

Evaluación del riesgo de mortalidad de pacientes de trasplante cardíaco a través de la escala IMPACT en una población latinoamericana

Evaluation of Mortality Risk with the IMPACT Scale in Patients with Cardiac Transplantation from a Latin American Population

ANTONIO FIGUEREDO¹, LUIS E. ECHEVERRÍA², VÍCTOR R. CASTILLO¹, ADRIANA S. MURCIA³, LYDA Z. ROJAS⁴, EDNA M. GAMBOA⁵

RESUMEN

Introducción: Dada la importancia de optimizar la asignación de órganos debido a la escasez de donantes y los altos costos, es fundamental evaluar y mejorar la supervivencia en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. Actualmente no contamos con una herramienta unificada, ampliamente aceptada y específica para evaluar el riesgo de mortalidad en estos pacientes.

Objetivo: Evaluar el desempeño de la escala IMPACT para predecir mortalidad hospitalaria y a un año en pacientes sometidos a trasplante cardíaco en la Fundación Cardiovascular de Colombia.

Material y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo de 72 pacientes. Se determinaron incidencias, curvas de supervivencia, capacidad discriminativa del modelo final y evaluación de los factores asociados con mortalidad.

Resultados: La incidencia de mortalidad hospitalaria fue del 11,11% (IC 95% 4,92-20,72) y al año fue del 23,61% (IC 95% 14,37-35,09). Los pacientes > 60 años (HR 2,68, IC 95% 1,54-4,66; p = 0,000), con depuración de creatinina < 30 ml/min (HR 5,07, IC 95% 1,11-23,15; p = 0,036) y en diálisis (HR 1,66, IC 95% 1,15-2,40; p = 0,006) tuvieron mayor riesgo de mortalidad hospitalaria. Las características asociadas con mortalidad al año fueron: edad > 60 años (HR 1,57, IC 95% 1,11-2,23; p = 0,011), diálisis (HR 1,62, IC 95% 1,18-2,23; p = 0,003), balón de contrapulsación intraaórtico (HR 1,42 IC 95% 1,02-1,98; p = 0,040) y dispositivo de asistencia ventricular (HR 1,57, IC 95% 1,03-2,39; p = 0,034). El área bajo la curva ROC para mortalidad hospitalaria y a un año postrasplante fue 74,22% (IC 95% 50,67-97,76) y 59,09% (IC 95% 42,20-75,97), respectivamente.

Conclusiones: La escala IMPACT tuvo mejor desempeño en la predicción de mortalidad hospitalaria que a un año. Su interpretación debe ser cautelosa mientras se incorporan variables que expliquen su desempeño regional.

Palabras clave: Trasplante de corazón - Mortalidad - Insuficiencia cardíaca

ABSTRACT

Background: Given the importance of optimizing organ allocation due to shortage of donors and high costs, it is essential to assess and improve survival rate in patients undergoing heart transplantation. There is currently no specific, integrated and widely accepted tool to assess mortality risk in these patients.

Objective: To assess the predictive capacity of the IMPACT scale for in-hospital and one-year mortality in patients undergoing heart transplantation at the Colombian Heart Foundation.

Methods: This was a prospective cohort study of 72 patients. Incidences, survival curves, discriminative capacity of the final model, and factors associated with mortality were determined.

Results: The incidence of in-hospital and one-year mortality was 11.11% (95% CI 4.92-20.72) and 23.61% (95% CI 14.37-35.09), respectively. Patients >60 years of age (HR 2.68; 95% CI 1.54-4.66; p=0.000), with creatinine clearance <30 ml/min (HR 5.07; 95% CI 1.11-23.15; p=0.036), and dialysis (HR 1.66; 95% CI 1.15-2.40; p=0.006), had higher risk of in-hospital mortality. The characteristics associated with one-year mortality were age >60 years (HR 1.57; 95% CI 1.11-2.23; p=0.011), dialysis (HR 1.62; 95% CI 1.18-2.23; p=0.003), intra-aortic balloon pump counterpulsation (HR 1.42; 95% CI 1.02-1.98; p=0.040) and ventricular assist device (HR 1.57; 95% CI 1.03-2.3; p=0.034). The area under the ROC curve for in-hospital and one-year mortality after transplantation was 74.22% (95% CI 50.67-97.76) and 59.09% (95% CI 42.20-75.97), respectively.

Conclusions: IMPACT had better performance in predicting in-hospital than one-year mortality at our institution. It should be cautiously interpreted until variables explaining their regional performance are included.

Key words: Heart Transplantation - Mortality - Heart Failure

REV ARGENT CARDIOL 2016;84:487-492. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i5.7069>

Recibido: 25/08/2015 - Aceptado: 28/04/2016

Dirección para separatas: Antonio Figueredo - Fundación Cardiovascular de Colombia, Departamento de Cirugía Cardiovascular - Calle 155ª N° 23-58 - Urbanización El Bosque - Floridablanca, Santander, Colombia - Tel. 57-7-6396767, 57-7-6399292 - e-mail: antoniofigueredo@fcv.org

Fundación Cardiovascular de Colombia, Departamento de Cirugía Cardiovascular

¹ MD Cirujano Cardiovascular

² MD Cardiólogo

³ MD Esp. Epidemiología (c)

⁴ Enf. MSc Epidemiología

⁵ Universidad Industrial de Santander

FUENTES DE APOYO: Institucional.

INTRODUCCIÓN

Evaluar y mejorar la supervivencia en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco es fundamental, dada la importancia de optimizar la asignación de órganos por la escasez de donantes y los altos costos. (1) Actualmente no existe una herramienta unificada, ampliamente aceptada y específica para evaluar el riesgo de mortalidad en estos pacientes.

Se han publicado las escalas RADIAL (Right atrial pressure, recipient Age, Diabetes mellitus, Inotrope dependence, donor Age, Length of ischemic time) enfocada en la predicción de falla primaria del injerto, (2) RSS (Risk Stratification Score), que también predice la pérdida temprana y a un año del injerto, pero incorpora el tiempo de isquemia fría, lo que hace inadecuado a este modelo para la estratificación pretrasplante del riesgo (3) e IMPACT (Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation), (4) elaborado en población norteamericana de UNOS (United Network for Organ Sharing). Este propone un índice cuantitativo de 50 puntos basado en 12 características pretrasplante del receptor de un primer trasplante cardíaco y predice el riesgo de mortalidad a un año. La escala IMPACT fue validada en la población de la base de datos internacional ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation), resultando altamente predictiva para mortalidad a corto y largo plazo. (5)

El objetivo del estudio fue evaluar la capacidad discriminativa del IMPACT en los pacientes adultos llevados a trasplante cardíaco en la Fundación Cardiovascular de Colombia para predecir mortalidad hospitalaria y a un año.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectivo en la Fundación Cardiovascular de Colombia. Se incluyeron consecutivamente todos los pacientes mayores de 18 años sometidos a trasplante cardíaco ortotópico entre octubre de 2004 y septiembre de 2012. La muestra se seleccionó de forma no probabilística.

La información se obtuvo de la historia clínica electrónica y física y fue digitada en una hoja de cálculo Excel® por un médico capacitado para dicha labor. Dentro del programa de trasplante está protocolizado el seguimiento intrahospitalario y telefónico de todos los pacientes.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características de la población según las variables de IMPACT, reportándose los valores absolutos y relativos. Se determinó la incidencia acumulada de mortalidad durante la hospitalización y al año postrasplante con sus respectivos intervalos de confianza del 95% y se estableció la sobrevida para toda la cohorte por medio del método Kaplan-Meier. Se compararon las curvas de sobrevida estratificando por sexo, edad y etiología de la falla cardíaca a través de pruebas *log rank test*. La mortalidad hospitalaria se definió como la muerte durante la estancia hospitalaria postrasplante y mortalidad a un año postrasplante.

El análisis bivariado se realizó mediante el modelo de riesgos proporcionales, regresión de Cox. Se evaluó la capacidad discriminativa del modelo final mediante la curva

ROC (*receiver operating characteristic*). En todas las comparaciones, el valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis se realizó con el programa estadístico Stata versión 12.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigaciones institucional.

RESULTADOS

Se analizaron 72 pacientes trasplantados, el 87,50% eran hombres, el 50% mayores de 51,5 años (mínimo 19 años, máximo 67 años). El 26,39% tenía hipertensión arterial, el 11,11% diabetes mellitus y el 5,56% enfermedad renal crónica. El origen de la falla cardíaca fue idiopática en el 36,11%, isquémica en el 29,17%, chagásica en el 27,78% y de otra causa en el 6,94%. En la Tabla 1 se detallan las características incluidas en la escala IMPACT en la cohorte de estudio.

La incidencia acumulada de mortalidad postrasplante durante la hospitalización fue del 11,11% (IC 95% 4,92-20,72) y al año fue del 23,61% (IC 95% 14,37-35,09).

La sobrevida para toda la cohorte al año fue del 76,39% (IC 95% 64,80-84,60). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las curvas de sobrevida durante la hospitalización por sexo y etiología [$\chi^2(1) = 0,00$ ($p = 0,9967$) y $\chi^2(3) = 5,31$ ($p = 0,1503$), respectivamente]. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas según la edad, siendo mayor la sobrevida en los mayores de 60 años [$\chi^2(1) = 18,39$; $p = 0,000$].

En cuanto a la comparación de curvas de sobrevida al año por sexo o por etiología, tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas [$\chi^2(1) = 0,73$ ($p = 0,3919$) y $\chi^2(3) = 3,65$ ($p = 0,3020$), respectivamente]. Igualmente, se mantuvo la diferencia estadísticamente significativa según la edad [$\chi^2(1) = 7,55$; $p = 0,006$] (Figura 1).

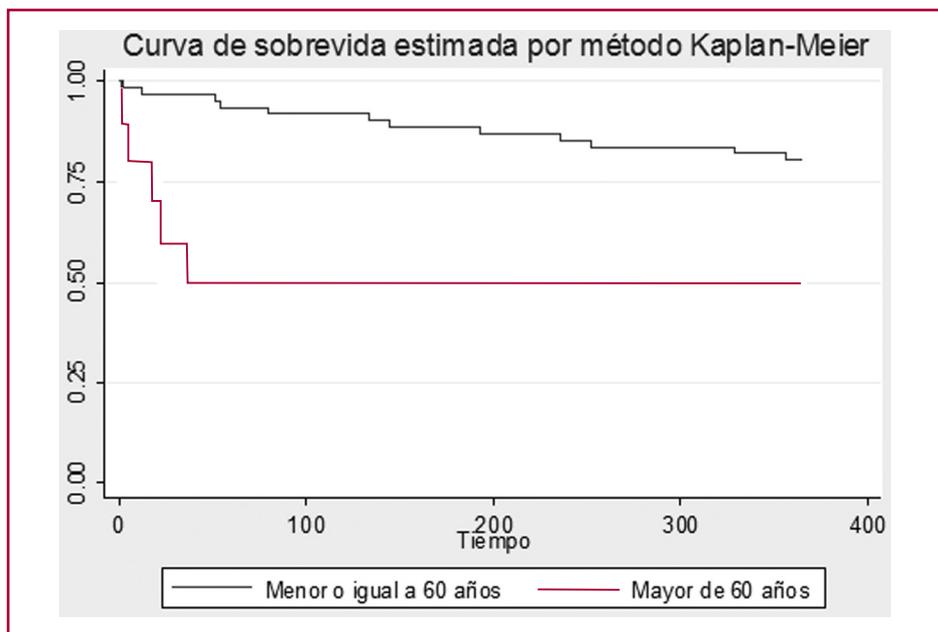
Respecto de las características de la escala IMPACT y su asociación con mortalidad hospitalaria, se encontró que los pacientes mayores de 60 años (HR 2,68, IC 95% 1,54-4,66; $p = 0,000$), con depuración de creatinina menor de 30 ml/min (HR 5,07, IC 95% 1,11-23,15; $p = 0,036$) y que estaban en diálisis (HR 1,66, IC 95% 1,15-2,40; $p = 0,006$) tuvieron mayor riesgo de morir durante la hospitalización en comparación con el grupo de referencia. Las características que resultaron asociadas con mortalidad al año postrasplante fueron: edad mayor de 60 años (HR 1,57, IC 95% 1,11-2,23; $p = 0,011$), estar en diálisis (HR 1,62, IC 95% 1,18-2,23; $p = 0,003$), tener balón de contrapulsación intraaórtico (HR 1,42, IC 95% 1,02-1,98; $p = 0,040$) y tener dispositivo de asistencia ventricular (HR 1,57, IC 95% 1,03-2,39; $p = 0,034$) (Tabla 2).

La mediana del puntaje total del IMPACT fue de 3 puntos, con un valor mínimo de 0 y máximo de 28. En cuanto al rendimiento diagnóstico de la escala IMPACT, el área bajo la curva ROC para la mortalidad hospita-

Tabla 1. Características incluidas en la escala IMPACT (Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation) en la cohorte de estudio (n = 72)

Características	Puntos asignados	n (%)
Edad > 60 años	3	10 (13,89)
Bilirrubina sérica (mg/dl)		
0-0,99	0	52 (72,22)
1-1,99	1	8 (11,11)
2-3,99	3	7 (9,72)
≥ 4	4	5 (6,94)
Depuración de creatinina (ml/min)		
≥ 50	0	52 (72,22)
30-49	2	13 (18,06)
< 30	5	7 (9,72)
Diálisis en la lista y el trasplante	4	4 (5,56)
Sexo femenino	3	9 (12,50)
Etiología de la falla cardíaca		
Idiopática	0	26 (36,11)
Isquémica	2	21 (29,17)
Congénita	5	1 (1,39)
Otra (chagásica, valvular, periparto)	1	24 (33,33)
Infección reciente	3	11 (15,28)
Balón de contrapulsación intraaórtico	3	14 (19,44)
Ventilación mecánica pretrasplante	5	13 (18,06)
Raza (hispano)	0	72 (100,00)
SopORTE circulatorio temporal	7	9 (12,50)
Dispositivos de asistencia ventricular	5	1 (1,39)

Fig. 1. Curvas de supervivencia un año después del trasplante cardíaco, según edad.



laria fue del 74,22% (IC 95% 50,67-97,76) (Figura 2) y para mortalidad a un año fue del 59,09% (IC 95% 42,20-75,97).

Se observa que el punto de corte más discriminativo para mortalidad hospitalaria fue el puntaje mayor o igual a 4 en la escala IMPACT, con sensibilidad del

75%, especificidad del 60,94% y clasificación correcta del 62,5% y para mortalidad a un año el punto de corte más discriminativo fue el puntaje mayor o igual a 2, con el cual se obtiene una sensibilidad del 76,47%, una especificidad del 38,18% y una clasificación correcta del 47,22%.

Variable	Muerte hospitalización		Muerte al año	
	HR	IC 95%	HR	IC 95%
Edad				
≤ 60 años	REF			
> 60 años	2,68	1,54-4,66*	1,57	1,11-2,23*
Bilirrubina sérica (mg/dl)				
0-0,99	REF			
1-1,99	-	-	-	-
2-3,99	0,89	0,11-7,25	1,86	0,53-6,56
≥ 4	-	-	0,71	0,09-5,45
Depuración de creatinina (ml/min)				
< 30	5,07	1,11-23,15*	2,81	0,78-10,10
30-49	0,74	0,08-6,78	1,09	0,30-3,91
≥ 50	REF			
Diálisis en la lista y el trasplante				
Sí	1,66	1,15-2,40*	1,62	1,18-2,23*
No	REF			
Sexo				
Femenino	1,00	0,12-8,17	0,75	0,38-1,47
Masculino	REF			
Etiología de la falla cardíaca				
Otras	1,99	0,18-22,05	0,45	0,12-1,75
Isquémica	6,46	0,75-55,41	1,43	0,50-4,07
Congénita	2,23	-	-	-
Idiopática	REF			
Infección reciente				
Sí	1,29	0,78-2,11	1,39	0,98-1,97
No	REF			
Balón de contrapulsación intraaórtico				
Sí	1,43	0,89-2,32	1,42	1,02-1,98*
No	REF			
Ventilación mecánica pretrasplante				
Sí	1,12	0,82-1,51	1,09	0,87-1,36
No	REF			
Soporte circulatorio temporal				
Sí	1,07	0,84-1,36	1,07	0,90-1,28
No	REF			
Dispositivos de asistencia ventricular				
Sí	1,32	0,84-2,06	1,57	1,03-2,39*
No	REF			

* p < 0,05.

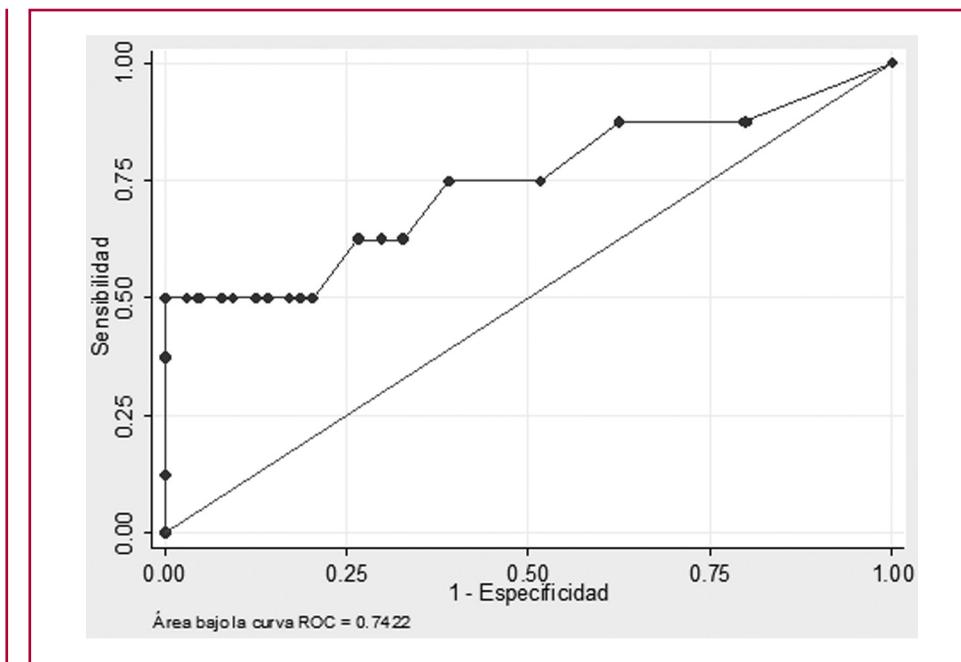
Tabla 2. Factores asociados con mortalidad en la cohorte de estudio

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que IMPACT es una escala con adecuada capacidad predictiva de mortalidad hospitalaria en nuestra institución y las variables asociadas con mayor riesgo fueron edad mayor de 60 años, depuración de creatinina menor de 30 ml/min y pacientes en diálisis.

Aunque la capacidad predictiva global del IMPACT en mortalidad a un año fue definitivamente baja, como variables independientes tuvieron mayor riesgo los pacientes mayores de 60 años, en diálisis, con balón de contrapulsación intraaórtico y con dispositivo de asistencia ventricular. Con respecto al mayor riesgo previsible de mortalidad hospitalaria y a un año en los pacientes mayores de 60 años, consideramos que debemos continuar siguiendo las

Fig. 2. Área bajo la curva ROC para mortalidad hospitalaria.



recomendaciones de las Guías Colombianas de Trasplante Cardíaco, que definen la edad limítrofe para trasplante en 65 años y señala como contraindicación absoluta los mayores de 70 años, resaltando que los pacientes de entre 65 y 70 años deberán ser evaluados en forma individual según sus comorbilidades. (6)

La incidencia acumulada de mortalidad hospitalaria fue del 11,11%, encontrándose dentro del rango de ISHLT, y que en los últimos años ha disminuido de 16% a 9%. La ISHLT reporta 15% de mortalidad al año, aunque existen diferencias regionales evidentes. La incidencia acumulada de mortalidad al año de nuestra cohorte fue del 23,61%, similar a Sudamérica (21%), Europa (20%) y alejándose de Norteamérica (9%). (1) A pesar de las escasas publicaciones sudamericanas, los reportes de mortalidad al año para diferentes centros y países varían en un amplio rango: Brasil 34%, (7) Argentina 20% (8) y Chile 12%. (9) Estas diferencias de mortalidad al año pueden deberse a las dificultades en el seguimiento en los distintos sistemas de salud de la región. Consideramos que el menor funcionamiento del IMPACT en su capacidad predictiva a un año en nuestra población puede relacionarse con otras variables que han demostrado su influencia, como seguridad social y nivel educativo, (10) niveles preoperatorios de péptido natriurético tipo B, (11) tamizaje de anticuerpos reactivos al panel (*panel reactive antibody*, PRA), (12) problemas socioeconómicos durante el seguimiento después del trasplante y adherencia al tratamiento, así como la influencia del volumen institucional. (13) Según la ISHL, la mayoría de los centros (77%) realizan menos de 20 trasplantes por año, como nuestra institución. Un número menor de centros (23%) llevan a cabo 20 o más trasplantes por año y son responsables del 52% de todos los trasplantados. (1) También

puede existir influencia de variables relacionadas con los donantes y que no hacen parte del IMPACT, como edad, género, tiempos de isquemia (14) y relación del peso entre donante y receptor (15), entre otros. Por lo tanto, consideramos pertinente estudiar todas estas variables para mejorar la capacidad predictiva de la escala IMPACT en la mortalidad hospitalaria y a largo plazo en nuestra población.

Nuestro estudio está limitado a una cohorte retrospectiva y a un único centro latinoamericano, por lo que los resultados no son extrapolables a otros centros, dadas las diferencias poblacionales y de recursos. Latinoamérica carece de bases de datos organizadas como UNOS y los datos regionales se obtienen de centros que reportan a la ISHLT, donde el 56% son de Norteamérica, el 37% de Europa y el 5% del resto de centros, incluida Sudamérica. Es imperiosa la necesidad de consolidar la información de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco en Latinoamérica y continuar en la búsqueda de nuevas variables para incluir en una escala propia o ajustada, de amplia aceptación, para, de una forma objetiva, poder predecir la mortalidad a corto y largo plazo, evaluar prospectivamente los candidatos a trasplante, facilitar la discusión clínica con pacientes y familiares, permitir la comparación entre centros de trasplante y optimizar los limitados recursos disponibles tanto económicos como de donantes, entre otros.

CONCLUSIONES

La escala IMPACT tuvo mejor desempeño en la predicción de mortalidad hospitalaria que a un año en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco en nuestra institución. Consideramos que se justifican estudios de validación con mayor población latinoamericana. Es

importante ajustar el índice por variables que puedan afectar la mortalidad a largo plazo debido a la amplia brecha tecnológica y la diversidad sociocultural de la región. Por lo tanto, su interpretación debe ser cautelosa mientras se incorporan variables que expliquen su desempeño regional.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

- Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report- 2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:996-1008. <http://doi.org/bf8p>
- Segovia J, Cosío MD, Barceló JM, Bueno MG, Pavía PG, Burgos R, et al. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:644-51. <http://doi.org/dk6h36>
- Hong KN, Iribarne A, Worku B, Takayama H, Gelijns AC, Naka Y, et al. Who is the high-risk recipient? Predicting mortality after heart transplant using pretransplant donor and recipient risk factors. *Ann Thorac Surg* 2011;92:520-7. <http://doi.org/d4t7wz>
- Weiss ES, Allen JG, Arnaoutakis GJ, 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;92:914-21. <http://doi.org/bhxt52>
- Kilic A, Allen JG, Weiss ES. Validation of the United States-derived Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation (IMPACT) using international registry data. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:492-8. <http://doi.org/bf8t>
- Gómez JE. Guías colombianas de cardiología. Trasplante cardíaco. *Rev Colomb Cardiol* 2009;16(Supl 2):S1-49.
- Bocchi EA, Fiorelli A. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:637-45. <http://doi.org/dckkc>
- Favaloro R, Peradejordi M, Bertolotti A, Diez M, Favaloro L, Gomez C, et al. Results of heart transplantation: 16 years' experience in a center in Argentina. *Transplant Proc* 2010;42:321-3. <http://doi.org/bzx59t>
- Aranguiz-Santander E, Merello L, Pedemonte O, Torres H, Vera A, Albuquerque J. Heart transplantation in Chile: preliminary report from the Gustavo Frick hospital in Vina del Mar. *Transplant Proc* 2007;39:619-21. <http://doi.org/cj5jms>
- Allen JG, Weiss ES, Arnaoutakis GJ, Russell SD, Baumgartner WA, Shah AS, et al. Insurance and education predict long-term survival after orthotopic heart transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:52-60. <http://doi.org/fkhd6j>
- Sachdeva A, Horwich TB, Fonarow GC. Comparison of usefulness of each of five predictors of mortality and urgent transplantation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2010;106:830-5. <http://doi.org/d8t68f>
- Nwakanma LU, Williams JA, Weiss ES, Russell SD, Baumgartner WA, Conte JV. Influence of pretransplant panel-reactive antibody on outcomes in 8,160 heart transplant recipients in recent era. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1556-62. <http://doi.org/dccdj5>
- Arnaoutakis GJ, George TJ, Allen JG, Russell SD, Shah AS, Conte JV, et al. Institutional volume and the effect of recipient risk on short-term mortality after orthotopic heart transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:157-67. <http://doi.org/bzph6x>
- Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA, Martens TP, Garrido M, Davies RR, et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:554-9. <http://doi.org/bxwxfq>
- Jayarajan SN, Taghavi S, Komaroff E, Mangi AA. Impact of low donor to recipient weight ratios on cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:1538-43. <http://doi.org/bqqf>