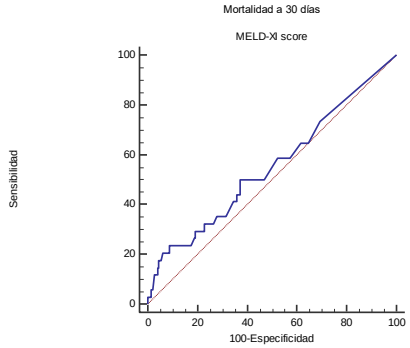
Tabla Nº3 AUC para mortalidad a 30 días

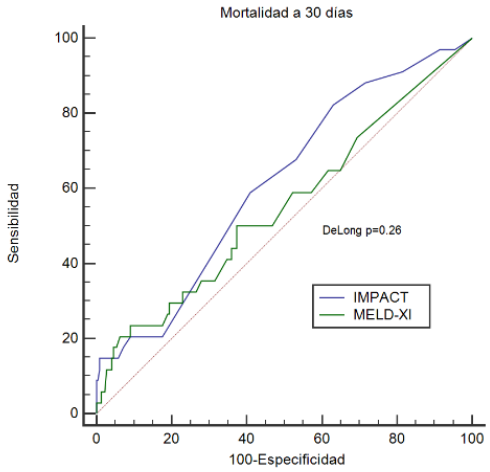
	AUC	Sensibilidad	Especificidad	Punto de cohorte
IMPACT	0.6 (0.55-0.67) p=0.02	82.4%	36.9%	>4
MELD-XI	0.55 (0.49-0.61) p=0.36	23.5%	91%	>16.28

* IMPACT (Índice J de Youden=0.19); MELD-XI (Índice J de Youden=0.14)

Figura Nº1 Curva ROC para mortalidad a 30 días.







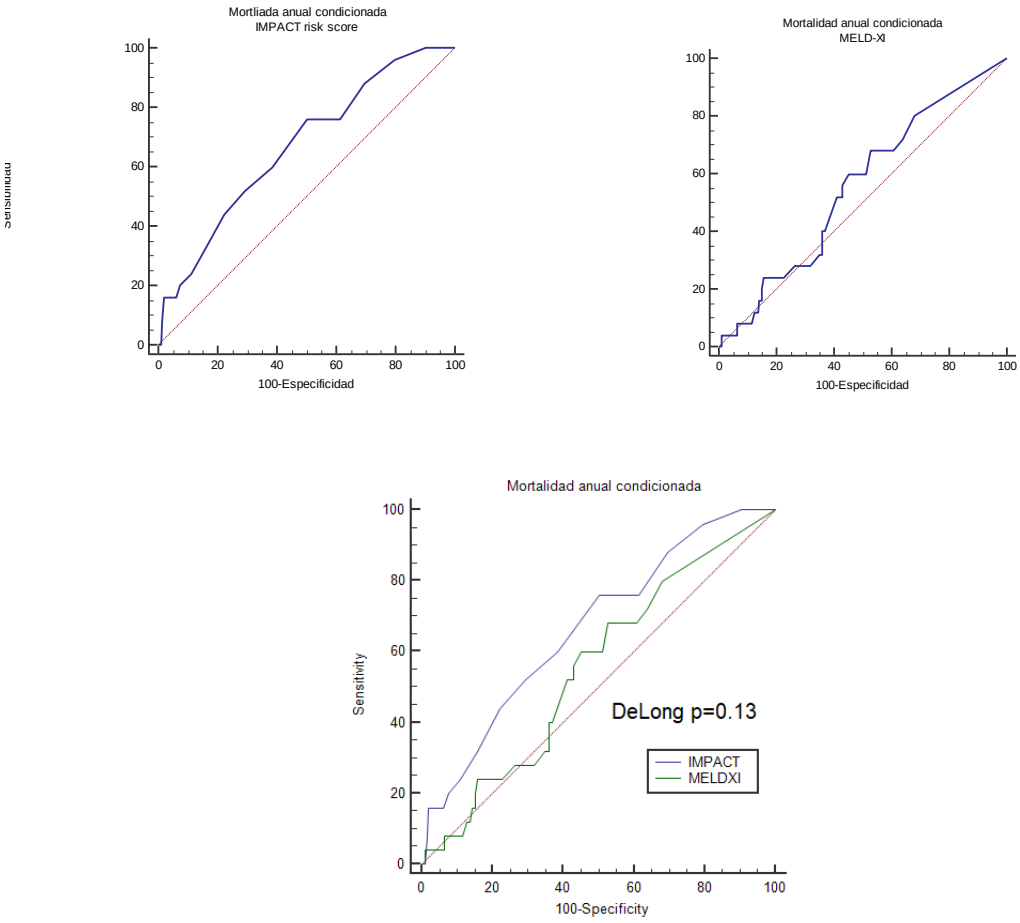
En el análisis de la mortalidad anual condicionada el AUC para el IMPACT score fue de 0.66 (IC 95% 0.55-0.67; p=0.02), sensibilidad del 76% y especificidad 49.7%. El poder discriminativo del puntaje MELD-XI score no fue significativo (AUC: 0.55; IC95%: 0.49-0.62; p=0.35). (Tabla Nº4 y Figura Nº 2). Comparativamente no existe diferencia entre las AUC de los scores (p=0.13).

Tabla Nº 4 AUC para la mortalidad anual condicionada

	AUC	Sensibilidad	Especificidad	Punto de cohorte
IMPACT	0.66 (0.60-0.73) p=0.003	76%	49.7%	>5
MELD-XI	0.55 (0.49-0.62) p=0.35	68%	47%	>11.15

IMPACT (Índice J de Youden=0.25); MELD-XI (Índice J de Youden=0.15)

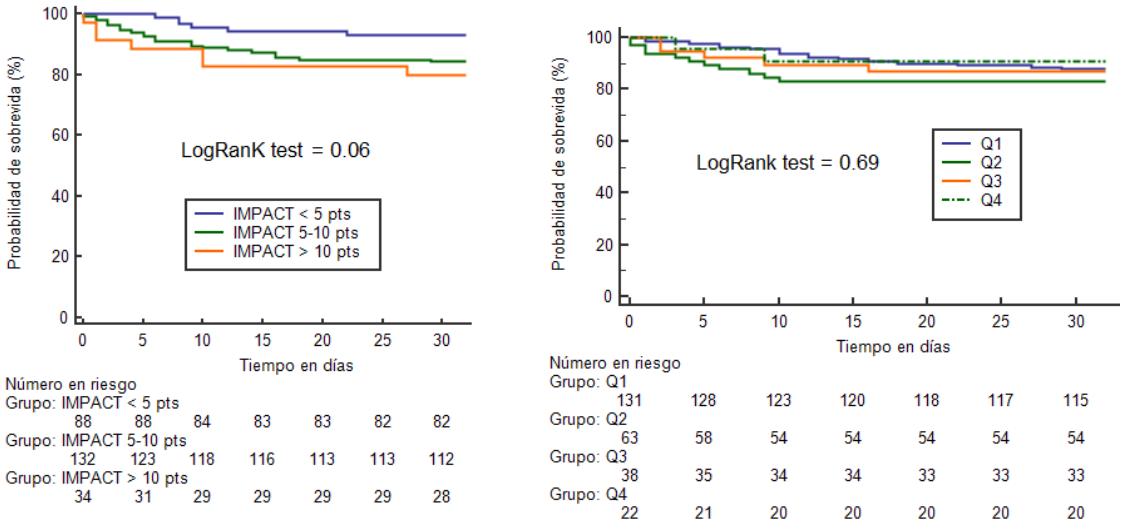
Figura Nº 2 Curva ROC para mortalidad a 30 días.



En el análisis de la mortalidad a 30 días por categorías del IMPACT score, se presentó en el 6.8% (6 p) de la categoría de bajo riesgo; en el 15.8% (21 p) de riesgo intermedio y en el 20% (7 p) de alto riesgo. Con respecto a la categoría de bajo riesgo la categoría de riesgo intermedio tiene duplicado el riesgo de mortalidad (HR: 2.45; IC95%: 1.17-5.09) y en la categoría de alto riesgo este se triplica (HR: 3.21; IC95%: 1.08-9.56). Sin embargo, no existe diferencia significativa (p=0.06). Por cohortes del MELD-XI score Q1 tuvo una mortalidad el 12.2% (16 p), Q2 del 16.9% (11 p); Q3 del 13.2% (5 p) y Q4 del 9.1% (2 p). La asociación de riesgo no fue significativa, Q2 HR: 1.49 (IC95%:

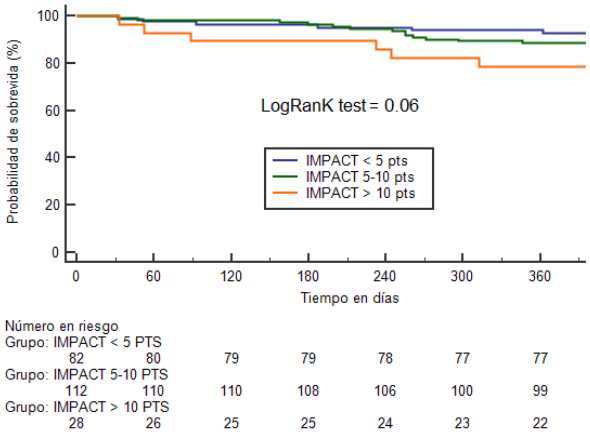
0.65-3.41), Q3 HR: 1.11 (IC95%: 0.41-2.99) y para Q4 HR: 0.75 (IC95%: 0.21-2.56). (Figura Nº 3).

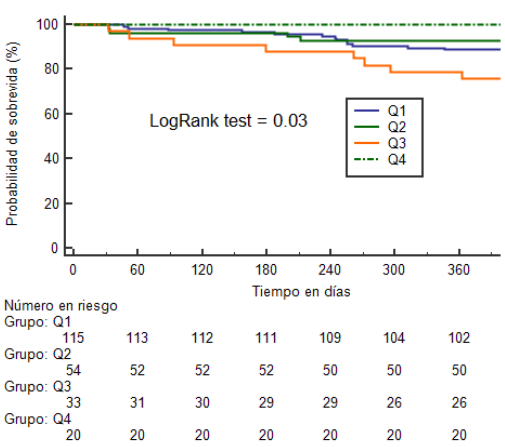
Figura Nº 3 Curvas de sobrevida a 30 días



En el análisis de la mortalidad anual condicionada por categorías del IMPACT score, se presentó en la categoría de bajo riesgo en el 7.3% (6 p); el en 11.6% (13 p) de riesgo intermedio y en el 21.4% (6 p) de alto riesgo. La asociación de riesgo no fue significativa, para la categoría intermedia HR: 1.77 (IC95%: 0.77-4.10) ni para la categoría de alto riesgo HR: 3.21 (IC95%: 0.94-13.23). Por cohortes del MELD-XI score Q1 tuvo una mortalidad el 11.3% (13 p), Q2 del 7.41% (4 p); Q3 del 24.2% (8 p) y Q4 no presentó eventos. La asociación de riesgo no fue significativa, Q2 HR: 0.65 (IC95%: 0.25-1.71), Q3 HR: 2.27 (IC95%: 0.7-7.4). La diferencia entre las curvas de sobre vida de las cohortes del MELD-XI score fue estadísticamente significativa (LogRank test=0.03)

Figura Nº 4 Curvas de sobrevida anual condicionada





Se realizó un análisis uni y multivariado mediante regresión logística de las características basales de la población, el uso de soporte ventilatorio mecánico es un factor independiente asociado a mortalidad a los 30 días (OR: 5.05; IC95%: 1.67-15.25; p=0004). En el análisis de la sobrevida anual condicionada el género femenino se asoció significativamente con mayor sobrevida (OR: 0.38; IC95%: 0.162-0.90; p=0.028) como factor independiente. Las infecciones recientes, son un factor independiente, que duplican el riesgo de mortalidad (OR: 2,57; IC95%: 1.04-6.37) de manera significativa (p=0.04).

Comparativamente mediante regresión logística, ni las categorías del IMPACT score ni las cohortes del MELD score son factores independientes para predecir mortalidad a 30 días, sin embargo, en la predicción de la mortalidad anual condicionada las cohortes del MED-XI tienen mejor desempeño, manteniéndose en el modelo.

VI. DISCUSIÓN

Para la comunidad médica intentar predecir el pronóstico en cada una de las patologías es una tarea obsesiva de todos los días, así lo demuestra el

desarrollo de miles de scores. En la realidad de la práctica asistencial en nuestro medio, no es rutinaria la descripción de los mismos, ni siquiera de los modelos consolidados en insuficiencia cardiaca, cuyos scores probablemente sobre estiman la mortalidad y no consideran las nuevas terapias relacionadas a soporte circulatorio. Sin embargo, ante la indicación de una terapia curativa que conlleva una importante carga socio-económica, como el trasplante cardiaco, la estratificación pronóstica no puede quedar de lado y en este caso los scores no son abundantes.

En el presente estudio retrospectivo de un único centro, se comparó la aplicabilidad de dos scores para determinar su utilidad en la toma de decisiones. Ante la mayor cantidad de variables relacionadas con eventos adversos, las cuales son considerados en el IMPACT score y al ser diseñado específicamente para este grupo de pacientes, parece intuitiva su aplicación, sin embargo, la complejidad del cálculo nos ha llevado a buscar otra opción, en este caso el MELD-XI, score que se basa en la disfunción hepato-renal que presentan los pacientes con IC avanzada, dos simples parámetros que han demostrado consistentemente estar relacionados con malos resultados, incluso pueden alejar a los pacientes del trasplante cardiaco aislado, sin embargo, su cálculo matemático es su mayor limitante. Los datos encontrados sugieren que ningún score está por sobre el otro para estratificación de riesgo, por lo que tomar decisiones clínicas a través de estos, no es aplicable a nuestra cohorte.

Los modelos de estratificación de riesgo disponibles tienen diversas características y quizás la principal de todas, difícil aplicabilidad, sin omitir que todos provienen de cohortes que distan mucho de nuestra realidad, así

por ejemplo, en nuestro medio no podemos considerar el puente a trasplante con soporte circulatorio de largo plazo, dispositivos que a la larga demuestran menor riesgo, siendo el soporte circulatorio temporal, el de mayor uso, 5.1% comparado con 1.7% de la cohorte internacional de validación del score IMPACT (10). Es una característica del centro considerar la indicación de trasplante cardio-renal, motivo, quizás esto explique los valores de creatinina basales, sin embargo, al evaluar la media de la bilirrubina los valores son dentro de la normalidad, sin cruzar el valor relacionado a mortalidad como se reporta anualmente en la ISHLT (2).

De forma individual la mediana del puntaje IMPACT fue similar a la reportada (6 vs 5.1) sin embargo, según los grupos de riesgo, la mayor parte de nuestra población es de riesgo intermedio. Por otra parte, la mediana en relación al MELD-XI fueron similares (9).

Diferentes trabajos hacen énfasis en el rol que tiene la disfunción hepática y renal en el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. Podemos resumir que congestión y perfusión, marcan las características principales y probablemente en ese orden para que los resultados negativos sean consistentes, no sólo con trasplante si no con soporte circulatorio a largo plazo (14–16). Con la literatura actual disponible, no es especulativo afirmar que la disfunción hepática y renal con marcadores de mal pronóstico.

De las series publicadas, Deo et al, calcularon el MELD-XI en 36000 pacientes, en su análisis por regresión logística demostraron que puntajes altos del MELD-XI estaban asociados con mayor mortalidad temprana (OR=1.68; 1.36-2.08; p<0.001) y a largo plazo (HR ajustado= 1.36; 1.25-1.48; p<0.001), resultado similar reportado en una serie contemporánea (9,17).

Datos que difieren de los encontrados en nuestra cohorte, aunque la mortalidad es nuestra cohorte varía del 12 al 16% a 30 días en los diferentes grupos del MELD-score, las diferencias no son estadísticamente significativas. Probablemente esto se deba al tamaño muestral. La mayor mortalidad reportada en el presente trabajo, puede además estar relacionada a otros factores de riesgo que escapan de la relación del eje cardio-hepato-renal; aunque la tasa de trasplantabilidad en soporte circulatorio temporal es alta (datos no publicados), es un conocido factor de riesgo, pudiendo ser éste uno de los factores que sume a los hallazgos del trabajo. Por otro lado, la mediana del MELD_XI para nuestra población fue alta en relación a otras series publicadas, quizás esto se relacione a que se consideró la fórmula original de Heuman, con lo cual los valores de creatinina mínimos eran de 1 para lograr un mínimo de 9.44 de puntaje (18). En nuestro trabajo, la sobrevida condicionada anual tiene diferencias significativas según los diferentes grupos del MELD-XI score.

Por otro lado, aunque el IMPACT score abarca más variables, todas ellas relacionadas a mal pronóstico, cabe destacar la similitud de nuestros resultados en cuanto a las características basales, salvo lo ya mencionado con el soporte circulatorio. Por otro lado, el contener más variables no garantiza mejor rendimiento. Incluso en la literatura tenemos resultados discordantes, así los datos de la ISHLT (2) sugieren que el uso de dispositivos como puente al trasplante duplican el riesgo de mortalidad al año (no comparable con nuestra serie), por otro lado, una serie publicada del UNOS por Patlolla y cols, sugiere que tanto los dispositivos intra como los extracorpóreos incrementan el riesgo de muerte a los 6 meses post-

trasplante (19). Estos dos trabajos difieren de los reportado por Russo y cols (20), quienes identificaron esta asociación negativa únicamente con dispositivos extracorpóreos. Por otro lado Cateleberry y cols, reportan que los dispositivos intracorporeos comparados con IABP no tienen efectos negativos en el post-trasplante (21).

Peradejordi y cols (Heart Failure 2017) compararon los mismos scores añadiendo la variante del INTERMACS, a la misma población, los resultados fueron similares en predicción.

A la fecha, se desconoce estudios que comparen a mayor escala estos dos modelos, si bien estadísticamente no concuerdan con datos de grandes series, de manera individual al analizar las AUC de cada uno de ellos, aplicados a nuestra cohorte su predicción fue pobre.

En trasplante cardiaco, el pronóstico de mortalidad está influenciado por un sin número de variables, no solamente que se relacionan con el receptor, debemos considerar otros factores que claramente los describe Russo y cols (20) en su trabajo, por lo que dejarlos fuera del análisis no parece ser lo aconsejado.

Aunque la aplicación de scores en la práctica para investigación es frecuente su aplicabilidad en la práctica diaria no, por lo tanto, no podemos basar decisiones por sus resultados, aún más conociendo que para que un score sea útil en la práctica clínica no solo debe ser validado o preciso, debe ser una herramienta que ayude a mejorar los resultados.

VII. CONCLUSIONES

La capacidad discriminativa de los scores es pobre, similar a la determinada por el propio azar. Sin embargo, el impacto clínico no puede ser determinado dado la falta de validación en nuestra población, ante la falta de estudios, ninguno de los dos scores puede ser utilizado para la toma de decisiones clínicas en nuestra población. A pesar de ello aplicarlos nos permiten reportar de forma estandarizada nuestros propios resultados.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Lower R, Stofer R, Shumway N. Homovital transplantation of the heart. J Thorac Cardiovasc Surg. 1961;41:196–204.

2. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, JR DH, Kucheryavaya AY, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report—2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. J Hear Lung Transplant. 2018;37(10):1155–68.

3. Colvin M, Smith J, Skeans M, Edwards L, Uccellini K, Snyder J, et al. OPTN/SRTR 2015 annual data report: heart. Am J Transplant. 2017;17(Supplement 1):286–356.

4. Colvin-Adams M, Smith J, Heubner B, Skeans M, Edwards L, Waller C, et

al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: heart. Am J Transplant. 2015;15(Supplement 2):1–28.

5. Eckman P, Hanna M, Taylor D, Starling R, Gonzalez-Stawinski G. Management of the sensitized adult heart transplant candidate. Clin Transplant. 2010;24(6):726–34.

6. INCUCAI. Estadísticas INCUCAI [Internet]. Available from: https://cresi.incucai.gov.ar/cresi/OpenDocument.do?accion=/cresi_intratoracico.do?CLICK_AND_LIST_HABILITADO=true

7. Weiss ES, Allen JG, George J. Arnaoutakis, George TJ, Russell SD, Shah AS, et al. Creation of a Quantitative Recipient Risk Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation (IMPACT). Ann Thorac Surg. 2011;29(3):914–21.

8. Yang J, Kato T, Shulman B, H HT, Farr M, Jorde U, et al. Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support: Use of the Model of End-stage Liver Disease (MELD) and MELD eXcluding INR (MELD-XI) scoring system. J Hear Lung Transplant. 2012;31(6):601–10.

9. Grimm J, AS AS, Magruder J, A AK, V VV, Dungan S, et al. MELD-XI Score Predicts Early Mortality in Patients After Heart Transplantation. Ann Thorac Surg. 2015;100(5):1737–43.

10. Kilic A, Allen J, Weiss E. Validation of the United States-derived Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation (IMPACT) using

international registry data. J Hear Lung Transplant. 2013;32(5):492–8.

11. Giallourakis C, Rosenberg P, Friedman L. The liver in heart failure. Clin Liver Dis. 2002;6(4):947–67.

12. Kim M, Kato T, Farr M, Wu C, Givens R, Collado E, et al. Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: application of the MELD scoring system for outcome prediction. J Am Coll Cardiol. 2013;61(22):2253–61.

13. Dichtl W, Vogel W, Dunst K, Grander W, Alber H, Frick M, et al. Cardiac hepatopathy before and after heart transplantation. Transpl Int. 2005;18(6):697–702.

14. Samsky M, Patel C, DeWald T, Smith A, Felker G, Rogers J, et al. Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications. J Am Coll Cardiol. 2013;61(24):2397–405.

15. Boudoulas KD, Triposkiadis F, Parissis J, Butler J, Boudoulas H. The Cardio-Renal Interrelationship. Prog Cardiovasc Dis [Internet]. 2017;59(6):636–48. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062016301402

16. Ginès P, Schrier R. Renal failure in cirrhosis. N Engl J Med. 2009;361(13):1279–90.

17. Deo S, Al-Kindi S, Altarabsheh S, Hang D, Kumar S, Ginwalla M, et al. Model for end-stage liver disease excluding international normalized ratio (MELD-XI) score predicts heart transplant outcomes: Evidence from the

registry of the United Network for Organ Sharing. J Hear Lung Transplant. 2016;35(2):222–7.

18. Heuman D, Mihas A, Habib A, Gilles H, Stravitz R, Sanyal A, et al. MELD-XI: a rational approach to “sickest first” liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. Liver Transplant. 2007;13(1):30–7.

19. Patlolla V, Patten R, DeNofrio D, Konstam M, Krishnamani R. The Effect of Ventricular Assist Devices on Post-Transplant Mortality: An Analysis of the United Network for Organ Sharing Thoracic Registry. J Am Coll Cardiol. 2009;53(3):264–71.

20. Russo M, Hong K, Davies R, Chen J, Sorabella R, Ascheim D, et al. Posttransplant survival is not diminished in heart transplant recipients bridged with implantable left ventricular assist devices. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;138(6):1425–32.

21. Castleberry A, DeVore A, Southerland K, Meza J, WD WI, Rogers J, et al. Assessing Consequences of Intraaortic Balloon Counterpulsation Versus Left Ventricular Assist Devices at the Time of Heart Transplantation. ASAIO J. 2016;62(3):232–9.

IX. AGRADECIMIENTOS

A mi familia, la verdadera razón de cada paso, mi inspiración para mirar el horizonte y la utopía como los verdaderos límites; sin su apoyo no sería fácil; a la distancia su presencia siempre me acompaña como el motor del día a día.

A mis mentores, Margarita Peradejordi y Daniel Absi, quienes han inspirado mi profesión en los últimos años con su humildad, trabajo, dedicación, academia, exigencia, comprensión y generosidad intelectual, pero sobre todo gracias por su amistad. Margarita además mi eterna gratitud por seguir guiando mi camino, es invaluable el recorrido bajo tu tutela.

Un agradecimiento especial por la confianza brindada al Dr. Rafael Porcile

El agradecimiento es la memoria del corazón.