

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Utilidad del IMPACT score como predictor de riesgo tras el  
trasplante cardiaco en la población española**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Carlos David Ortiz Bautista**

DIRECTOR

**Juan Francisco Delgado Jiménez**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DEL IMPACT SCORE COMO  
PREDICTOR DE RIESGO TRAS EL  
TRASPLANTE CARDIACO EN LA POBLACIÓN  
ESPAÑOLA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Carlos David Ortiz Bautista**

DIRECTOR

**Juan Francisco Delgado Jiménez**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS**  
**MÉDICO-QUIRÚRGICAS**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



Tesis Doctoral

**UTILIDAD DEL IMPACT SCORE COMO**  
**PREDICTOR DE RIESGO TRAS EL**  
**TRASPLANTE CARDIACO EN LA POBLACIÓN**  
**ESPAÑOLA**

**Carlos David Ortiz Bautista**

DIRECTOR

**Juan Francisco Delgado Jiménez**



A mis padres, mi mujer y mis hijos.

# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>11</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>13</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>17</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>21</b>
<b>1.1 INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA.....</b>	<b>25</b>
1.1.1 DEFINICIÓN .....	25
1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	28
1.1.3 ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA.....	29
1.1.4 HISTORIA NATURAL .....	36
<b>1.2 SOPORTE CIRCULATORIO MECÁNICO .....</b>	<b>40</b>
1.2.1 SELECCIÓN DE PACIENTES .....	41
1.2.2 RESULTADOS Y COMPLICACIONES .....	45
<b>1.3 TRASPLANTE CARDIACO.....</b>	<b>49</b>
1.3.1 HISTORIA .....	49
1.3.2 RESULTADOS .....	51
1.3.3 FACTORES PRONÓSTICOS.....	57
1.3.4 MODELOS PREDICTIVOS PRONÓSTICOS EN TRASPLANTE CARDIACO.....	59

<b>2. HIPÓTESIS .....</b>	<b>74</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>76</b>
<b>4. PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>78</b>
<b>4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y FUENTE DE LOS DATOS</b>	
<b>78</b>	
<b>4.2 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO .....</b>	<b>80</b>
<b>4.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES .....</b>	<b>80</b>
<b>4.4 MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....</b>	<b>83</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>85</b>
<b>5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN A</b>	
<b>ESTUDIO.....</b>	<b>85</b>
<b>5.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....</b>	<b>87</b>
<b>5.3 EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DEL</b>	
<b>IMPACT SCORE COMO MODELO PREDICTIVO .....</b>	<b>89</b>
5.3.2 CALIBRACION .....	91
5.3.3 DISCRIMINACION.....	92
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>95</b>

<b>6.1 COMPORTAMIENTO DEL IMPACT SCORE COMO MODELO PREDICTIVO .....</b>	<b>96</b>
<b>6.2 DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN PRONÓSTICA .....</b>	<b>100</b>
6.2.1 INVESTIGACIÓN DE LOS FUNDAMENTOS PRONÓSTICOS .....	102
6.2.2 INVESTIGACIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS 104	
6.2.3 INVESTIGACIÓN EN MODELOS PREDICTIVOS.....	106
6.2.4 INVESTIGACIÓN EN MEDICINA ESTRATIFICADA....	114
<b>6.3 MODELOS PRONÓSTICOS EN LA ERA DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL (“MACHINE LEARNING”)</b> .....	<b>116</b>
<b>6.4 RESULTADOS DEL TRASPLANTE EN ESPAÑA..</b>	<b>122</b>
<b>6.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>131</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>134</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>137</b>
<b>9. ANEXO .....</b>	<b>167</b>



# ABREVIATURAS

**BNP:** péptido natriurético B

**DE:** desviación estándar

**ECMO:** oxigenador de membrana extracorpóreo

**FEVI:** fracción de eyección de ventrículo izquierdo

**NT-ProBNP:** fracción amino-terminal del pro-péptido natriurético B

**NYHA:** New York Heart Association

**PECP:** prueba de esfuerzo cardiopulmonar

**T6M:** test de los 6 minutos

**VE/VCO<sub>2</sub>:** relación ventilación minuto-producción de dióxido de carbono

**VO<sub>2</sub>:** consumo pico de O<sub>2</sub>



# RESUMEN

**Antecedentes:** La insuficiencia cardiaca es uno de los problemas de salud pública más importantes debido a su morbilidad y a los costes sanitarios asociados. Datos procedentes de publicaciones recientes muestran que entorno al 5% de los pacientes con insuficiencia cardiaca se encuentran en estadios avanzados, afectando actualmente entre 250.000 y 500.000 pacientes en Estados Unidos. A pesar de los avances en el tratamiento médico basado en la evidencia en las últimas décadas, la supervivencia a largo plazo de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada es muy pobre.

El trasplante cardiaco sigue siendo en la actualidad el tratamiento de elección en determinados pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada con una supervivencia actual al año del 85% y una mediana de supervivencia de 12 años. Sin embargo, la falta de órganos en los últimos años ha provocado un descenso en el número de trasplantes cardiacos y un aumento del porcentaje de trasplantes urgentes bajo soporte circulatorio mecánico. Este hecho nos obliga a seleccionar de forma adecuada a los receptores de trasplante cardiaco para conseguir los mejores resultados posibles y optimizar con ello los recursos de los que disponemos. En este sentido, se ha desarrollado un score pronóstico que predice la mortalidad a corto y largo plazo en función de la situación clínica del receptor, el IMPACT score (*Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation*). Dicho score fue diseñado y validado internamente basándose en una serie de más de 21.000 pacientes procedentes del registro americano *United Network for Organ Sharing* (UNOS). Recientemente, dicho score ha sido validado externamente en una serie de más de 29.000 pacientes

procedentes del registro de la *International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), demostrando una buena correlación entre la mortalidad observada y esperada ( $r= 0.87$ ,  $p<0.001$ ). Sin embargo, de acuerdo con los estándares en la investigación de modelos predictivos, antes de implementar un score de riesgo en la toma de decisiones clínicas, debe evaluarse su capacidad de discriminación y el impacto de su uso en la práctica clínica o en el pronóstico de los pacientes.

**Hipótesis:** El comportamiento del IMPACT score como modelo predictivo de mortalidad tras el trasplante cardiaco en la población española es bueno y por lo tanto trasladable a nuestra práctica clínica.

**Objetivos:** El objetivo primario de este trabajo es realizar un estudio de validación externa geográfica del IMPACT score en la población española. El objetivo secundario es describir los resultados del trasplante cardiaco de una cohorte contemporánea en España.

**Materiales y métodos:** Se analizaron retrospectivamente los adultos ( $> 16$  años) que se sometieron a un trasplante cardiaco de forma consecutiva en España desde enero de 2000 hasta diciembre de 2015. Se ha realizado un análisis descriptivo de toda la muestra y a cada paciente se le ha calculado su valor individual del IMPACT score en el momento del trasplante. Se ha analizado la mortalidad al año del trasplante de toda la serie y se ha comparado la mortalidad de acuerdo con los distintos grupos del IMPACT score (0-2ptos; 3-5ptos; 6-9ptos; 10-14ptos;  $\geq 15$ ptos). Se ha evaluado la correlación existente entre la mortalidad observada en nuestra serie y la esperada de

acuerdo con el IMPACT score. Por último, la capacidad de discriminación del IMPACT score ha sido valorada mediante el área bajo la curva ROC.

**Resultados:** De los 4.008 trasplantes cardiacos (excluyendo retrasplantes y trasplantes combinados de otro órgano) realizados en España entre enero de 2000 hasta diciembre de 2015 se incluyeron en el análisis aquellos pacientes de los que se disponían de todas las variables necesarias para el cálculo del IMPACT score (N=2.814). La edad media fue  $53 \pm 12$  años, el 78% fueron varones y en el 31% de los casos la etiología fue miocardiopatía dilatada isquémica. El 13% de los pacientes tuvieron infección previa al trasplante, el 2% de los pacientes precisaron terapia de reemplazo renal, mientras que el 14% y el 27% precisaron ventilación mecánica y asistencia circulatoria respectivamente. El valor medio  $\pm$  DE del IMPACT score en la serie fue  $6.3 \pm 4.9$  puntos. La supervivencia global de la serie (IC 95%) al año del trasplante fue del 79.1% (77.6% - 80.6%) y la mediana de supervivencia ligeramente superior a los 12 años. La supervivencia al año del trasplante de acuerdo a los distintos grupos predefinidos del IMPACT score fueron 84.6% vs. 81.3% vs. 79.4% vs. 76.4% vs. 58.3% (test *Log-Rank*:  $p < 0.001$ ). El coeficiente de correlación entre la mortalidad observada en nuestra serie y la esperada de acuerdo al IMPACT score fue de 0.78, mientras que su capacidad de discriminación fue baja (AUC = 0.52).

**Conclusiones:** La supervivencia del trasplante cardiaco en España se ajusta a la esperada por el IMPACT score, por lo que existe buena calibración del modelo predictivo. Sin embargo, su capacidad de discriminación a la hora de predecir la mortalidad es baja. A la vista de estos datos, es probable que necesitemos trabajos que tengan como objetivo la actualización del IMPACT score antes de poder

implementarlo en la toma de decisiones de nuestra práctica clínica diaria. Por otro lado, faltan estudios que evalúen el impacto clínico de su aplicación en los resultados del trasplante cardiaco.

# SUMMARY

**Background:** Heart failure is one of the most important public health problems due to its associated morbimortality and high health-care cost. Data from recent reports show that 5% of heart failure patients have end-stage disease, currently affecting 250,000 to 500,000 patients in United States. Despite the advances in evidence-based medical treatment in the last decades, long-term survival of advanced heart failure patients is dismal.

Heart transplant remains as the gold standard of care for some advanced heart failure patients with current 1-year survival rates of 85% and median survival of 12 years. However, the low organ availability makes imperative to stratify the risk of patients undergoing heart transplantation to improve outcomes. In this regard, a prognostic score that predicts short and long term mortality regarding on recipient clinical situation has been developed, the IMPACT score (Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation). This score was designed and internally validated based on a series of more than 21,000 patients from the American United Network for Organ Sharing (UNOS) registry. Recently, this score has been externally validated in a series of more than 29,000 patients from the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) registry, demonstrating a good correlation between the observed and expected mortality ( $r = 0.87$ ,  $p < 0.001$ ). However, according to the standards in prediction model research, before implementing a risk score in daily clinical decision making, their discrimination ability and impact in clinical practice or prognosis should be evaluated.

**Hypothesis:** The performance of the IMPACT score as a predictive model of mortality after cardiac transplantation in the Spanish population is good and therefore transferable to our daily clinical practice.

**Objectives:** The primary objective of this work is to externally validate the IMPACT score in the Spanish cohort. The secondary objective is to describe heart transplant outcomes in a contemporary Spanish cohort.

**Material and methods:** We retrospectively review adults (> 16 years) who consecutively underwent heart transplant in Spain from January 2000 to December 2015. A descriptive analysis of the series was performed and individual values of the IMPACT score were calculated for each patient at the time of heart transplant. Overall 1-year mortality after heart transplant was assessed and 1-year mortality rates between predefined IMPACT score groups (0-2pts, 3-5pts, 6-9pts, 10-14pts,  $\geq 15$ pts) were compared. Correlation between the observed and expected mortality according to the IMPACT score was evaluated. Finally, the discrimination ability of the IMPACT score was assessed by the area under the ROC curve.

**Results:** We identified 4,008 orthotopic heart transplants (excluding retransplantation and combined transplantation). Of them, those patients with all the necessary variables to calculate the IMPACT score were included in the analysis (N = 2,814). Mean age was  $53 \pm 12$  years, 78% were male and 31% had dilated ischemic cardiomyopathy. Prior to transplantation, 13% of patients had infection, 2% required renal replacement therapy, 14% required mechanical ventilation and 27% mechanical

circulatory support. Mean value of the IMPACT score was  $6.3 \pm 4.9$  points. Overall 1-year survival rate (95% CI) was 79.1% (77.6% - 80.6%) with a median survival slightly superior to 12 years. Kaplan-Meier 1-year survival by predefined IMPACT score groups was 84.6% vs. 81.3% vs. 79.4% vs. 76.4% vs. 58.3% respectively (Log-Rank test:  $p < 0.001$ ). Correlation between the observed mortality in our series and that expected according to the IMPACT score was good ( $r = 0.78$ ), while its discrimination ability was poor ( $AUC = 0.52$ ).

**Conclusions:** Heart transplant outcomes in Spain are adjusted to that expected by the IMPACT score, so there is good calibration of the predictive model. However, its predictive strength of one-year mortality is poor. In light of these results, further studies base on updating the IMPACT score are needed before we can implement it in our daily clinical decision-making. On the other hand, there is a lack of studies that evaluate the clinical impact of its application on heart transplantation outcomes.



# 1. INTRODUCCIÓN

El cambio epidemiológico más relevante del siglo XX ha sido la reducción de la mortalidad y morbilidad por enfermedades transmisibles y el incremento de las enfermedades no transmisibles entre las que destacan el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y las enfermedades respiratorias crónicas.<sup>1</sup> De todas ellas, las enfermedades cardiovasculares son hoy en día la principal causa de morbimortalidad en los países desarrollados.<sup>2,3</sup> En la última década, el número de muertes cardiovasculares han aumentado más de un 10%, siendo responsables hoy en día de aproximadamente un tercio de todas las muertes.<sup>4,5</sup> Este incremento global de la mortalidad cardiovascular se debe en gran medida al envejecimiento y crecimiento de la población.<sup>5</sup> Aproximadamente el 95% de todas las muertes cardiovasculares son atribuibles a la cardiopatía isquémica, ictus, insuficiencia cardiaca, miocardiopatías, cardiopatía reumática y fibrilación auricular<sup>5</sup>, siendo la cardiopatía isquémica responsable de la mitad de ellas.<sup>4</sup>

Por otro lado, durante el último medio siglo, los importantes avances en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares han permitido una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular ajustada por la edad en países industrializados en un 15%.<sup>2,5,6</sup> La insuficiencia cardiaca representa la excepción de estas tendencias alentadoras ya que, aunque la supervivencia de este tipo de patologías se haya visto incrementada, una vez establecido el daño miocárdico la enfermedad cardiaca continúa su progresión, aumentando con ello la población en riesgo de sufrir insuficiencia cardiaca. Este hecho, sumado al envejecimiento de la población,

que lleva consigo un aumento de la prevalencia de patología y factores de riesgo cardiovascular (cardiopatía isquémica, hipertensión, diabetes mellitus,...) y por tanto mayor probabilidad de desarrollar insuficiencia cardiaca, han convertido a la insuficiencia cardiaca en un problema epidemiológico a nivel mundial con importante morbimortalidad y gasto sanitario asociado.

Actualmente se estima que la insuficiencia cardiaca crónica afecta al 2% de la población mundial, unos 38 millones de personas.<sup>7,8</sup> La prevalencia de la insuficiencia cardiaca es dependiente de la edad, afectando a menos del 2% de las personas menores de 60 años y más del 10% en aquellas mayores de 75 años, siendo la principal causa de ingreso hospitalario en este último grupo de edad.<sup>2</sup> De nuevo, como consecuencia del envejecimiento de la población y la mejoría de los tratamientos para las enfermedades cardiovasculares, se espera que la prevalencia de la insuficiencia cardiaca aumente un 25% en los próximos 20 años.<sup>9</sup> Los costes relacionados con la insuficiencia cardiaca suponen el 2-3% del gasto sanitario de los sistemas de salud de países desarrollados y se espera que dicho gasto aumente por encima del 125% en el plazo de 20 años.<sup>2,9</sup> En el año 2012, se estimó que el gasto sanitario de la insuficiencia cardiaca estaba en torno a 31 billones de dólares, de los cuales 2/3 son atribuidos a costes médicos directos y se prevé que para el año 2030 el gasto ascienda a casi 70 millones de dólares.<sup>2</sup> En el caso particular de España, datos recientes muestran como la insuficiencia cardiaca supone un gasto anual de más de 500 millones de euros, el 7% del presupuesto sanitario, siendo la principal fuente de gasto las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (casi el 40% del gasto).<sup>10</sup>

Los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen un pronóstico pobre, con alta tasa de ingresos hospitalarios y mortalidad. De hecho, la insuficiencia cardiaca es la principal causa de ingresos hospitalarios, sobre todo en pacientes mayores de 65 años.<sup>7</sup> La implementación del tratamiento basado en la evidencia de la insuficiencia cardiaca (antagonistas de eje neurohormonal y dispositivos cardiacos) han permitido una reducción tanto en la tasa de reingresos hospitalarios como de mortalidad, pero estas permanecen todavía elevadas. Así, un análisis reciente sobre más de 21.000 pacientes procedentes del registro americano “*Get With The Guidelines Heart Failure*” muestra como el 19% de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca reingresaron de forma precoz dentro de los 30 días tras el alta, con una leve mejoría en los últimos años.<sup>11</sup> En este sentido, en nuestro país las tasas de reingreso a 30 días se ha reducido hasta el 14%, siendo la pérdida de peso intensiva (>5.4%) y la reducción significativa (>40%) de las cifras de NT-ProBNP factores protectores de reingreso precoz a 30 días.<sup>12</sup> Estos resultados en cuanto a reingresos hospitalarios son similares tanto en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida como en pacientes con fracción de eyección preservada.<sup>13</sup> La mayor aplicación de las guías de práctica clínica en países industrializados, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, ha resultado en algunas mejoras en el pronóstico. La supervivencia después del diagnóstico de insuficiencia cardíaca ha mejorado durante los últimos 30 años, la tasa de mortalidad ajustada por edad ha disminuido y la edad promedio de muerte por insuficiencia cardíaca ha aumentado.<sup>14</sup> Sin embargo, a pesar de estas modestas mejoras, actualmente la mortalidad al 1 año en los pacientes con insuficiencia cardiaca está entre el 20% y el 30%, mientras que la mortalidad a 5 años es todavía cercana al 50%<sup>2</sup>, peor que la supervivencia de muchos cánceres.<sup>15</sup>

A pesar de la mejora del pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca, dada la naturaleza progresiva de la patología, algunos de estos pacientes llegan a estadios avanzados de la enfermedad, lo que se conoce como insuficiencia cardiaca avanzada o estadio D. Con el aumento de la prevalencia de pacientes con insuficiencia cardiaca, a parte de la morbimortalidad y el gasto sanitario asociado, otra preocupación es el incremento del número de pacientes que requerirán terapias avanzadas en la evolución de la enfermedad, como el trasplante cardiaco y el soporte circulatorio mecánico. La identificación de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada es una tarea clínicamente relevante porque los tratamientos son limitados, la morbilidad es progresiva y la supervivencia es corta.<sup>16</sup> Dado este mal pronóstico y a pesar del desarrollo progresivo de los dispositivos de asistencia ventricular, el trasplante cardiaco continúa siendo el tratamiento de elección para determinados pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada debido a su mejor supervivencia a largo plazo.<sup>17</sup> Sin embargo, la baja disponibilidad de órganos hace imperativo estratificar el riesgo de pacientes derivados para trasplante cardiaco en un intento de mejorar los resultados de una terapia escasa. En este sentido se han desarrollado y aplicado diversos scores de riesgo de mortalidad específicos del trasplante cardiaco en los últimos años. A lo largo de este trabajo describiremos la epidemiología de la insuficiencia cardiaca avanzada, su historia natural y pronóstico, sus estrategias terapéuticas (trasplante cardiaco y soporte circulatorio mecánico), centrándonos principalmente en los modelos de predicción de mortalidad perioperatoria del trasplante cardiaco desarrollados hasta la fecha, en especial en el IMPACT score, y valoraremos si éste último tiene utilidad clínica en la toma de decisiones de la práctica clínica en el ámbito del trasplante cardiaco en nuestro país.

## 1.1 INSUFICIENCIA CARDIACA AVANZADA

### 1.1.1 DEFINICIÓN

Definir de forma precisa la insuficiencia cardiaca avanzada es importante para ser poder identificar correctamente a los pacientes y facilitar su derivación a centros con programas específicos en el manejo de la misma, la adecuada selección de pacientes que puedan ser candidatos a terapias avanzadas (trasplante cardiaco y soporte circulatorio mecánico) y la inclusión de pacientes en ensayos clínicos en este campo. Sin embargo, se ha visto que resulta complicado encontrar una definición puesto que la evolución de la insuficiencia cardiaca es variable y no siempre es posible determinar su curso de forma precisa.<sup>18</sup> En una revisión reciente de ensayos clínicos en insuficiencia cardiaca avanzada se ha visto que existe mucha variabilidad en los criterios de inclusión, siendo la función ventricular izquierda (FEVI) y la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) los parámetros usados de forma más consistente en todos los estudios.<sup>19</sup> Sin embargo, definir la insuficiencia cardiaca avanzada de acuerdo a un único parámetro aislado, como síntomas o mortalidad, puede resultar erróneo en una patología tan compleja. Por un lado, definir la insuficiencia cardiaca avanzada de acuerdo a la mortalidad es complicado puesto que no hay un consenso establecido sobre cuál es la supervivencia esperada que defina el estado avanzado y por otro, los síntomas son inespecíficos y no necesariamente se correlacionan con la mortalidad.<sup>20</sup> De aquí surge la necesidad de un enfoque sistemático para definir la insuficiencia cardiaca

avanzada con el objetivo final de llegar a un consenso ampliamente aceptado por los profesionales y con aplicación clínica.

La primera definición de insuficiencia cardiaca avanzada se publicó en el año 1998 por Adams y Zannad.<sup>21</sup> Esta primera definición sintetizaba la literatura disponible en ese momento respecto a los marcadores pronósticos de la insuficiencia cardiaca. Así, estos autores definieron la insuficiencia cardiaca avanzada como la presencia de una FEVI <30% y limitación de la capacidad funcional determinada por la persistencia de clase funcional III-IV de la NYHA o un consumo pico de oxígeno <14 ml/kg/min a pesar de tratamiento médico estándar durante al menos 3 meses.<sup>21</sup> Esta definición permitía identificar a ese subgrupo de pacientes con insuficiencia cardiaca con riesgo de morbimortalidad y que se pudieran beneficiar de tratamientos experimentales o terapias avanzadas en centros especializados en insuficiencia cardiaca ya que los autores observaron que en los pacientes del estudio SOLVD la presencia o no de estos criterios mayores se relacionaba con la mortalidad en el seguimiento a largo plazo.

Sin embargo, desde la publicación de esta primera definición de insuficiencia cardiaca avanzada se han producido múltiples avances en el conocimiento de la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Por este motivo en los últimos 20 años diversas sociedades científicas han publicado documentos de consenso que actualizaban la definición de insuficiencia cardiaca avanzada.<sup>22</sup> A lo largo de estas actualizaciones se han ido incluyendo aspectos tan relevantes como la utilidad diagnóstica del péptido natriurético B (BNP) y la fracción amino-terminal del pro-BNP (NT-ProBNP), la importancia de los síntomas avanzados en el contexto de la insuficiencia cardiaca con FEVI preservada, la disponibilidad de nuevos tratamientos farmacológicos (ivabradina, antialdosterónicos, inhibidores del

receptor de angiotensina y neprilisina) y no farmacológicos (desfibrilador automático implantable, terapia de resincronización, dispositivos de asistencia ventricular) así como la importancia tanto de los ingresos hospitalarios como las visitas ambulatorias no programadas para tratamiento diurético o vasoactivo intravenoso como parte de los criterios diagnósticos.<sup>22</sup>

Para abordar estos aspectos, recientemente se ha publicado una actualización de la definición de insuficiencia cardiaca avanzada de 2007 por la Sociedad Europea de Cardiología.<sup>22</sup> De acuerdo con esta actualización, para poder definir que un paciente presente insuficiencia cardiaca avanzada, todos los siguientes criterios deben cumplirse en presencia de tratamiento médico optimizado:

1. Síntomas severos y persistentes de insuficiencia cardiaca (clase funcional NYHA III o IV).
2. Disfunción cardiaca severa definida como: FEVI  $\leq$ 30%, fallo aislado de ventrículo derecho (displasia arritmogénica de ventrículo derecho) o valvulopatía severa no operables o anomalía congénita o valores de BNP/NT-ProBNP persistentemente elevados (o en aumento) y datos de disfunción diastólica severa o alteraciones estructurales de ventrículo izquierdo de acuerdo con la definición europea de IC con fracción de eyección preservada y rango medio.
3. Episodios de congestión sistémica o pulmonar que precisan altas dosis de diuréticos intravenosos (o combinación de diuréticos) o episodios de bajo gasto que requieren soporte inotrópico/drogas vasoactivas o arritmias

malignas que provocan más de una visita imprevista o ingreso hospitalario en los últimos 12 meses.

4. Deterioro severo de la capacidad funcional definido como imposibilidad para realizar ejercicio, distancia <300 metros en el test de los 6 minutos o un consumo pico de oxígeno estimado <12-14 ml/kg/min.

\*Además de los criterios mencionados arriba, la afectación extracardiaca debida a la insuficiencia cardiaca (caquexia, enfermedad renal, hepatopatía) o hipertensión pulmonar del grupo 2 pueden estar presentes, aunque no son necesarios.

### **1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA**

Como comentábamos anteriormente, en las últimas décadas se ha producido un cambio en la definición y prevalencia de la insuficiencia cardiaca avanzada a medida que el tratamiento médico ha ido evolucionando. Dado el continuo cambio en las definiciones de insuficiencia cardiaca avanzada y el hecho de que la mayoría de los síntomas avanzados son inespecíficos, la verdadera prevalencia de la insuficiencia cardiaca avanzada es escasa e imprecisa.<sup>23</sup> Un estudio poblacional de una muestra aleatoria de la base de datos del condado de Olmstead, Minnessota, sugiere que <0.5% de los pacientes con insuficiencia cardiaca se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad.<sup>24</sup> Por otro lado, datos procedentes del registro ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure*) sugieren que el 5% de los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen una situación terminal con síntomas refractarios al tratamiento médico convencional.<sup>25</sup> Sin embargo, el aumento de la supervivencia con la introducción de

fármacos bloqueadores del eje neurohumoral, así como el uso generalizado del desfibrilador automático implantable en prevención primaria, ha provocado un aumento de la prevalencia de la insuficiencia cardiaca avanzada.<sup>26</sup> En estudios más recientes, la prevalencia de la insuficiencia cardiaca avanzada se sitúa entre el 1% y el 10% de la población con IC<sup>19,20,27</sup>, afectando en Estados Unidos entre 250.000 y 500.000 personas.<sup>28</sup>

Al igual que en muchas otras patologías médicas, la prevalencia de estadios avanzados de insuficiencia cardiaca depende de la edad y el sexo. Así, en un estudio poblacional con casi 6.800 pacientes procedentes del estudio Framingham se objetivó que la prevalencia de la insuficiencia cardiaca avanzada con FEVI reducida era sustancialmente mayor en los hombres (casi 2 veces mayor) y, como era de esperar, se incrementaba con la edad, aumentando de forma exponencial a partir de los 75 años.<sup>27</sup>

### **1.1.3 ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA**

Una vez diagnosticada la insuficiencia cardiaca avanzada, los pacientes deben remitirse para valoración a centros especializados en el manejo de esta patología con el fin de realizar una estratificación pronóstica que permita identificar aquellos pacientes candidatos a terapias avanzadas o bien derivar a cuidados paliativos.<sup>22</sup> Realizar una evaluación pronóstica en la insuficiencia cardiaca avanzada es una tarea compleja y difícil. Aunque ningún marcador por sí solo es capaz de identificar a aquellos pacientes que precisan de terapias avanzadas, existen muchos marcadores de riesgo aislados (clínicos, analíticos, imagen, hemodinámicos) (**Tabla 1**) y sistemas de

puntuación multiparamétricos (**Tabla 2**) que han sido validados con la intención de ayudar a los equipos de insuficiencia cardíaca en la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, existen ciertas consideraciones y limitaciones que son importantes resaltar antes de aplicar estas herramientas a nuestra práctica clínica. Lo primero es que muchos de estos marcadores pronósticos se derivan de series de pacientes seleccionadas de ensayos clínicos o de un solo centro, lo que los hace herramientas poco trasladables al mundo real de la insuficiencia cardíaca. En segundo lugar, muchos de estos marcadores se derivan de series de pacientes que no presentan insuficiencia cardíaca avanzada. Por último, y no por ello menos importante, para el uso clínico de los marcadores o scores pronósticos es fundamental que exista información acerca de la calibración, capacidad de discriminación y reclasificación, así como estudios que evalúen el impacto de su implementación en la práctica clínica o en los resultados de una determinada patología.

**Tabla 1. Marcadores de riesgo en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.**

<b>Clínicos</b>	<b>Comorbilidades</b>	<b>Imagen</b>
Edad		
Sexo varón	<u>Cardiovasculares</u>	<u>Ecocardiográficos</u>
QRS ancho	Cardiopatía isquémica o infarto de miocardio previo	Baja FEVI
Duración de la IC	Accidente isquémico transitorio o ictus previo	Grandes áreas de hipo/aquinesia
Peor clase funcional NYHA	Arteriopatía periférica	Dilatación del VI
Hipotensión arterial	Fibrilación auricular	Disfunción diastólica
Presión de pulso baja	Arritmias ventriculares, muerte súbita, descargas de DAI	Regurgitación mitral
Taquicardia sinusal		Estenosis aórtica
Escasa variabilidad de la FC		Hipertrofia de VI
Reingresos por IC		Masa VI
Perfiles hemodinámicos	<u>No cardiovasculares</u>	Dilatación aurícula izquierda
Cardiomegalia	Enfermedad renal crónica	Función ventricular derecha
Tercer tono	Diabetes mellitus	Hipertensión pulmonar
Pobre calidad de vida	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Strain en reposo con dobutamina
Debilidad muscular periférica	Tabaquismo	
Crepitantes	Anemia	<u>Otras pruebas</u>
Edema	Elevada amplitud de distribución eritrocitaria	Congestión pulmonar en ecografía pulmonar
Ingurgitación yugular	Elevado número de leucocitos	Inflamación y fibrosis en RNM
Hepatomegalia	Déficit de hierro	Escasa viabilidad en RNM o ecocardiograma de estrés
Ascitis	Disfunción hepática y albúmina baja	Captación reducida de miBG
<b>Analíticos y biomarcadores</b>	Apnea del sueño y respiración de Cheyne-Stokes	<b>Ergoespirometría</b>
Copeptina	Depresión	Consumo pico de O <sub>2</sub>
Hiponatremia	Fragilidad	Pendiente V <sub>E</sub> /V <sub>CO<sub>2</sub></sub>
Daño miocitario (troponina)	Caquexia	Test de los 6 minutos
Estrés miocitario (↑ BNP o NT-proBNP, ↑ NT-proBNP en el tiempo, ANP, MR-proANP)	Disfunción cognitiva	
Inflamación (PCR, VSG)	Resistencia a diuréticos	
Estrés oxidativo y fibrosis (ST2, Galectina-3, GDF-15, MR-proADM, LDL bajo, ácido úrico, T3 baja, albuminuria)		

ANP, péptido natriurético atrial; BNP, péptido natriurético tipo B; DAI, desfibrilador automático implantable; FEVI, fracción de eyección de ventrículo izquierdo; GDF-15, factor de diferenciación de crecimiento-15; IC, insuficiencia cardiaca; LDL, lipoproteína de baja densidad; miBG, metaiodobenzylguanidine; MR-proADM, región medial de la proadrenomedulina; MR-proANP, región medial del péptido natriurético atrial; NT-proBNP, fracción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; NYHA, New York Heart Association; PCR, proteína C reactiva; RMC, resonancia magnética cardiaca; VI, ventrículo izquierdo; VSG, volumen de sedimentación glomerular. Adaptado de *Crespo-Leiro MG et al. Eur J Heart Fail. 2018;20(11):1505-35.*

**Tabla 2. Scores pronósticos multiparamétricos en insuficiencia cardiaca.**

Score	Componentes
HFSS	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Presencia/ausencia de enfermedad coronaria</li> <li>-Frecuencia cardiaca en reposo</li> <li>-FEVI</li> <li>-Presencia/ausencia de trastorno de la conducción</li> <li>-Sodio sérico</li> <li>-Consumo pico de oxígeno</li> </ul> $\text{HFSS} = [(0.0216 * \text{FC reposo}) + (-0.0255 * \text{PAM}) + (-0.0464 * \text{FEVI}) + (-0.047 * \text{serum sodium}) + (-0.0546 * \text{VO2 máx}) + (0.608 * \text{TCIV}) + (0.6931 * \text{CIC})]$
SHFM	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Demográficos</li> <li>-Características clínicas</li> <li>-Tratamiento farmacológico</li> <li>-Parámetros de laboratorio</li> <li>-Dispositivos</li> </ul> <p><a href="http://www.seattleheartfailuremodel.org">www.seattleheartfailuremodel.org</a></p>
MECKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Porcentaje predicho del VO2 máximo</li> <li>-Pendiente <math>V_E/V_{CO_2}</math></li> <li>-Hemoglobina</li> <li>-Sodio sérico</li> <li>-FEVI</li> <li>-Filtrado glomerular estimado por MDRD</li> </ul>
MAGGIC	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Edad</li> <li>-Género</li> <li>-FEVI</li> <li>-Presión arterial sistólica</li> <li>-Índice de masa corporal</li> <li>-Creatinina sérica</li> <li>-Clase funcional NYHA</li> <li>-Historia de tabaquismo</li> <li>-Comorbilidades (diabetes, EPOC,...)</li> <li>-Duración del diagnóstico de la IC</li> <li>-Tratamiento farmacológico</li> </ul> <p><a href="http://www.heartfailurerisk.org">www.heartfailurerisk.org</a></p>

CIC, cardiopatía isquémica crónica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FC, frecuencia cardiaca; FEVI, fracción de eyección de ventrículo izquierdo; HFSS, Heart Failure Survival Score; IC, insuficiencia cardiaca; MAGGIC, Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; MECKI, Metabolic Exercise test data combined with Cardiac and Kidney Indexes; NYHA, New York Heart Association; PAM, presión arterial media; SHFM, Seattle Heart Failure Model; TCIV, trastorno de la conducción intraventricular;  $V_E/V_{CO_2}$ , relación ventilación minuto-producción de dióxido de carbono; VO2, consumo de oxígeno. Adaptado de *Crespo-Leiro MG et al. Eur J Heart Fail. 2018;20(11):1505-35.*

De todos los marcadores pronósticos individuales, uno de los más relevantes y en el que merece la pena que nos detengamos, es la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP). Se trata de una herramienta ampliamente reconocida, reproducible, útil y precisa para la estratificación del riesgo en la insuficiencia cardiaca, ya que aporta información sobre la reserva cardiopulmonar y el pronóstico. Entre las diversas variables derivadas de PECP, el consumo pico de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub> ≤12-14 ml/kg/min)<sup>29,30</sup>, la relación ventilación minuto-producción de dióxido de carbono (VE/VCO<sub>2</sub> >35)<sup>29,31-33</sup>, y su combinación<sup>34,35</sup> se han identificado como predictores pronósticos de la insuficiencia cardiaca, y se utilizan en la elección del momento apropiado para remitir a un paciente a trasplante cardiaco.<sup>30,36,37</sup> A pesar de la gran cantidad de información derivada de la PECP para el pronóstico de la insuficiencia cardiaca, la estratificación del riesgo con parámetros derivados de la PECP debe integrarse en la práctica clínica, y combinarla con otros marcadores pronósticos. Cuando el paciente no es capaz de realizar la PECP, una alternativa es test de los 6 minutos (T6M), prueba fácil de realizar y usada ampliamente tanto en la insuficiencia cardiaca como en la hipertensión pulmonar. Sin embargo, es importante saber que la PECP y el T6M son medidas diferentes. El VO<sub>2</sub> pico durante la PECP expresa el gasto cardíaco máximo y la diferencia de oxígeno arterio-venosa durante máximo ejercicio, mientras que el T6M se realiza a niveles de ejercicio submáximo.<sup>22</sup> Aunque el T6M no refleja con precisión la capacidad funcional como el VO<sub>2</sub> pico<sup>38</sup>, sí que guarda buena correlación con el VO<sub>2</sub> pico y predice la supervivencia en la insuficiencia cardiaca en algunos<sup>39</sup>, pero no en todos los estudios.<sup>39-</sup>

<sup>41</sup> A pesar de ello, el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada sigue siendo muy difícil de predecir.

Los modelos de predicción de riesgos multivariados pueden integrar varios marcadores de riesgo que representan diferentes características fisiopatológicas, lo que proporciona mejores estimaciones de riesgo en comparación con la evaluación de riesgo basada en una sola variable. En el ámbito de la insuficiencia cardíaca, se han utilizado diversos modelos predictivos para integrar los múltiples marcadores pronósticos en un único score para identificar mejor el subconjunto de pacientes con más probabilidades de beneficiarse de una evaluación para trasplante cardíaco o soporte circulatorio mecánico. De entre todos ellos cabe destacar el “*Seattle Heart Failure Score*” (SHFS) y el “*Heart Failure Survival Score*” (HFSS).<sup>42,43</sup> Sin embargo, estos modelos incluyen datos derivados de poblaciones de pacientes más jóvenes con insuficiencia cardíaca leve-moderada<sup>42</sup>, o bien se desarrollaron antes de los últimos avances terapéuticos<sup>43</sup>, como la terapia de resincronización cardíaca, dando como resultado estimaciones de mortalidad, asistencia ventricular o trasplante urgente con una calibración y capacidad de discriminación modestas (estadístico C 0.56–0.79 y 0.63–0.81 respectivamente) una vez que el paciente se encuentra en estadios avanzados de la enfermedad.<sup>44,45</sup>

Ante estos datos se hizo necesario desarrollar nuevos modelos predictivos derivados de cohortes de pacientes contemporáneos que permitieran mejorar el rendimiento pronóstico. De esta necesidad surgieron el “*Metabolic Exercise test data combined with Cardiac and Kidney Indexes Score*” (MECKI) y el “*Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure Score*” (MAGGIC).<sup>46-48</sup> De estos dos scores pronósticos más actuales, únicamente el MECKI score incluye parámetros pronósticos derivados de la PECP.<sup>46</sup> En este trabajo, realizado sobre una cohorte italiana multicéntrica de casi 3.000 pacientes con insuficiencia cardíaca, FEVI reducida y clase funcional I-III de la NYHA (estadio C de la *American Heart Association*), se

identificaron las siguientes variables asociadas independientemente con el pronóstico: hemoglobina (g/dl), sodio (mmol/L), filtrado glomerular (MDRD) (ml/min), FEVI (%), VO2 máximo (% del predicho) y la pendiente VE/VCO2. El score generado a partir de dichas variables demostró una adecuada capacidad de discriminación a corto y largo plazo<sup>46</sup>, siendo superior a la del SHFM y HFSS tanto a 2 como a 4 años de seguimiento (AUC = 0.781 vs 0.739 vs 0.723 y 0.764 vs 0.725 vs 0.720 respectivamente).<sup>49</sup>

Por su parte, el MAGGIC score se generó a partir de una cohorte de >39.000 pacientes con FEVI preservada y reducida en clase funcional I-IV. El modelo final incluyó 13 predictores independientes de mortalidad altamente significativos en el siguiente orden de potencia predictiva: edad, baja FEVI, clase funcional NYHA, creatinina sérica, diabetes, ausencia de tratamiento betabloqueante, baja presión arterial sistólica, bajo índice de masa corporal, tiempo desde el diagnóstico, tabaquismo activo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, varón y ausencia de tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas del receptor de angiotensina II. La conversión en una puntuación de riesgo a partir de los coeficientes de riesgo, identificó un gradiente de riesgo muy marcado, con tasas de mortalidad a 3 años de 10% y 70% en el quintil inferior y el decil superior de riesgo, respectivamente. Aunque en este trabajo no se aporta información sobre su capacidad de discriminación<sup>50</sup>, se han realizado estudios de validación externa en grandes cohortes de pacientes mostrando una modesta calibración y una adecuada potencia predictiva.<sup>50-52</sup> Hasta la fecha, el MAGGIC score ha demostrado ser el modelo pronóstico que mejor potencia predictiva tiene (AUC = 0.743), si bien es cierto que tiende a sobreestimar e infraestimar el riesgo de mortalidad a 3 años en los pacientes con bajo y alto riesgo respectivamente.<sup>50,52</sup> Por lo tanto, y para resumir, el rendimiento pronóstico de los

distintos scores de riesgo en la insuficiencia cardiaca aún es limitado por lo que debemos desarrollar herramientas pronósticas contemporáneas y más precisas.

A pesar de lo anterior, las guías de práctica clínica sobre el manejo del paciente candidato a trasplante cardiaco, recomiendan que se evalúe el pronóstico de acuerdo con dichos scores junto con la PECP para determinar el momento de inclusión en lista de espera de trasplante cardiaco en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada ambulatorios (recomendación IIb, nivel de evidencia C).<sup>53</sup> Sin embargo, debemos tener en cuenta las limitaciones inherentes de cada score de riesgo y no debe realizarse la inclusión en lista de espera de un paciente de acuerdo exclusivamente al resultado de dichos scores pronósticos (recomendación IIb, nivel de evidencia C).<sup>53</sup>

### **1.1.4 HISTORIA NATURAL**

El curso clínico de la insuficiencia cardiaca es progresivo, no lineal y se caracteriza por episodios agudos de descompensación, seguidos de periodos de estabilidad clínica que condicionan un deterioro progresivo de la calidad de vida a pesar de un aumento de la asistencia sanitaria.<sup>54</sup> Al inicio del síndrome, se establece el diagnóstico de insuficiencia cardiaca y se inician y titulan los fármacos que han demostrado beneficio pronóstico y, en determinados casos, el implante del desfibrilador automático implantable y la terapia de resincronización cardiaca. Tras esto, sigue una etapa de estabilidad clínica que puede durar de meses a años. Sin embargo, a medida que la enfermedad progresa, se produce un deterioro de la situación funcional, lo que da lugar a múltiples ingresos por descompensación de insuficiencia cardiaca, que inicialmente responden al tratamiento instaurado, pero que finalmente entra en una

situación avanzada y refractaria al tratamiento. Llegados a este punto sólo un determinado grupo de pacientes serán candidatos a terapias específicas como el trasplante cardiaco o los dispositivos de asistencia ventricular, y otros serán subsidiarios de cuidados paliativos.<sup>55</sup>

A lo largo de los últimos 30 años, el desarrollo de nuevos tratamientos y su implementación ha conseguido una reducción significativa tanto de los ingresos hospitalarios como de la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI deprimida. Así, el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas del receptor de angiotensina II ha supuesto una reducción del riesgo relativo de mortalidad en los ensayos pivotaes del 17%, los antialdosterónicos un 30%, los betabloqueantes un 34% y los recientes inhibidores del receptor de angiotensina y neprilisina un 16%.<sup>56,57</sup> A pesar de ello, y del desarrollo tecnológico en el ámbito del soporte circulatorio mecánico, el curso evolutivo de la insuficiencia cardiaca avanzada es desalentador, con una mortalidad asociada que, aunque en menor medida, permanece excepcionalmente elevada. Este hecho queda muy bien reflejado en el brazo de tratamiento médico de los distintos estudios que se han realizado en los últimos 20 años en el campo del soporte circulatorio mecánico de larga duración en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. En el año 2001 se publicó el estudio REMATCH (*Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure*), en el que 129 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada (clase funcional NYHA IV y la gran mayoría bajo tratamiento inotrópico) no candidatos a trasplante cardiaco fueron aleatorizados a implante de asistencia ventricular izquierda pulsátil (HeartMate XVE) o a tratamiento médico óptimo. La supervivencia del brazo de tratamiento médico a 1 y 2 años fue de 25% y 8% respectivamente, con una mediana

de supervivencia de 150 días, mientras que en los pacientes aleatorizados a asistencia ventricular la supervivencia fue de 52% y 23% a 1 y 2 años respectivamente, con una mediana de supervivencia de 408 días.<sup>16</sup> Años más tarde se publicó el estudio INTrEPID (*Investigation of Nontransplant-Eligible Patients Who Are Inotrope Dependent*), estudio prospectivo y no aleatorizado, en el que 55 pacientes en clase funcional NYHA IV, dependientes de inotrópicos y no candidatos a trasplante cardíaco fueron asignados a asistencia ventricular izquierda pulsátil (Novacor) o a tratamiento médico óptimo. En este estudio los pacientes tratados con asistencia ventricular izquierda presentaron una supervivencia significativamente mayor que los pacientes con tratamiento médico óptimo tanto a 6 meses (46% vs. 22%) como a 1 año (27% vs. 11%).<sup>58</sup>

En el otro extremo del espectro clínico de la insuficiencia cardíaca avanzada se encuentra el grupo de pacientes en situación ambulatoria (clase funcional III/IV y perfil clínico INTERMACS 4-7), cuya evolución natural, como es de esperar, se ha demostrado menos agresiva, si bien su mortalidad no es despreciable y así se refleja en diversos trabajos publicados recientemente. El estudio ROADMAP (*Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patient*) es un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico, en el que 200 pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (clase funcional IIIB/IV y perfil clínico INTERMACS 4-7) fueron asignados a implante de asistencia ventricular izquierda de flujo continuo (HeartMate II; N=97) o tratamiento médico óptimo (N=103).<sup>59</sup> En este trabajo el implante de asistencia ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada ambulatoria mejora de forma significativa el objetivo primario compuesto de supervivencia y mejoría de la

capacidad funcional a 2 años (30% vs 12%; OR=3.2, p=0.012) así como la supervivencia libre de eventos ( $70 \pm 5\%$  vs.  $41 \pm 5\%$ ;  $p < 0.001$ ).<sup>60</sup> Sin embargo no hubo diferencias en la supervivencia actuarial por intención de tratar entre ambos grupos, siendo la supervivencia a 2 años en el grupo de asistencia ventricular  $70 \pm 5\%$  y del  $63 \pm 5\%$  en el grupo de pacientes asignados a tratamiento médico óptimo ( $p=0.307$ ).<sup>60</sup>

Más recientemente, los datos del brazo médico del registro INTERMACS (MEDAMACS), han confirmado y ampliado los datos aportados por el estudio ROADMAP. En este trabajo, se incluyeron 161 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada y perfil clínico INTERMACS 4-7 y se compararon con 1,753 pacientes portadores de asistencia ventricular incluidos en el registro INTERMACS con un perfil clínico similar (INTERMACS 4-7) en el momento del implante. La mortalidad de los pacientes incluidos en el registro MEDAMACS fue del 17% y 24% a 1 y 2 años respectivamente y una supervivencia libre de eventos (trasplante o implante de asistencia ventricular) del 53% a 2 años. Al igual que en estudio ROADMAP, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia actuarial por intención de tratar entre ambos grupos a 2 años.<sup>61</sup> Sin embargo, el análisis estratificado combinando los perfiles INTERMACS 4-5 mostró que las asistencias ventriculares mejoran de forma significativa la supervivencia a 2 años en este tipo de pacientes con respecto al tratamiento médico óptimo ( $p=0.0092$ ), mientras que las curvas de supervivencia en los pacientes con perfil INTERMACS 6-7 son superponibles.<sup>61</sup>

En vista de los resultados tan pobres a corto plazo de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada bajo tratamiento médico óptimo, el trasplante cardiaco y las asistencias ventriculares, surgen como una posibilidad terapéutica a largo plazo

para pacientes seleccionados. A pesar del desarrollo progresivo de los dispositivos de asistencia ventricular, el trasplante cardiaco sigue siendo el tratamiento de elección para los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada debido a su mejor supervivencia a largo plazo.

## **1.2 SOPORTE CIRCULATORIO MECÁNICO**

La era del soporte circulatorio mecánico comienza en 1953 con el desarrollo del bypass cardiopulmonar para la cirugía cardiaca abierta.<sup>62</sup> En los años 60, DeBakey y Spencer observan el beneficio del bypass cardiopulmonar en la recuperación cardiaca más allá del quirófano en pacientes con shock cardiogénico. Como resultado, las primeras asistencias neumáticas comienzan a aparecer para cubrir la necesidad de un soporte a largo plazo, de tal forma que en 1963 se implanta el primero de estos dispositivos.<sup>63</sup> Es a partir de entonces cuando el “*National Heart and Lung Institute*” de Estados Unidos crea el Programa de Corazón Artificial participando activamente en el desarrollo de nuevos dispositivos de soporte circulatorio mecánico y en la aprobación de los primeros ensayos clínicos. De aquí en adelante, la “*Food and Drug Administration*” ha ido aprobando diversos dispositivos de asistencia ventricular tanto puente a trasplante como terapia de destino.

Aunque el trasplante cardiaco es ahora una terapia extendida en muchos hospitales, la falta de donantes y las contraindicaciones para el trasplante continúan restringiendo su aplicación. El rápido aumento en el número de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada ha conducido a un progreso sustancial en la tecnología

de los dispositivos de asistencia ventricular para proporcionar un soporte de larga duración, incluida la revolución en el diseño de las bombas, la miniaturización y la mayor durabilidad de las mismas, que se han asociado con mejoras significativas en los resultados a largo plazo.<sup>64-66</sup> Este progreso se ha asociado con un aumento sustancial en su uso, con casi 20.000 dispositivos implantados en la última década.<sup>67</sup> De todos ellos, el 76% son varones, el 85% se realizan en pacientes con perfil INTERMACS 1-3 y el 15% en pacientes ambulatorios.<sup>65,66,68</sup> Si los clasificamos atendiendo al objetivo de la terapia, entorno al 60% de los pacientes el implante se realiza como puente a trasplante cardiaco. Sin embargo, la terapia de destino es la que ha experimentado un mayor crecimiento en los últimos años, con un incremento del 60% desde 2008 a 2014.<sup>65,68</sup> De todos los implantes de asistencia ventricular izquierda, en el 89% de los casos se implantaron asistencias izquierdas de flujo continuo, el 3% biventriculares de flujo continuo, el 7% pulsátiles (izquierdas o biventriculares) y el 2% “Total Artificial Heart”, siendo el HeartMate II el dispositivo más ampliamente utilizado (93% de todas las asistencias de flujo continuo).<sup>65,68</sup>

### **1.2.1 SELECCIÓN DE PACIENTES**

Uno de los aspectos más relevantes para obtener buenos resultados a largo plazo con las asistencias ventriculares es la adecuada selección de los pacientes. A pesar del tremendo progreso en investigación y tecnología en este campo, los criterios específicos para la evaluación de los pacientes potencialmente candidatos siguen siendo difíciles de definir.<sup>68</sup> La evaluación de los pacientes implica varios aspectos y un enfoque multidisciplinario para definir el pronóstico de la insuficiencia cardiaca, el objetivo de

la terapia, la presencia de comorbilidades, el riesgo preoperatorio y los recursos psicosociales del paciente, entre otros.<sup>68,69</sup> Las indicaciones para soporte circulatorio mecánico se derivan fundamentalmente de los criterios de inclusión de los diversos ensayos clínicos (**Tabla 3**).<sup>67</sup> Como norma general, se acepta que el soporte circulatorio mecánico debe reservarse para pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada refractaria al tratamiento médico.<sup>22,68</sup> Sin embargo, dado que el trasplante cardiaco sigue siendo el “*gold standard*”, el uso de dispositivos de asistencia ventricular debe estar condicionado a la posibilidad de ofrecer la opción del trasplante cardiaco.<sup>22</sup> En base a este aspecto, en la actualidad podemos dividir los objetivos de los dispositivos de asistencia ventricular en 5 grupos: puente a trasplante, puente a candidatura, puente a decisión, puente a recuperación y terapia de destino. A pesar de esta división, los pacientes pueden pasar de un grupo a otro atendiendo a múltiples factores como la situación clínica y la presencia de comorbilidades.<sup>69</sup>

**Tabla 3. Criterios de inclusión de los estudios de asistencias ventriculares como puente a trasplante cardiaco o como terapia de destino e indicadores clínicos habituales.**

<b>Puente a trasplante</b>	<b>Terapia de destino</b>	<b>Indicaciones clínicas</b>
-En lista de espera de trasplante urgente.	-No candidato a trasplante cardiaco.	-Empeoramiento de síntomas.
-Síntomas en clase funcional IV de la NYHA.	-Síntomas en clase funcional IIIb-IV de la NYHA.	-Incapacidad para caminar > 1 bloque.
-Tratamiento inotrópico intravenoso.	-FEVI < 25%.	-Aumento de la frecuencia y duración de las hospitalizaciones.
-Evidencia de descompensación hemodinámica con PCP $\geq$ 20 mmHg y cualquiera de:	-VO <sub>2</sub> pico $\leq$ 14 ml/kg/min y al menos uno de los siguientes:	-Intolerancia al tratamiento médico basado en la evidencia.
-índice cardiaco $\leq$ 2.2 l/min/m <sup>2</sup>	-TMO durante 45 de los últimos 60 días.	-Uso de fármacos inotrópicos.
-hipotensión sistémica	-Soporte inotrópico intravenoso durante $\geq$ 7 días.	-Disfunción de otros órganos.
	-BCIAo durante $\geq$ 7 días.	-VO <sub>2</sub> pico < 14 ml/kg/min o pendiente V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> > 35.

BCIAo, balón de contrapulsación intraaórtico; FEVI, fracción de eyección de ventrículo izquierdo; NYHA, New York Heart Association; PCP, presión capilar pulmonar; mmHg, milímetros de

mercurio; TMO, tratamiento médico óptimo;  $V_E/V_{CO_2}$ , ventilación minuto/producción de dióxido de carbono;  $VO_2$ , consumo de  $O_2$ . Adaptado de Miller LW et al. *JAMA Cardiol.* 2018;3(7):650-8.

En general, la evaluación preoperatoria de la candidatura del paciente debe ser rigurosa e incluir la revisión del historial clínico completo, examen físico, pruebas de laboratorio, así como pruebas de imagen no invasivas y pruebas invasivas para la obtención de datos hemodinámicos con el fin de identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de mortalidad que prediga el beneficio del tratamiento y, al mismo tiempo, excluir a aquellos pacientes con determinadas comorbilidades que hacen que la supervivencia se reduzca de forma significativa como son la función renal, la función hepática y la función del ventrículo derecho entre otros.

La insuficiencia renal severa/diálisis es una contraindicación para el soporte circulatorio mecánico.<sup>22,69</sup> A pesar de que tras el implante se produce un incremento de las cifras de creatinina sérica y del filtrado glomerular durante el primer mes, cuanto peor es la función renal previa al implante, peor es el resultado tanto a corto como a largo plazo.<sup>70,71</sup> Por otro lado, la insuficiencia cardiaca avanzada puede causar disfunción hepática a través de la disminución del flujo sanguíneo hepático, aumento de la presión venosa hepática y disminución de la saturación arterial de oxígeno.<sup>69</sup> La coagulopatía asociada de la enfermedad hepática y la congestión hepática puede aumentar la necesidad de transfusiones de sangre durante el periodo intraoperatorio y perioperatorio. La presencia de disfunción hepática previa al implante de asistencia ventricular se asocia a un aumento de la morbimortalidad. Así, pacientes con una puntuación “*Model of End-Stage Liver Disease-excluding International Normalized Ratio*” (MELD-XI)  $\geq 14$  tienen una mayor mortalidad a corto (30 días) y largo plazo (24 meses) y mayor tasa de complicaciones postoperatorias (infección, fracaso ventricular

derecho, fracaso multiorgánico, complicaciones neurológicas). Sin embargo, la capacidad de discriminación del MELD-XI score para predecir la mortalidad es modesta (AUC = 0.688).<sup>72,73</sup> De igual forma que la insuficiencia renal, inmediatamente tras el implante de la asistencia ventricular se objetiva una rápida reducción de la puntuación MELD-XI en todos los pacientes, sobre todo en aquellos con peor puntuación preoperatoria.<sup>73</sup>

Otro aspecto importante es la valoración del estado nutricional puesto que a menudo los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada presentan anorexia y caquexia, lo que incrementa la mortalidad, el riesgo de infecciones, y produce alteración en la cicatrización y del sistema inmunológico. Los pacientes con un nivel de albúmina sérica preoperatoria <3.5 g/dL, un nivel de proteínas totales <6.0 g/dL, un recuento de linfocitos absoluto <0.85 x 10<sup>3</sup>/ml<sup>3</sup> tienen peores resultados tras el implante de asistencia ventricular (mayor tasa de sepsis, menores posibilidades de puente a trasplante, mayor duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos).<sup>74-76</sup>

Por último, uno de los mayores condicionantes de los resultados tras el implante de asistencia ventricular izquierda es la presencia de disfunción ventricular derecha. La evaluación cuidadosa de la función del ventrículo derecho antes del implante de la asistencia ventricular izquierda es crítica porque la presencia de fracaso ventricular derecho en este contexto está asociada con un aumento del tiempo de ingreso, número de ingresos hospitalarios y mortalidad.<sup>77</sup> En los últimos años se han descrito múltiples parámetros y desarrollado diversos modelos predictivos multivariados con el fin de predecir la probabilidad de fracaso ventricular derecho tras el implante de asistencia ventricular izquierda con capacidades de discriminación muy variables (AUC = 0.52-

0.974).<sup>77-86</sup> A pesar de toda esta evidencia generada para ayudar a los clínicos en la toma de decisiones, casi un tercio de los pacientes desarrollan fracaso ventricular derecho, de acuerdo a la definición del registro INTERMACS,<sup>87</sup> precisando soporte inotrópico prolongado, tratamiento vasodilatador específico pulmonar o implante de otro dispositivo de asistencia circulatoria.

## 1.2.2 RESULTADOS Y COMPLICACIONES

En las últimas décadas, de forma paralela al desarrollo de los dispositivos de asistencia ventricular, la supervivencia a largo plazo ha ido en aumento.<sup>88</sup> Datos procedentes del último registro INTERMACS muestran una supervivencia actual del 81% a 1 año y del 70% a 2 años (mediana de supervivencia 4 años), siendo la supervivencia de la estrategia puente a trasplante significativamente mejor que la terapia de destino (85% vs. 78% a 1 año y 77% vs. 66% a 2 años).<sup>65</sup> En los primeros estudios con dispositivos pulsátiles (ensayos REMATCH e INTrEPID) la supervivencia a 1 año se situaba entre el 52% y el 27%, mientras que la supervivencia a 2 años era del 23%.<sup>16,58</sup> Sin embargo, el cambio a los dispositivos de flujo continuo permitió una mejoría significativa de los resultados a largo plazo en esta terapia. El primero de estos dispositivos de flujo continuo aprobado fue el HeartMate II. En un primer estudio prospectivo con 133 pacientes como puente a trasplante cardiaco, el 75% de los pacientes alcanzaron el objetivo primario (supervivencia bajo soporte circulatorio, trasplante cardiaco o explante del dispositivo por recuperación) a 180 días, obteniendo con ello su aprobación como puente a trasplante cardiaco por la “*Food and Drug Administration*”.<sup>89,90</sup> Posteriormente, en la comparación directa entre el HeartMate II de flujo continuo y el HeartMate XVE de flujo pulsátil como terapia de destino, Slaughter

y cols. demostraron la superioridad de los dispositivos de flujo continuo con una supervivencia a 2 años libre de ictus incapacitante o recambio del dispositivo del 46% vs. 11%.<sup>91</sup>

Otro avance significativo fue la introducción del HeartWare HVAD, la primera de las asistencias de flujo centrífugo (tercera generación) y la primera en estar completamente contenida dentro del espacio pericárdico. En un primer estudio con pacientes como puente a trasplante (ensayo ADVANCE), el HeartWare HVAD demostró ser no inferior al grupo control (grupo prospectivo procedente del registro INTERMACS) en el objetivo primario de supervivencia bajo soporte circulatorio, trasplante cardíaco o explante del dispositivo por recuperación a 180 días.<sup>92</sup> Posteriormente, en el ensayo ENDURANCE, demostró ser no inferior al HeartMate II como terapia de destino en el objetivo primario de muerte, ictus incapacitante o recambio del dispositivo por disfunción a 2 años.<sup>93</sup>

El último de estos dispositivos en emplearse en ensayos clínicos ha sido el HeartMate III, asistencia centrífuga de levitación magnética y también intrapericárdica. En el ensayo MOMENTUM 3, Mehra y cols. aleatorizaron 294 pacientes a implante de asistencia axial (HeartMate II) o asistencia centrífuga (HeartMate III) como puente a trasplante o terapia de destino, demostrando mejores resultados a 6 meses en los pacientes con el HeartMate III, principalmente por una menor tasa de reintervención por disfunción del dispositivo (0.7% vs. 7.7%,  $p=0.002$ ).<sup>94</sup> Posteriormente, tanto en el estudio de extensión a 2 años (N=366) como en el informe final a 3 años (N=1028), se demostró la superioridad de la asistencia centrífuga respecto a la axial en el objetivo primario de supervivencia libre de ictus incapacitante o reintervención por disfunción

del dispositivo (76.9% vs. 64.8%;  $p < 0.001$  en el análisis de superioridad). Además, demostró ser superior en el objetivo secundario de necesidad de recambio de bomba a 2 años (2.3% vs. 11.3%; RR=0.21; IC 95% 0.11 a 0.38;  $p < 0.001$ ).<sup>95,96</sup> La principal causa de recambio de la bomba en los pacientes con asistencia de flujo axial fue la trombosis sospechada/confirmada (N=44/57), mientras que en el grupo de asistencia de flujo centrífugo fue la infección del cable de impulsión (N=4/12).<sup>96</sup> Por último, las asistencias centrífugas demostraron un mejor perfil de seguridad respecto a eventos adversos relacionados con la hemocompatibilidad del dispositivo, con una menor tasa de ictus de cualquier tipo (9.9% vs. 19.4%;  $p < 0.001$ ), ictus incapacitante (5% vs. 7.5%;  $p = 0.008$ ), sangrados de cualquier tipo (43.7% vs. 55%;  $p < 0.001$ ), sangrados digestivos (24.5% vs. 30.9%;  $p < 0.001$ ) y trombosis sospechada/confirmada (1.4% vs. 13.9%;  $p < 0.001$ ) en el grupo asignado al HeartMate III.<sup>96</sup>

A pesar de los resultados a medio plazo tan alentadores, estos dispositivos no están exentos de complicaciones. Así, datos procedentes del registro INTERMACS muestran que casi el 80% de los pacientes presentarán una complicación importante en el primer año tras el implante de la asistencia ventricular.<sup>65</sup> Las complicaciones hemorrágicas son las más frecuentes, siendo las relacionadas con la cirugía más frecuentes en los primeros 3 meses y posteriormente el sangrado gastrointestinal,<sup>65</sup> que ocurre hasta en un tercio de los pacientes.<sup>65,97,98</sup> Tras el sangrado, las infecciones son el evento adverso más frecuente en los primeros 3 meses y la complicación más frecuente a partir de los 3 meses, principalmente las relacionadas con el cable de impulsión.<sup>65</sup> El riesgo de ictus permanece como una complicación importante durante el primer año tras el implante, con una incidencia variable entre el 15-29%.<sup>67</sup> La trombosis del dispositivo es otra desafiante complicación que a menudo lleva implícito el recambio del

dispositivo, ha sido sujeto de muchos trabajos de investigación y su incidencia parece estar relacionada con el tipo de dispositivo.<sup>94-96</sup>

Otro de los aspectos a tener en consideración es que el valor de cualquier terapia se extiende más allá del aumento de la supervivencia y la calidad de vida y debe incluir los costes asociados a dicha terapia. En el caso concreto de las asistencias ventriculares estos costes son todavía muy elevados. A pesar de la mejoría de las técnicas de manejo y el desarrollo de dispositivos más fiables con menos eventos adversos, la relación coste-efectividad se encuentra actualmente en 180.000\$.<sup>99</sup> Un análisis reciente demostró que el coste mensual de la asistencia es aproximadamente 3.000\$ y que una reducción del 50% de las hospitalizaciones en el seguimiento o una reducción similar en los costes ambulatorios llevaría la relación coste-efectividad hacia un rango aceptable (50.000\$ a 100.000\$ por año de vida ajustado por calidad).<sup>99</sup>

Aunque en los últimos años el número de implantes anuales de asistencia ventricular izquierda sobrepasa el de trasplantes cardiacos<sup>68</sup> y los resultados a corto plazo son superponibles, las complicaciones de estos dispositivos y su peor supervivencia a largo plazo hacen que el trasplante continúe siendo el tratamiento de elección para pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. Sin embargo, con los continuos avances tecnológicos a los que asistimos y los datos procedentes de los estudios clínicos, es posible que la terapia con soporte circulatorio mecánico pronto pueda servir para aliviar de manera comparable al trasplante cardiaco la carga de la insuficiencia cardiaca en la época de escasez de órganos en la que nos encontramos.

## 1.3 TRASPLANTE CARDIACO

### 1.3.1 HISTORIA

Durante la década de los 50, el Dr. Norman Shumway y su becario de investigación, el Dr. Richard Lower, desarrollaron y perfeccionaron la técnica quirúrgica en un modelo canino en el laboratorio de investigación del Departamento de Cirugía de la Universidad de Stanford. Además, demostraron la fisiología y el correcto funcionamiento del corazón denervado. Dicha técnica consistía en realizar una incisión a nivel medio de la aurícula derecha e izquierda y en los grandes vasos a nivel inmediatamente superior de las válvulas semilunares tanto en el corazón del donante como del receptor. Los resultados de su investigación fueron publicados por primera vez en 1960 en el “*American College of Surgeons*”.<sup>100</sup> En el año 1965 el Dr. Lower se traslada al “*Medical College of Virginia*” donde establece su laboratorio de investigación en trasplante cardiaco canino. Este trabajo comienza a ganar atención internacional, en especial la del Dr. Christiaan Barnard, quien en agosto de 1966 pasa 4 meses en el laboratorio del Dr. Lower. A su vuelta, y basándose en la investigación previa de los Dres. Shumway y Lower, realiza el primer trasplante cardiaco en el mundo.

La intervención tuvo lugar el día 3 de diciembre de 1967 en el hospital Groote Schuur (Cape Town, Sudáfrica).<sup>101</sup> El receptor fue, Louis Whaskansky, un varón diabético de 53 años con insuficiencia cardiaca grave que le obligaba a estar encamado y hospitalizado. La donante, Denise Darvall, era una mujer de 25 años que ingresó en el hospital con daño cerebral severo tras ser atropellada junto a su madre (fallecida en el

acto) en los alrededores del hospital y a las pocas horas se certificó su muerte cerebral.<sup>102</sup> El mismo Barnard retiró el soporte ventilatorio y al cabo de 6 minutos el corazón desarrolló fibrilación ventricular. La cirugía tuvo lugar en dos quirófanos adyacentes, tanto el donante como el receptor se conectaron a una máquina corazón-pulmón y en el caso del donante se circuló sangre oxigenada fría durante la extracción del injerto y se mantuvo durante el traslado y el implante, disminuyendo con ello el daño por isquemia. La intervención duró un total de 5 horas y la evolución clínica durante los primeros días fue favorable. Sin embargo, al cabo de 19 días el paciente falleció a causa de una infección respiratoria. El día 2 de enero de 1968, Barnard realizó su segundo trasplante cardíaco, el primero el irse del hospital y llevar una vida activa, falleciendo a los 19 meses por aterosclerosis del injerto.<sup>103</sup> Unos días más tarde, el 6 de enero, Shumway y Stinson realizaron en Stanford el primer trasplante cardíaco adulto en Estados Unidos.<sup>104</sup> Por su parte, Lower realizó su primer trasplante cardíaco 4 meses más tarde con similares resultados a corto plazo. Sin embargo, su segundo paciente sobrevivió 6 años, lo que supuso un referente para el resto de programas de trasplante cardíaco.

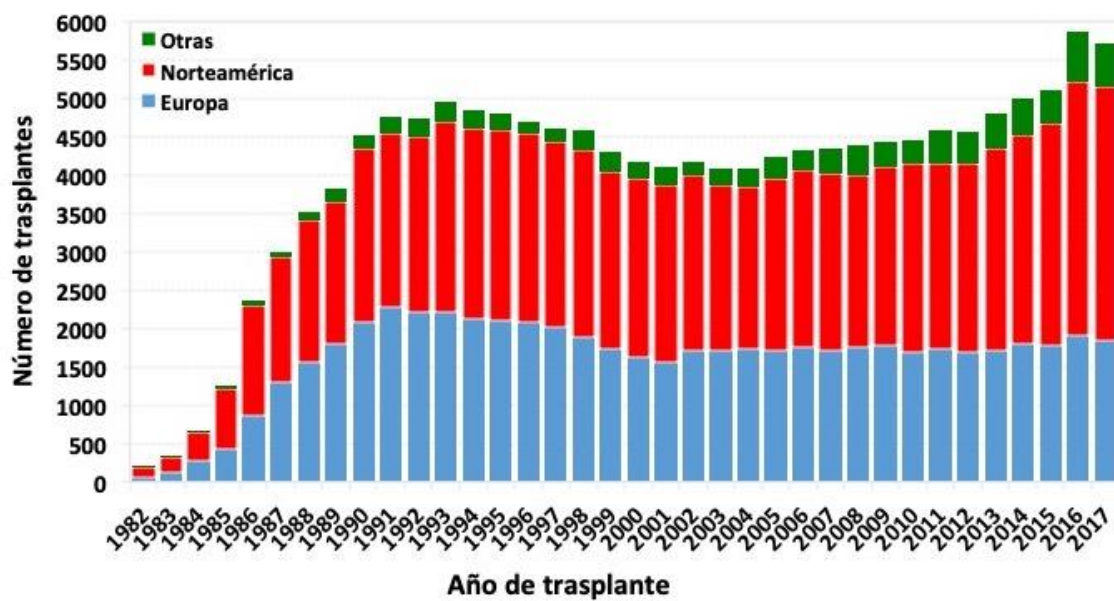
Durante el año siguiente, se realizaron 101 trasplantes cardíacos en los principales centros con unos resultados muy pobres de forma generalizada, siendo la supervivencia al año únicamente del 40%.<sup>105</sup> Estos datos suscitaron mucha polémica en torno al procedimiento hasta el punto de provocar en 1970 una suspensión no oficial de los programas de trasplante cardíaco. Sin embargo, los grupos de Stanford y Virginia siguieron adelante con sus respectivos programas durante la siguiente década, consiguiendo grandes avances que permitieron mejorar la supervivencia al año hasta el 80%.<sup>105</sup> De todos estos avances, caben destacar: el desarrollo de la biopsia

endomiocárdica como el método de elección para el diagnóstico y monitorización del rechazo agudo<sup>106,107</sup>; la batalla legal de Lower que daría paso a la posterior definición de muerte cerebral y que permitió ampliar la oferta de donantes<sup>108</sup>; la demostración en modelos animales que el corazón podría ser explantado y transportado a una temperatura de 4°C para ser posteriormente implantado en el receptor recuperando su función, lo cual permitió aumentar los tiempos de transporte e isquemia fría<sup>109</sup> y la mejoría de los regímenes de inmunosupresión, sobre todo con la incorporación de la ciclosporina al arsenal terapéutico a principios de los 80.<sup>110</sup>

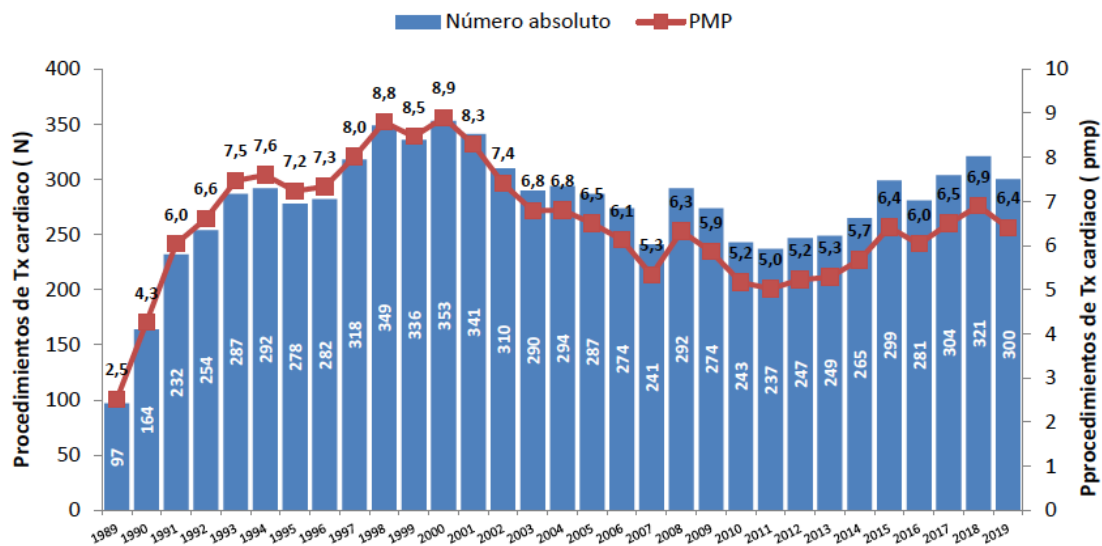
### 1.3.2 RESULTADOS

Desde que Christiaan Barnard realizara el primer procedimiento el 3 de diciembre de 1967, el campo del trasplante cardiaco ha crecido de forma dramática, con un incremento constante en el número de procedimientos realizados por todo el mundo, acompañado de una mejora de la supervivencia. Datos procedentes del último informe de la ISHLT muestran, que se han realizado 144.230 trasplantes cardiacos a nivel mundial (adultos y pediátricos) desde los inicios de dicho registro.<sup>17</sup> Si analizamos el histórico de la evolución del número de trasplantes realizados desde el año 1982, observamos una mayor actividad a finales de los años 90 con un descenso posterior en el número de procedimientos realizados. Sin embargo, desde el 2005 se observa un incremento continuo en el número de procedimientos realizados situándonos en el año 2016 cercanos a los 6.000 trasplantes realizados (adultos y pediátricos), de los cuales en torno a 2.000 de ellos se realizaron en Europa (**Figura 1**). Algo similar observamos a nivel nacional. Desde inicios del Registro Nacional de Trasplante Cardiaco (RNTC) en el año 1984, se han realizado en España 8.794 trasplantes cardiacos.<sup>111</sup> De forma similar

a los datos internacionales, observamos un pico bimodal en la actividad realizada en el histórico con el máximo número de trasplantes realizados en el año 2000 (N=353, lo que supone casi 9 procedimientos por millón de habitantes) con un descenso progresivo en la actividad hasta el año 2011. Desde entonces se ha ido incrementando de nuevo la actividad de forma progresiva hasta situarnos en el año 2019 en 300 trasplantes cardiacos realizados (casi 6.5 procedimientos por millón de habitantes) (**Figura 2**).<sup>112</sup>



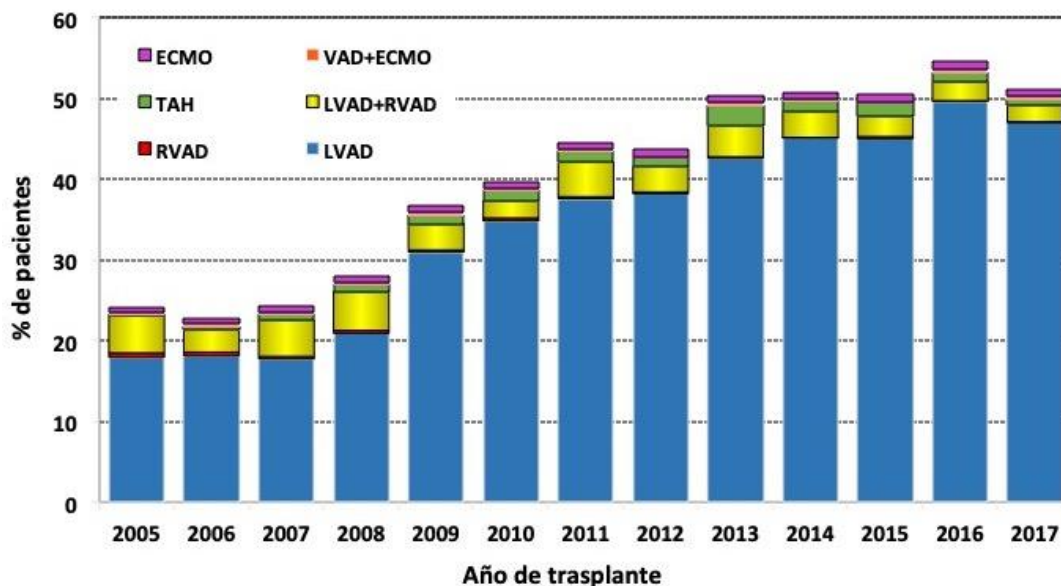
**Figura 1. Número de trasplantes cardiacos (adultos y pediátricos) por año.** Adaptado de Khush KK et al. *J Heart Lung Transplant*.2019;38(10):1056-66.



**Figura 2. Procedimientos de trasplante cardíaco en España desde 1989.** Memoria actividad donación y trasplante cardíaco España 2019.

Durante todos estos años, las características y demografía tanto de los donantes como de los receptores han ido evolucionando. Por un lado, tanto los donantes como los receptores son cada vez más añosos, siendo la edad media del receptor en la era reciente (2010-2018) de 55 años y la de los donantes de 35 años, con una mayor proporción en ambos casos de pacientes mayores de 60 años.<sup>17</sup> Este aumento progresivo de la edad de los donantes y los receptores lleva consigo implícito un aumento de las comorbilidades asociadas (diabetes, diálisis, cirugía cardíaca previa, historia de neoplasia, mayor alosenibilización, entre otras).<sup>17</sup> Respecto a las indicaciones principales del trasplante, tanto la miocardiopatía dilatada no isquémica como la isquémica continúan siendo las más frecuentes. Sin embargo, en los últimos años se observa un incremento significativo en el porcentaje de trasplantes realizados por cardiopatías congénitas y un descenso en la miocardiopatía dilatada isquémica.<sup>17</sup> Por último, el porcentaje de pacientes que llegan a trasplante con soporte circulatorio mecánico se ha incrementado drásticamente desde el año 2007 hasta situarnos en el periodo 2010-2018 cercanos al

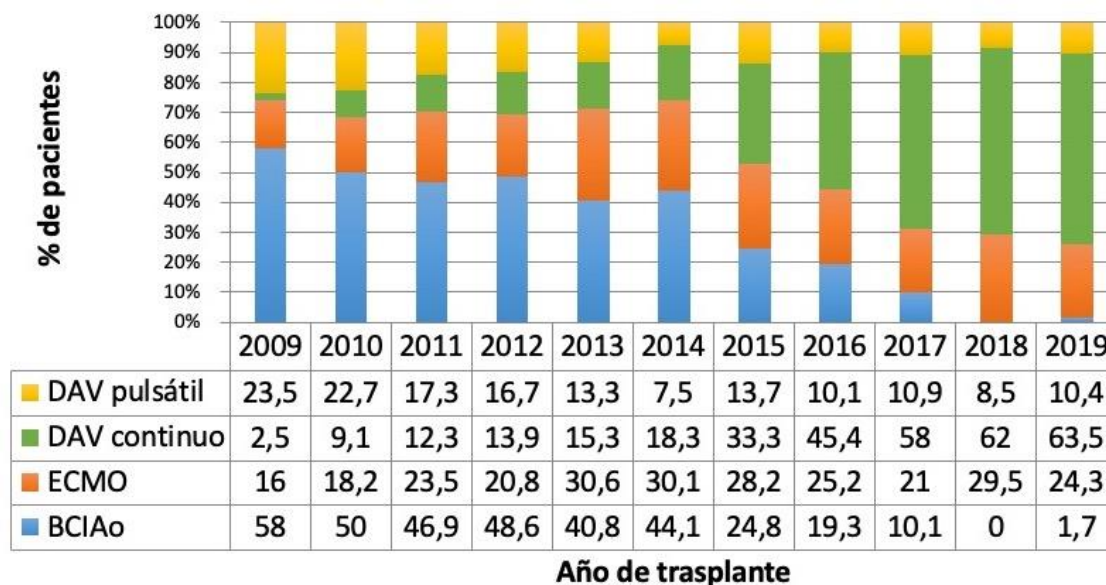
50%, sobre todo a expensas de un incremento en el número de dispositivos de asistencia ventricular izquierda (43% en el periodo 2010-2018) (**Figura 3**).<sup>17</sup>



**Figura 3. Porcentaje de pacientes trasplantados bajo soporte circulatorio mecánico por año y tipo de dispositivo.** ECMO=oxigenador de membrana extracorpóreo; LVAD= dispositivo de asistencia ventricular izquierda; RVAD= dispositivo de asistencia ventricular derecha; TAH=corazón artificial total; VAD=dispositivo de asistencia ventricular. Adaptado de *Khush KK et al. J Heart Lung Transplant. 2019;38(10):1056-66.*

En España, hemos asistido a una situación similar. Datos procedentes del RNTC y de la ONT muestran un aumento progresivo de la edad media del donante y del receptor, hasta los actuales 43 años y 49 años respectivamente.<sup>111,112</sup> En los últimos años se ha incrementado de forma significativa el uso de donantes mayores de 45 años, siendo en el 2019 del 55% (casi un 10% mayores de 60 años), con el consiguiente aumento de las comorbilidades asociadas.<sup>111,112</sup> Pero quizás, el hecho más relevante al igual que en el registro de la ISHLT, es el incremento significativo en el empleo de soporte circulatorio mecánico previo al trasplante cardiaco (casi el 40% de los procedimientos realizados en 2019), principalmente a expensas de un aumento de los

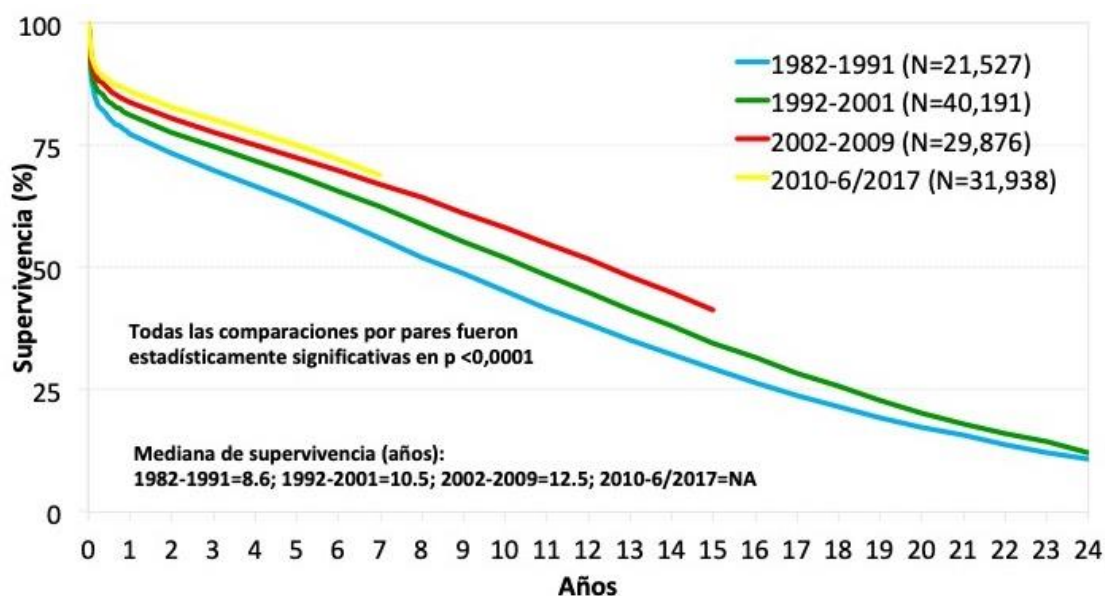
dispositivos de asistencia ventricular izquierda de flujo continuo (63% en 2019) (**Figura 4**).<sup>111</sup>



**Figura 4. Tipo de soporte circulatorio usado por año (2008-2019).** DAV=dispositivo de asistencia ventricular; ECMO=oxigenador de membrana extracorpóreo. Adaptado de *González-Vílchez F et al. Rev Esp Cardiol. 2020. In press.*

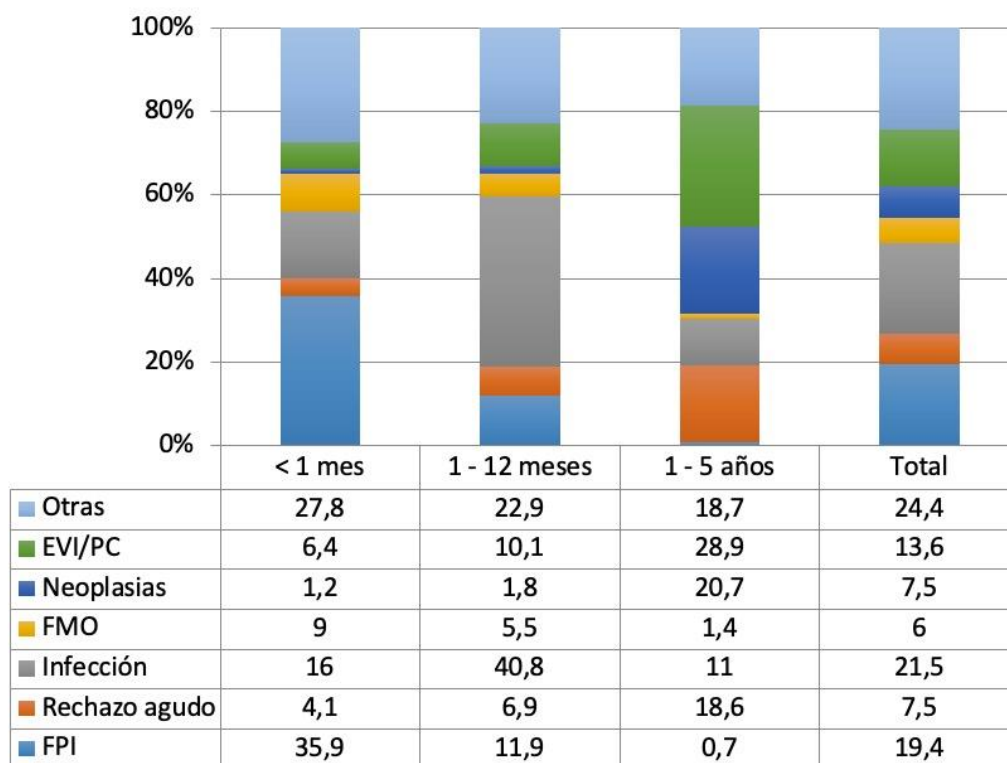
Sin embargo, a pesar del empleo de donantes cada vez más añosos y con más comorbilidades para receptores cada vez de más alto riesgo, la supervivencia postrasplante ha ido mejorando de forma progresiva en los últimos años. Este hecho probablemente se deba a múltiples factores como la mayor experiencia de los grupos, el mejor manejo de pacientes bajo soporte circulatorio, la mejora de los regímenes de inmunosupresión, el mayor conocimiento y manejo del fracaso primario del injerto, los avances en el manejo de los pacientes hipersensibilizados y de las complicaciones a largo plazo. A nivel global, según datos del último informe de la ISHLT, la mediana de supervivencia actualmente supera los 12 años (**Figura 5**), la supervivencia a 1 año es del 86% y la supervivencia condicionada al primer año permanece >50% a 14 años.<sup>17</sup> Aunque en menor medida, en España también ha ido incrementándose la supervivencia

en los últimos años a pesar del aumento de la complejidad. Si comparamos la supervivencia de los últimos 10 años (2010-2019) con el periodo inicial (1984-2009) observamos un incremento significativo de la supervivencia tanto en el primer año (79.4% vs. 75.6%) como a 5 años (71.7% vs. 64.6%). Por otro lado, a partir del primer año del trasplante, la tasa de mortalidad anual se ha ido reduciendo progresivamente del 2.2% al 1.6%.<sup>111,113</sup> Sin embargo, el análisis de las curvas de supervivencia de los últimos trienios parece mostrar que los resultados se han estabilizado desde 2013.<sup>111</sup>



**Figura 5.** Curvas Kaplan-Meier de supervivencia según eras (trasplante adulto; enero 1982-junio 2017). Adaptado de *Khush KK et al. J Heart Lung Transplant. 2019;38(10):1056-66.*

Las causas de muerte no han variado mucho a lo largo del tiempo y su incidencia depende del tiempo desde el trasplante, siendo el fallo primario del injerto la principal causa en los primeros 30 días postrasplante (en torno al 35%), las infecciones durante el primer año (ligeramente superior al 40%) y la enfermedad vascular del injerto (29%) y las neoplasias (ligeramente superior al 20%) entre el primer y el quinto año (**Figura 6**).<sup>17,111</sup>



**Figura 6. Principales causas de muerte por tiempo desde el trasplante cardiaco (periodo 2008-2019).** EVI, enfermedad vascular del injerto; FMO, fracaso multiorgánico; FPI, fallo primario del injerto. Adaptado de *González-Vílchez F et al. Rev Esp Cardiol. 2020. In press.*

### 1.3.3 FACTORES PRONÓSTICOS

La mortalidad tras el trasplante cardiaco es mayor durante el primer año y las variables que contribuyen a dicha mortalidad pueden clasificarse en relacionadas con el receptor, el donante o la cirugía. Por lo tanto, la adecuada selección de los receptores, los donantes y un manejo perioperatorio óptimo son fundamentales para optimizar los resultados de los pacientes que se beneficien de una terapia tan escasa. Así, en el año 2016 se publicó una actualización de las guías de la ISHLT para la selección de receptores, donantes, y sobre el manejo perioperatorio.<sup>53</sup> Sin embargo, estas

recomendaciones están basadas en su mayoría del análisis de cohortes retrospectivas y, aunque la gran mayoría son series multicéntricas, existe gran variabilidad en los resultados entre los distintos estudios. Recientemente se ha publicado una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales que evalúan la relación entre factores del donante, el receptor o la cirugía con la mortalidad postrasplante en el primer año.<sup>114</sup> En este trabajo se incluyeron 62 estudios observacionales publicados a partir de 2005, que incluían en total más de 280.000 pacientes trasplantados entre 1983-2013 y con una mediana de mortalidad el primer año del 15% (rango intercuartílico 11.4%). De acuerdo con la estrategia GRADE, que evalúa la calidad global de la evidencia, el riesgo de sesgo de los estudios individuales fue moderado o alto en el 52%. Entre los factores relacionados con el receptor, los siguientes se asociaron con un incremento de la mortalidad a 1 año: la edad (HR 1.16 por cada 10 años de incremento), la etiología de la insuficiencia cardíaca (HR 2.35 para la cardiopatía congénita; IC 95% 1.62 a 3.40), la diabetes mellitus (HR 1.37; IC 95% 1.15 a 1.62), la creatinina (HR 1.11 por cada 1mg/dL de incremento; IC 95% 1.06 a 1.16), la diálisis (HR 1.55; IC 95% 0.87 a 2.76), la ventilación mecánica (HR 2.46; IC 95% 1.48 a 4.1) y el soporte circulatorio mecánico previo al trasplante cardíaco (HR 2.47 para soporte de corta duración incluyendo ECMO y dispositivos extracorpóreos de flujo continuo y pulsátil, IC 95% 1.04 a 5.87; HR 1.29 para asistencias de larga duración intracorpóreas de flujo continuo, IC 95% 1.13 a 1.46).<sup>114</sup> Respecto a los factores relacionados con el donante, únicamente la edad del donante (HR 1.20 por cada 10 años de incremento; IC 95% 1.14 a 1.25) y la discordancia de sexo donante mujer-receptor varón (HR 1.38; IC 95% 1.06 a 1.79).<sup>114</sup> Por último, de todos los factores relacionados con la cirugía, sólo el tiempo de isquemia se asocia con la mortalidad al año del trasplante (HR 1.10 por cada hora de incremento; IC 95% 1.00 a 1.21).<sup>114</sup>

Si analizamos los últimos datos disponibles del registro ISHLT los factores de riesgo que se asocian con un incremento significativo de la mortalidad a corto y largo plazo son similares. Se realizó un análisis de regresión de modelos proporcionales para identificar aquellos factores de riesgo asociados con la mortalidad postrasplante. Entre las variables categóricas asociadas con la mortalidad al año del trasplante se incluyen marcadores importantes de severidad de la situación clínica pretrasplante del receptor como son la ventilación mecánica, la necesidad de diálisis y el uso de soporte circulatorio mecánico (dispositivos de asistencia ventricular y corazón artificial total). Otras variables categóricas del receptor asociadas con la mortalidad al año son el retrasplante, la miocardiopatía restrictiva o la cardiopatía congénita, el uso de amiodarona y la cirugía cardíaca previa.<sup>17</sup> Respecto al donante y a la cirugía, las variables categóricas asociadas con una mayor mortalidad a 1 año fueron el ictus como causa de la muerte del donante y la discrepancia de género entre donante y receptor.<sup>17</sup> Finalmente, las variables continuas asociadas con la mortalidad a 1 año fueron: la edad y el índice de masa corporal del donante; la edad, creatinina y bilirrubina séricas previas al trasplante del receptor; el tiempo de isquemia y el volumen de trasplantes del centro.<sup>17</sup>

### **1.3.4 MODELOS PREDICTIVOS PRONÓSTICOS EN TRASPLANTE CARDIACO**

Identificar aquellos factores que impactan en la supervivencia tras el trasplante cardíaco en última instancia puede ayudar a mejorar los resultados al permitir una mejor

asignación de los órganos. Sin embargo, la información procedente de un único predictor es en general insuficiente para aportar estimaciones fiables sobre la probabilidad pronóstica.<sup>115</sup> Los modelos predictivos son una combinación formal de múltiples predictores a partir de los cuales se pueden calcular los riesgos tanto de desarrollar una enfermedad o afección específica (modelos diagnósticos), como de presentar un desenlace específico en el futuro (modelos pronósticos) en un individuo concreto.

Como veremos más adelante, los modelos pronósticos tienen un papel fundamental en el desarrollo los distintos circuitos que conducen a la toma de decisiones dirigidas a mejorar la salud de las personas. En la actualidad, el uso de modelos pronósticos está fuertemente asociado con la tendencia hacia la práctica de una medicina personalizada, donde las decisiones con respecto a las opciones de tratamiento se basan en el perfil de factores pronósticos de un individuo concreto. En este sentido, los modelos predictivos tratan de ayudar, que no reemplazar, a los médicos en su predicción sobre un evento futuro en el paciente y mejorar la toma de decisiones en consenso con el paciente.<sup>116</sup> Los modelos pronósticos también son importantes para ayudar a mejorar el diseño y el análisis de ensayos clínicos aleatorizados, y para ajustar la variación de la combinación de casos en la investigación de servicios de salud, como en el análisis de las diferencias en los resultados de los pacientes entre distintos hospitales.<sup>116</sup>

En prácticamente todos los ámbitos de la medicina, se están desarrollando, validando, actualizando e implementando modelos de predicción multivariantes con el objetivo de ayudar a los profesionales a estimar el riesgo de padecer una patología

(modelos diagnósticos) o un evento futuro (modelos pronósticos) y que permitan potencialmente influir en la toma de decisiones.<sup>117</sup> Aunque existen varios modelos de supervivencia dentro de la cirugía cardíaca, actualmente no existe una herramienta aceptada para estimar el pronóstico después del trasplante cardíaco. En los últimos años, se han desarrollado algunos algoritmos de estimación de riesgo diseñados para predecir los resultados tras el trasplante cardíaco y la gran mayoría de ellos se han generado a partir de datos procedentes del registro americano “*United Network for Organ Sharing*” (UNOS). A continuación describiremos aquellos modelos pronósticos más relevantes generados hasta la fecha.

#### **1.3.4.1 Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation score**

El primero de los modelos predictivos fue el “*Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation*” (IMPACT) score, el cual se publicó en el año 2011, y se basa en variables procedentes únicamente del receptor.<sup>118</sup> A partir de la base de datos americana UNOS, analizaron 21.378 trasplantes adultos (>17 años) realizados entre Enero de 1997 y Diciembre de 2008. La estratificación aleatoria de toda la cohorte originó una cohorte de derivación del modelo del 80% del total de la muestra (N = 17.079) y una cohorte de validación interna (N = 4.299). De las 462 variables analizadas, sólo 19 variables se asociaron con un incremento significativo de la mortalidad a 1 año tras el trasplante en el análisis univariante. De ellas únicamente 12 cumplieron las condiciones para ser incluidas en el análisis multivariante: edad > 60 años, sexo femenino, raza, bilirrubina sérica, aclaramiento de creatinina, necesidad de

hemodiálisis previa al trasplante, infección previa al trasplante, necesidad de ventilación mecánica, etiología de la insuficiencia cardíaca, balón de contrapulsación, soporte circulatorio mecánico y dispositivos de asistencia ventricular. Usando los coeficientes de regresión del análisis multivariante se generó el score de riesgo con un máximo de 50 puntos (**Tabla 4**) de tal forma que cada incremento de 1 punto en el score aumentaba un 14% la probabilidad de mortalidad a 1 año en la cohorte de validación tras ajustar por edad del donante y tiempo de isquemia (OR = 1.14, IC 95% 1.11 - 1.17,  $p < 0.001$ ). Tanto en la cohorte de derivación como en la de validación, la mortalidad prevista se ajustó a la mortalidad observada hasta una puntuación aproximada de 20 puntos, donde el pequeño tamaño muestral y los valores atípicos sesgaron la relación entre la mortalidad predicha y la observada. Cuando analizamos las curvas de supervivencia, el IMPACT score mostró precisión en la cohorte de derivación y precisión predictiva en la cohorte de validación ya que las puntuaciones de riesgo más bajas se correlacionaron con una mejor supervivencia. Específicamente, en la cohorte de validación, aquellos pacientes con puntuación  $\geq 15$  tuvieron un 32% menos de supervivencia acumulada a 1 año que aquellos en el rango de 0 a 2 puntos (92.6% vs 60.6%,  $p < 0.001$ ). Con respecto a la actuación del IMPACT score como modelo predictivo, la calibración parece buena a la vista de las gráficas de mortalidad observada y predicha, si bien no se aporta el valor del coeficiente de relación. Por último, la capacidad de discriminación es modesta, con un índice de concordancia (estadístico C) de 0.65.

**Tabla 4. Variables que constituyen el Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation (IMPACT) score.**

Variable del receptor	Puntos asignados
Edad > 60 años	3
Bilirrubina sérica (mg/dl)	
0 - 0.99	0
1 - 1.99	1
2 - 3.99	3
≥ 4	4
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	
≥ 50	0
30 – 49	2
< 30	5
Diálisis entre la inclusión y el trasplante	4
Sexo femenino	3
Etiología de la insuficiencia cardíaca	
Idiopática	0
Isquémica	2
Congénita	5
Otra	1
Infección reciente	3
Balón de contrapulsación intra-aórtico	3
Ventilación mecánica pretrasplante	5
Raza	
Caucásico	0
Americano africano	3
Hispano	0
Otra	0
Soporte circulatorio temporal <sup>a</sup>	7
Dispositivos de asistencia ventricular	
Pulsátiles antiguos	3
Continuas de nueva generación <sup>b</sup>	5
HeartMate II	0
Total de puntos posibles	50

<sup>a</sup>ECMO, Abiomed BVS 5000, BioMedicus, Levitronix, TandemHeart, Impella. <sup>b</sup>HeartWare, Jarvik, MicroMed-DeBakey y VentrAssit. Adaptado de *Weiss ES, et al. Ann Thorac Surg. 2011;92(3):914-21.*

### 1.3.4.2 Donor Risk Index

Siguiendo la misma metodología que la empleada en el desarrollo del IMPACT score, Weiss y cols. diseñaron un modelo predictivo de mortalidad a 1 año tras el trasplante cardiaco basado en variables procedentes únicamente del donante o de aquellas variables en las que estaban implicados tanto el donante como el receptor.<sup>119</sup> Nuevamente, a partir de la base de datos americana UNOS, analizaron 22.252 trasplantes adultos (>17 años) realizados entre Enero de 1996 y Diciembre de 2007. La estratificación aleatoria de toda la cohorte originó una cohorte de derivación del modelo del 80% del total de la muestra (N = 17.788) y una cohorte de validación interna (N = 4.464). De las 284 variables analizadas, sólo 9 variables se asociaron con un incremento significativo de la mortalidad a 1 año tras el trasplante en el análisis univariante. De ellas únicamente 4 variables se asociaron fuertemente con el riesgo de mortalidad a 1 año cuando se combinaron en un análisis multivariante: tiempo de isquemia, edad del donante, cociente BUN/creatinina y la discrepancia de raza. Usando los coeficientes de regresión del análisis multivariante se generó el score de riesgo con un máximo de 15 puntos (**Tabla 5**). Cada incremento de 1 punto en el score aumentaba un 11% la probabilidad de mortalidad a 1 año en la cohorte de derivación (OR = 1.11, IC 95% 1.09 - 1.13, p < 0.001) y un 13% en la cohorte de validación (OR = 1.13, IC 95% 1.09 - 1.18, p < 0.001). Cuando analizamos la supervivencia a largo plazo (5 años) observamos que a menor puntuación en el DRI score, mayor es la supervivencia tanto en la cohorte de derivación como en la de validación. Sin embargo, no se aportan datos acerca de la calibración ni capacidad de discriminación del modelo y tenemos que acudir a trabajos externos realizados posteriormente para disponer de información acerca de la capacidad de predicción de este modelo pronóstico. Así, en el trabajo del diseño del “*International Heart Transplant Survival Algorithm*” (IHTSA) score, Nilsson y cols. muestran como la capacidad de predicción del DRI score es pobre y

cercana a la otorgada por el propio azar (AUC = 0.59 en la cohorte de validación temporal).<sup>120</sup>

**Tabla 5. Variables del modelo predictivo Donor Risk Score.**

Variable	Puntos asignados
Tiempo de isquemia (horas)	
< 2	1
2 – 3.9	2
4 - 5.9	3
6 – 7.9	4
≥ 8	5
Edad del donante (años)	
< 40	0
40 – 49	3
≥ 50	5
Discrepancia de raza	2
Cociente BUN/creatinina ≥ 30	3
Total de puntos posibles	15

BUN, nitrógeno ureico en sangre. Adaptado de Weiss ES, et al. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(3):266-73.

### 1.3.4.3 Risk Stratification Score

También en el año 2011 se publicó el “*Risk Stratification Score*” (RSS) por el grupo de Columbia utilizando nuevamente los datos del registro americano UNOS.<sup>121</sup> Los objetivos de este trabajo fueron determinar las características del donante y receptor asociados con la pérdida del injerto a 1 año (muerte o retrasplante), generar un modelo predictivo basado en estas variables pronósticas (RSS) y definir distintos grupos de riesgo de acuerdo a este modelo. Para dicho propósito incluyeron 11.703 trasplantes adultos (≥ 18 años) realizados entre Enero de 2001 y Diciembre de 2007. Se realizó un análisis de regresión incluyendo las variables significativas en el análisis univariante y

en base a las odds ratios se le asignó un peso específico a cada variable y se empleó un método de eliminación hacia atrás para la construcción del modelo predictivo (**Tabla 6**). La capacidad de discriminación del modelo entre los dos grupos de interés (fracaso del injerto vs supervivencia del injerto) fue moderada, con un AUC-ROC = 0.67.

**Tabla 6. Factores de riesgo pretrasplante que conforman el *Risk Stratification Score* (RSS).**

Factores de riesgo	Peso
<b>Comorbilidades</b>	
Edad del receptor: > 70 años	2.1
Edad del receptor: 55 – 70 años	1.2
Cirugía cardíaca previa	1.3
Etiología: congénita	2.3
Etiología: amiloidosis	1.8
Diabetes complicada con accidente cerebrovascular	1.4
TFGe < 33	2.8
TFGe 33 – 53	1.4
Bilirrubina total > 2	1.7
<b>Situación clínica</b>	
Intubado	1.8
Hospitalizado	1.2
<b>Soporte circulatorio mecánico</b>	
DAV derecho aislado	4.7
ECMO	3.9
DAV izquierdo extracorpóreo	2.7
Corazón artificial total	2.4
DAV izquierdo paracorpóreo	1.2
<b>Donante</b>	
Hepatitis C positivo	2.1
Insulina-dependiente	1.8
Edad: 50 – 59 años	1.7
Edad: 40 – 49 años	1.5
Edad: 30 – 39 años	1.3
<b>Cirugía</b>	
Tiempo de isquemia: > 6 horas	1.7
Tiempo de isquemia: 4 – 6 horas	1.4
Donante mujer – receptor varón	1.2
Donante mujer – receptor mujer	1.2

DAV, dispositivo de asistencia ventricular; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada. Adaptado de Hong KN, et al. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(2):520-7.

Respecto a la validación externa de este modelo, hasta la fecha los únicos datos disponibles proceden nuevamente del trabajo de Nilsson y cols. sobre el diseño del IHTSA score y en el que se observa que la capacidad de discriminación del RSS es modesta y similar al de la cohorte de derivación, con un AUC-ROC que varía entre 0.58 y 0.66 según la cohorte en la que se aplique.<sup>120</sup>

#### **1.3.4.4 Organ Procurement and Transplantation Network risk model**

Un año más tarde, en el 2012, se publica el siguiente de los modelos predictivos, el “*Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) risk model*”.<sup>122</sup> El objetivo de este trabajo fue identificar aquellas variables del receptor que fueran determinantes en la mortalidad intrahospitalaria tras el trasplante y generar con ellas un modelo predictivo. Para ello, se incluyeron 4.248 trasplantes adultos ( $\geq 18$  años), procedentes de la base de datos americana OPTN, realizados entre Enero de 2007 y Junio de 2009 y que sirvió como cohorte de derivación y validación interna (mediante técnica de remuestreo por *bootstrapping*). Tras un análisis de regresión logística multivariante se generó el modelo de riesgo predictivo más ajustado usando una técnica de selección hacia adelante. Para la determinación de la actuación del modelo se empleó una cohorte de validación externa con los trasplantes realizados entre Julio de 2009 y Octubre de 2010 (N = 2.346). Se evaluó la calibración del modelo, mediante el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, y la capacidad de discriminación con el estadístico C. No se objetivaron diferencias significativas entre las distintas cohortes a excepción de una mayor tasa de soporte circulatorio en la cohorte de validación externa

(37% vs. 27%). La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue del 4.7% y el modelo predictivo con mejor ajuste incluyó las siguientes variables del receptor: edad, etiología de la cardiopatía, presencia y tipo de dispositivo de soporte circulatorio, soporte ventilatorio, tasa estimada de filtrado glomerular y bilirrubina sérica. El modelo demostró estar bien calibrado (test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow;  $p=0.47$ ) y tener una modesta capacidad de discriminación en la cohorte de validación externa (estadístico  $C = 0.68$ ). En un intento de recalibrar el modelo, se añadieron al modelo predictivo las variables edad del donante y tiempo de isquemia observando con ello una mejoría en la capacidad de discriminación del modelo en la cohorte de validación externa (estadístico  $C = 0.695$ ).<sup>122</sup>

#### **1.3.4.5 International Heart Transplant Survival Algorithm score**

Hasta el momento, todos los modelos predictivos que hemos visto son modelos generados a partir de análisis de regresión multivariante que asumen una relación lineal entre un determinado factor de riesgo y el evento de desenlace. Además, son modelos limitados al análisis de la mortalidad a corto plazo y generalmente con pocos datos sobre validación externa. En los últimos años se han ido desarrollando en el campo de la medicina diversos modelos predictivos diagnósticos y pronósticos basados en el aprendizaje automatizado (“*machine learning*”).

El primero de estos nuevos modelos predictivos que se desarrolló en el ámbito del trasplante cardiaco es el “*International Heart Transplant Survival Algorithm*” (IHTSA) score, publicado en 2015 por Nilsson y cols.<sup>120</sup> El objetivo primario de este trabajo fue desarrollar y validar un modelo de riesgo flexible para predecir la supervivencia tras el trasplante cardiaco a corto y largo plazo. Para ello utilizaron datos procedentes del registro ISHLT e incluyeron en el análisis los trasplantes adultos (> 18 años) realizados entre Enero de 1994 y Diciembre de 2008 (N = 56.625) generando una cohorte de derivación (N = 41.780) y una cohorte de validación interna (N = 8.569). Además se generó una cohorte de validación temporal (N = 6.276) con los trasplantes realizados entre Enero de 2009 y Diciembre de 2010. Por último, a partir de la base de datos regional “*Nordic Thoracic Transplantation Database*” (NTTD), se generó una cohorte de validación externa con los trasplantes realizados entre Enero de 1996 y Diciembre de 2010 (N = 1.285). El modelo de supervivencia utilizado fue una generalización no lineal flexible del modelo estándar de riesgos proporcionales de Cox con la extensión de usar conjuntos de redes neuronales artificiales (un tipo de algoritmo de aprendizaje automático basado en el modelo del cerebro humano) en lugar de un solo modelo de predicción.

La mortalidad a 1 año fue del 18% y durante el periodo de seguimiento el 38% de los pacientes fallecieron con una mediana de supervivencia de 11 años. El modelo final del IHTSA score incluyó 43 variables (32 del receptor y 11 del donante) con un índice  $C = 0.6$  y un AUC-ROC de predicción de mortalidad a 1 año de 0.65 en la cohorte de derivación. La mortalidad predicha para los pacientes de la cohorte de validación interna se situó entre el IC95% de las curvas de Kaplan-Meier lo que indica buena calibración del modelo. Por otro lado, tanto la discriminación de supervivencia (índice

C) como el AUC-ROC de mortalidad a 1 año fueron modestas tanto en la cohorte de validación temporal (índice C = 0.645, AUC = 0.64) como en la cohorte de validación regional (índice C = 0.59, AUC = 0.59) sin que existieran diferencias significativas respecto a las cohortes de derivación y validación interna. Además, comparado con otros modelos predictivos (DRI, IMPACT y RSS) en la cohorte de validación externa temporal y regional, la capacidad de discriminación de mortalidad a 1 año fue similar. Por último, puesto que es casi imposible calcular la supervivencia estimada utilizando un modelo de aprendizaje automático como la red neuronal artificial de forma manual, desarrollaron una calculadora online para estimar la supervivencia global de forma práctica (<http://www.ihtsa.med.lu.se>).<sup>120</sup>

Finalmente, para valorar la implicación clínica de el uso del IHTSA score desarrollaron un modelo de simulación de asignación de órganos para compararlo con el modelo clínico. Para el modelo del IHTSA se elegía aquel receptor con la mejor supervivencia estimada, mientras que para el modelo clínico, todos los receptores-donantes que cumplieron con los dos criterios de compatibilidad (grupo sanguíneo y un peso receptor/donante  $\pm 20\%$ ) se definieron como posibles receptores. Entre ellos, los receptores fueron priorizados en el siguiente orden: 1) grupo sanguíneo idéntico y ambos, receptor y donante de 35 años de edad; 2) grupo sanguíneo idéntico y una edad de donante  $<$  edad del receptor + 15 años. Si la RVP era  $> 3.0$ , el donante debe tener un peso 0-15% mayor en comparación con el receptor y no se permitía la donación de mujer a hombre. El modelo IHTSA logró asignar más órganos (3-19%, dependiendo del tamaño de la lista de espera), siendo la mayor diferencia con listas de espera pequeñas y la mediana de supervivencia fue 6-9 meses mayor comparado con el modelo clínico ( $p < 0,0001$ ).<sup>120</sup>

A pesar de que la cohorte de derivación se separó de la cohorte de validación interna y la temporal, es posible que el IHTSA score pueda estar sesgado hacia el registro de la ISHLT. Por ello, recientemente se ha realizado un estudio de validación externa del IHTSA score y comparando su rendimiento con el del IMPACT score a partir de datos obtenidos de la base de datos americana UNOS.<sup>123</sup> El estudio incluyó 27.860 trasplantes adultos (> 17 años) realizados entre Enero de 1997 y Diciembre de 2011. La cohorte del estudio se dividió en trasplantes antes de 2009 (N = 22.263, cohorte de derivación) y trasplantes desde 2009 en adelante (N = 5.597, cohorte de validación). Puesto que las variables hipertensión arterial y tratamiento antiarrítmico (presentes en el IHTSA score) se dejaron de incluir en la base UNOS a partir de 2007 se recalculó el modelo sin dichas variables (IHTSA recalibrado). La mortalidad a 1 año del global de la serie fue del 13% y la mediana de supervivencia de 12 años. En este trabajo el IHTSA recalibrado demostró tener una capacidad de discriminación superior para predecir la mortalidad a 1 año (AUC-ROC 0.65 vs 0.61; reducción del error 12%;  $p < 0.001$ ) y la supervivencia desde el trasplante (índice C 0.63 vs 0.58; reducción del error 10%;  $p < 0.001$ ) comparado con el IMPACT score. Por lo tanto, este trabajo demuestra que un modelo de red neuronal artificial (IHTSA score), que utiliza técnicas de aprendizaje automatizado, exhibe una mejor discriminación y precisión que un modelo de puntuación de riesgo más tradicional (IMPACT score) para predecir la mortalidad tras el trasplante cardiaco.

De todos los modelos pronósticos anteriormente mencionados, el IMPACT score es probablemente el que más desarrollo ha tenido desde el punto de vista de la investigación de modelos pronósticos en el ámbito del trasplante cardiaco. Sin

embargo, de acuerdo con los estándares en el desarrollo de modelos pronósticos, antes de implementar un modelo pronóstico en la toma de decisiones clínicas, se deben evaluar su capacidad de discriminación y su impacto en la práctica clínica o el pronóstico de los pacientes.<sup>116,117</sup> Por lo tanto, antes de implementar el uso del IMPACT score en la toma de decisiones de nuestra práctica clínica diaria es necesario saber el comportamiento de dicho score en nuestra población. El objetivo de este trabajo es validar externamente el IMPACT score en la población española, pudiendo incorporarlo a nuestra práctica clínica habitual lo que permitiría una mejor selección de los posibles receptores, facilitando la toma de decisiones a la hora de la asignación de órganos, lo que, en última instancia, permitiría mejorar los resultados del trasplante a corto y largo plazo en nuestro país.



## 2. HIPÓTESIS

El IMPACT score ha demostrado previamente que se trata de un modelo pronóstico bien calibrado. Sin embargo, son pocos los estudios que han tratado de validar externamente dicho score en cohortes diferentes a la cohorte de derivación. En particular, los datos acerca de su capacidad de discriminación son escasos y derivan de estudios cuyo objetivo primario no era la validación externa del IMPACT score. Estos trabajos sugieren que la capacidad de discriminación del IMPACT score es modesta en las distintas cohortes sobre las que se ha aplicado.

Existen ciertas características del programa de trasplante cardiaco en España que lo convierten en uno de los sistemas más eficientes del mundo. Sin embargo, esto lleva implícito diferencias en las características de los pacientes que se someten a trasplante cardiaco en España. A pesar de dichas diferencias, nuestra hipótesis es que el comportamiento del IMPACT score en una cohorte contemporánea española es aceptable. De confirmarse dicha hipótesis este score podría pasar a formar parte de nuestra práctica clínica diaria a la hora de tomar decisiones sobre la situación clínica y el momento de inclusión de un paciente en lista de espera de trasplante cardiaco con el objetivo último de mejorar el pronóstico a largo plazo de nuestros pacientes y optimizar los escasos recursos de los que disponemos.



### **3. OBJETIVOS**

El objetivo primario de este trabajo es realizar un estudio de validación externa geográfica del IMPACT score en la población española, evaluando su comportamiento (calibración y discriminación) como modelo predictivo de mortalidad a corto plazo y con ello su posible utilidad en la toma de decisiones en nuestra práctica clínica diaria.

Los objetivos secundarios de este trabajo son:

1. Comparar las características de la población del trabajo sobre el diseño del IMPACT score basado en el registro americano UNOS y las características de nuestra población.
2. Describir los resultados del trasplante cardiaco de una serie contemporánea en España.



# 4. PACIENTES Y MÉTODOS

## 4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y FUENTE DE LOS DATOS

Se trata de un análisis retrospectivo y observacional, de pacientes consecutivos sometidos a trasplante cardiaco en los distintos centros nacionales que realizan en nuestro país trasplante cardiaco de adultos. Los datos demográficos y de seguimiento de los pacientes se recogieron e incluyeron de forma prospectiva en una base de datos específica del Registro Nacional de Trasplante Cardiaco (<https://registronacionaltrasplantecardiaco.es/users/login>). La gran mayoría de las variables necesarias para la realización de este trabajo están recogidas en la base de datos del Registro Nacional de Trasplante Cardíaco. Sin embargo, ciertas variables como la raza y la necesidad de diálisis previa al trasplante tuvieron que ser revisadas de forma retrospectiva por cada uno de los centros participantes del registro. Por otro lado, debido al uso de diferentes unidades de medida de los valores de creatinina y bilirrubina en determinados centros, estos valores se revisaron retrospectivamente y se realizaron las conversiones necesarias para equiparar las unidades de medida y evitar errores a la hora de realizar los diferentes análisis. Por último, la variable aclaramiento de creatinina tuvo que ser calculada a partir del valor de creatinina previo al trasplante de todos los pacientes de acuerdo con la fórmula detallada más adelante. Este trabajo fue aprobado en 2018 por el Comité Científico del Registro Nacional de Trasplante Cardiaco y ha

sido financiado a través de la Asociación de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante de la Sociedad Española de Cardiología.

El Registro Nacional de Trasplante Cardíaco incluye todos los trasplantes cardíacos que se realizan en España desde el inicio de la actividad en el año 1984 y se incluyen variables importantes pre-trasplante del donante y del receptor, variables peri-trasplante, inmunosupresión de inicio y cambios en la inmunosupresión y las variables más relevantes relacionadas con la comorbilidad en el seguimiento del paciente trasplantado. Fue aprobado por los comités éticos de los centros participantes y a diferencia de otros registros, incluido el más relevante internacional como es el de la ISHLT, el registro español tiene carácter “obligatorio” y por tanto, carece del sesgo de inclusión de los registros voluntarios, donde probablemente sólo se incluyan aquellos centros o grupos que tienen buenos resultados.

Dicho registro está actualmente conformado por 16 hospitales: Hospital Universitario A Coruña (La Coruña), Hospital Central de Asturias (Oviedo), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander), Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona), Hospital Universitario de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona), Hospital Clinic (Barcelona), Hospital Miguel Servet (Zaragoza), Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia), Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia), Hospital Virgen del Rocío (Sevilla), Hospital Reina Sofía (Córdoba), Hospital Clínico Universitario (Valladolid), Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid), Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid) y Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

## 4.2 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Para el propósito de este trabajo se incluyeron todos los trasplantes cardiacos realizados de forma consecutiva en adultos (> 16 años) entre Enero de 2000 y Diciembre de 2015. Se excluyeron del análisis los pacientes sometidos a retrasplante, los trasplantes combinados de dos o más órganos (cardiorenal, cardiohepático y cardiopulmonar) y aquellos pacientes en los que faltara alguna de las variables necesarias para el cálculo del IMPACT score.

## 4.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Las variables incluidas en el análisis fueron aquellas variables derivadas del estudio original de Weiss y cols. y que dieron lugar a la creación del IMPACT score (**Tabla 7**).<sup>118</sup> Todos estos datos, con excepción de la raza y diálisis, estaban disponibles en la base de datos del Registro Nacional de Trasplante Cardíaco. Las variables raza y diálisis previa al trasplante se obtuvieron a partir de la revisión individual de las historias clínicas de cada paciente por parte del centro responsable. Para calcular la variable aclaramiento de creatinina se utilizó la fórmula de Cockcroft-Gault:  $\{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)} / [72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}]\} \times (0.85 \text{ en mujeres})$ . Se definió diálisis previa al trasplante como la necesidad de cualquier tipo de terapia de reemplazo renal en el momento del trasplante. La variable soporte circulatorio mecánico temporal

se definió como el empleo de los siguientes dispositivos: ECMO, Abiomed BVS 5000, BioMedicus, Levitronix, TandemHeart, Impella. La variable dispositivos de asistencia ventricular pulsátiles de nueva generación incluyó los siguientes: BerlinHeart EXCOR, Abiomed BV 5000, HeartMate I, XE y XVE, ThoratecIVAD, Toyobo, Novacor, Medos y LionHeart. Finalmente, la variable dispositivos de asistencia ventricular de nueva generación incluyó el empleo de: HeartWare, Jarvik, MicroMed-DeBakey y VentrAssit. La puntuación del IMPACT score se calculó para cada paciente individual, con una puntuación máxima de 50 puntos.

**Tabla 7. Variables incluidas en el IMPACT score.**

<b>Variables del receptor</b>	<b>Puntos asignados</b>
Edad > 60 años	3
Sexo femenino	3
Raza	
Caucásicos/Hispanos/Otros	0
Negra	3
Bilirrubina (mg/dl)	
0-0.99	0
1-1.99	1
2-3.99	3
≥ 4	4
Aclaramiento de creatinina (ml/min) <sup>1</sup>	
≥ 50	0
30-49	2
< 30	5
Etiología de la insuficiencia cardiaca	
Dilatada Idiopática	0
Otras	1
Dilatada Isquémica	2
Cardiopatía Congénita	5
Diálisis previa al trasplante <sup>2</sup>	4
Infección previa al trasplante	3
Ventilación mecánica previa al trasplante	5
Balón de contrapulsación aórtico	3
SopORTE circulatorio mecánico temporal <sup>3</sup>	7
Dispositivos de asistencia ventricular	
HeartMate II	0
DAV pulsátiles de primera generación <sup>4</sup>	3
DAV continuo de nueva generación excluyendo HeartMate II <sup>5</sup>	5
<b>Total puntos posibles</b>	<b>50</b>

DAV=dispositivo de asistencia ventricular. <sup>1</sup>Fórmula Cockcroft-Gault: {[140-edad (años)] x peso (kg)/[72 x creatinina sérica (mg/dL)]} x (0.85 en mujeres). <sup>2</sup>Cualquier tipo de terapia de reemplazo renal en el momento del trasplante. <sup>3</sup>ECMO, Abiomed BVS 5000, BioMedicus, Levitronix, TandemHeart, Impella. <sup>4</sup>BerlinHeart EXCOR, Abiomed BV 5000, HeartMate I, XE y XVE, ThoratecIVAD, Toyobo, Novacor, Medos y LionHeart. <sup>5</sup>HeartWare, Jarvik, MicroMed-DeBakey y VentrAssit.

## 4.4 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Las variables continuas se expresaron con la media y su desviación estándar (DE) cuando seguían una distribución normal o con la mediana y el rango si su distribución no era normal. Por su parte, las variables categóricas dicotómicas se expresaron en porcentajes.

El objetivo primario fue la mortalidad a 1 año tras el trasplante. El análisis de regresión logística evaluó la precisión del IMPACT score en la predicción del objetivo primario. El IMPACT score se presentó como variable continua para estos análisis. El análisis de supervivencia a 1 año se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con diferentes categorías en función de la puntuación obtenida en el IMPACT score: 0-2 puntos, 3-5 puntos, 6-9 puntos, 10-14 puntos y  $\geq 15$  puntos. Para comparar las distintas curvas de supervivencia se empleó el test de rangos logarítmicos (Log-rank).

Para la valoración del comportamiento del IMPACT score como modelo predictivo se determinó la calibración y la discriminación. La calibración del IMPACT score como modelo predictivo se determinó mediante el cálculo del coeficiente de correlación ( $r$ ) entre la mortalidad a 1 año observada en nuestra cohorte y la mortalidad esperada a 1 año de acuerdo con cada puntuación del IMPACT score en la cohorte original. Para la valoración de la capacidad de discriminación de mortalidad a 1 año del

IMPACT score se calculó el área bajo la curva ROC (“*receiver-operating curve*”) (AUC-ROC).

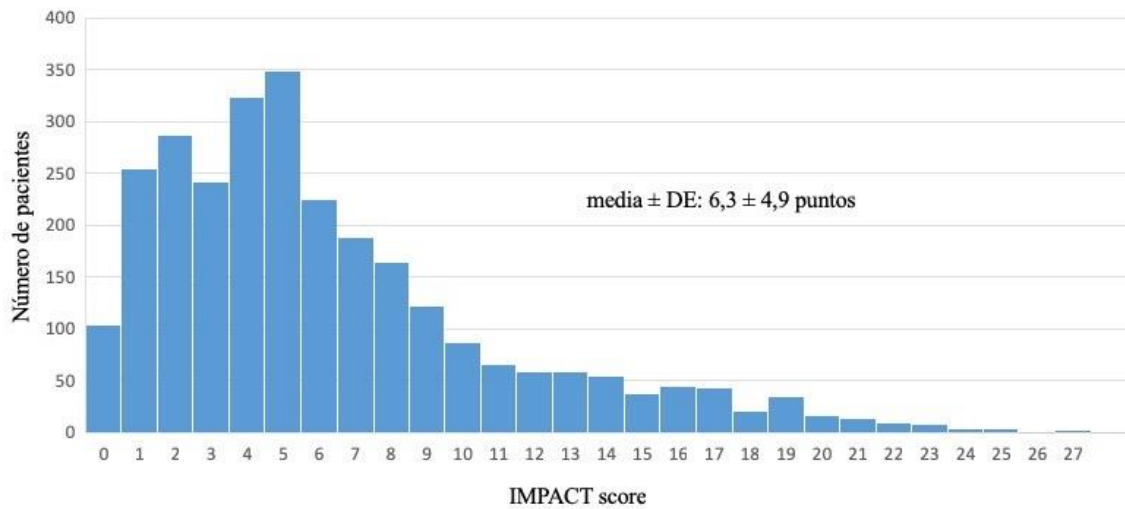
# 5. RESULTADOS

## 5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Durante el tiempo de estudio se realizaron en España 4.008 trasplantes cardiacos. Se excluyeron del análisis aquellos casos en los que no se disponía de toda la información necesaria para el cálculo del IMPACT score, los trasplantes combinados y los retrasplantes, siendo la población final del estudio de 2.814 trasplantes cardiacos.

La población global a estudio obtuvo una puntuación media  $\pm$  DE del IMPACT score de  $6,3 \pm 4,9$  puntos, con un rango de 0-27 puntos. La **figura 7** muestra la distribución de los distintos valores del IMPACT score en la población a estudio. En la **tabla 8** se muestran las características basales de la población de estudio. La edad media  $\pm$  DE fue de  $52,8 \pm 11,6$  años, el 78.4% de los pacientes fueron varones y casi la totalidad de muestra de raza caucásica (99.6%). La bilirrubina media  $\pm$  DE fue de  $1,3 \pm 1,1$  mg/dl y el aclaramiento de creatinina medio  $\pm$  DE fue de  $80,2 \pm 36,3$  ml/min. Las etiologías de insuficiencia cardiaca más comunes fueron la miocardiopatía dilatada isquémica (874 [31.1%]) y la miocardiopatía dilatada idiopática (795 [28.2%]). Con respecto a la situación clínica previa al trasplante, 42 pacientes (1.5%) precisaron diálisis, 386 (13.7%) ventilación mecánica y 373 pacientes (13.3%) presentaron infección previa. La gran mayoría de los pacientes se trasplantaron sin necesidad de soporte circulatorio mecánico (73.2%). Sin embargo, hubo 432 pacientes (15.4%) que

se trasplantaron bajo soporte con balón de contrapulsación aórtico, 282 pacientes (10%) bajo soporte mecánico temporal, 33 pacientes (1.2%) bajo dispositivo de asistencia ventricular pulsátil y únicamente 6 pacientes (0.2%) bajo dispositivo de asistencia ventricular de flujo continuo.



**Figura 7. Distribución de los distintos valores del IMPACT score en la población de estudio.**

DE = desviación estándar.

**Tabla 8. Características basales de la población de estudio (N=2.814).**

Variable	Cohorte de estudio
Edad (años), media ± DE	52.8 ± 11.6
Varones, n (%)	2.205 (78.4)
Raza	
Caucásico, n (%)	2.802 (99.6)
Negra, n (%)	12 (0.4)
Bilirrubina (mg/dl), media ± DE	1.3 ± 1.1
Aclaramiento de creatinina (ml/min) <sup>1</sup> , media ± DE	80.2 ± 36.3
Etiología de base	
Dilatada Idiopática, n (%)	795 (28.2)
Dilatada Isquémica, n (%)	874 (31.1)
Congénitas, n (%)	71 (2.5)
Otras, n (%)	1.074 (38.2)
Diálisis previa al trasplante <sup>2</sup> , n (%)	42 (1.5)
Infección previa al trasplante, n (%)	373 (13.3)
Ventilación mecánica previa al trasplante, n (%)	386 (13.7)
Asistencia circulatoria	
No, n (%)	2.061 (73.2)
Balón de contrapulsación aórtico, n (%)	432 (15.4)
Soporte circulatorio temporal <sup>3</sup> , n (%)	282 (10)
Dispositivo de asistencia ventricular continuo <sup>4</sup> , n (%)	6 (0.2)
Dispositivo de asistencia ventricular pulsátil <sup>5</sup> , n (%)	33 (1.2)

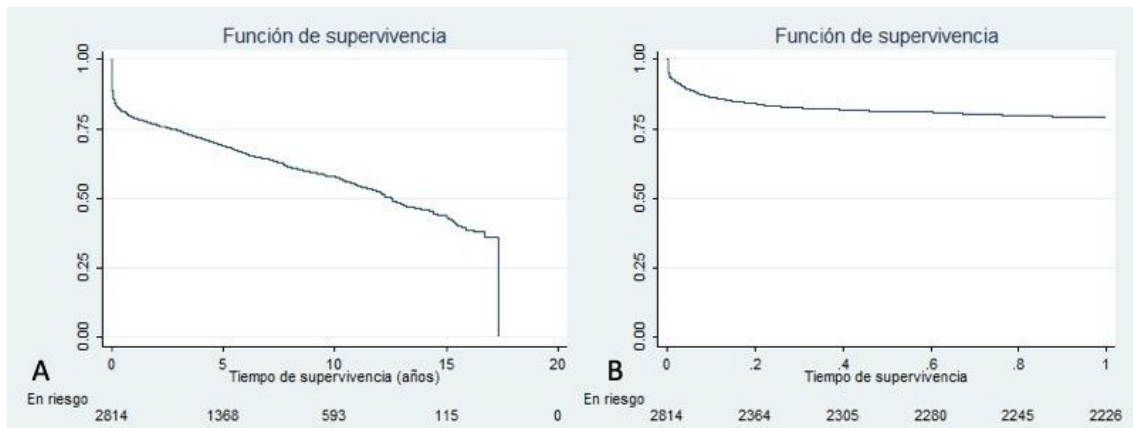
<sup>1</sup>Fórmula Cockcroft-Gault:  $\{[140-\text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)} / [72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}]\} \times (0.85$  en mujeres). <sup>2</sup>Cualquier tipo de terapia de reemplazo renal en el momento del trasplante. <sup>3</sup>ECMO, Abiomed BVS 5000, BioMedicus, Levitronix, TandemHeart, Impella. <sup>4</sup>HeartWare, HeartMate II, HeartMate 3, Jarvik, MicroMed-DeBakey y VentrAssit. <sup>5</sup>BerlinHeart EXCOR, Abiomed BV 5000, HeartMate I, XE y XVE, ThoratecIVAD, Toyobo, Novacor, Medos y LionHeart.

## 5.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Analizando las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier observamos que la supervivencia global de la serie fue del 79.1% al año del trasplante, 68.9% a los 5 años y 57.6% a los 10 años, con una mediana de supervivencia de 12.5 años (**Figura 8A**).

Por otro lado, si analizamos la curva de supervivencia de Kaplan-Meier durante el primer año observamos que la supervivencia está condicionada principalmente al primer

mes del trasplante, donde se concentra la mayor mortalidad. Así, mientras que la tasa de supervivencia cae de forma abrupta hasta el 87.3% durante el primer mes, posteriormente observamos una reducción paulatina con unas tasas de supervivencia del 83.2% a 3 meses y del 81.3% a los 6 meses (**Figura 8B**).



**Figura 8. A. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global de la serie. B. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia durante el primer año.**

Por otro lado, en el análisis de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier durante el primer año estratificado por distintas categorías del IMPACT score se observa una asociación significativa entre el aumento del IMPACT score y la reducción de la supervivencia. Concretamente, la supervivencia a 1 año de los pacientes con un IMPACT score 0-2 puntos es del 84.6%, 81.3% en los pacientes con IMPACT score de 3-5 puntos, 79.4% para IMPACT score de 6-9 puntos, 76.4% para IMPACT score 10-14 puntos y 58.3% para IMPACT score  $\geq 15$  puntos (Test Log-Rank:  $p < 0,001$ ) (**Figura 9**).

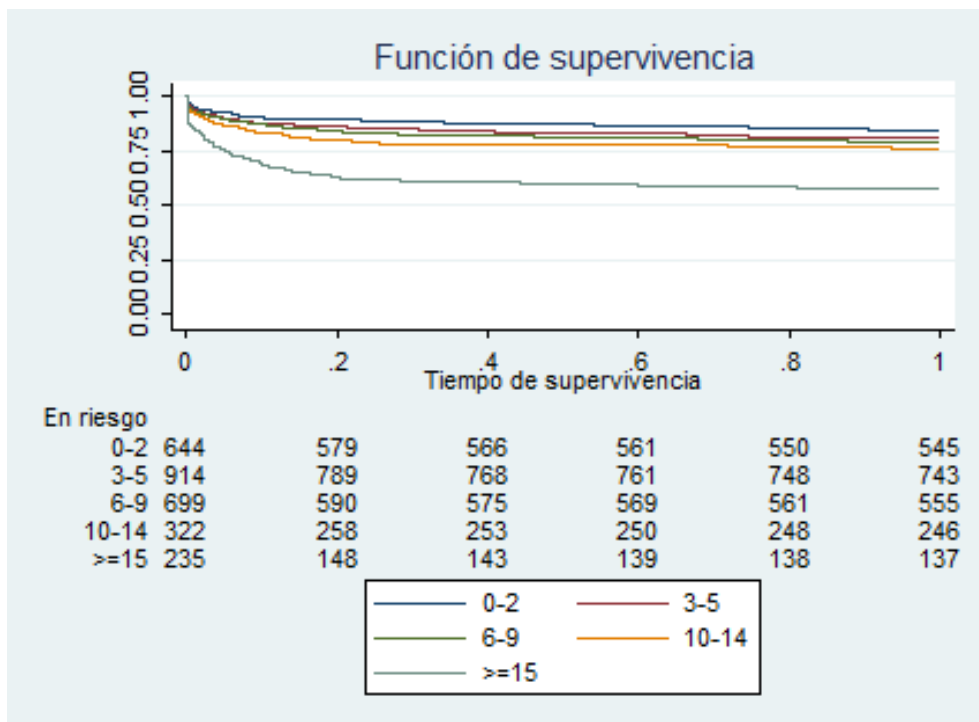


Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia a 1 año en los distintos grupos del IMPACT score.

### 5.3 EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DEL IMPACT SCORE COMO MODELO PREDICTIVO

La información pronóstica precisa es de vital importancia para que los pacientes y los médicos tomen decisiones óptimas relacionadas con la salud. Por ejemplo, si un paciente tiene bajo riesgo de un evento adverso futuro, el beneficio absoluto ofrecido por una terapia efectiva puede ser pequeño en relación con el daño potencial, la carga y el coste sanitario. Sin embargo, entre los pacientes de mayor riesgo, el mismo tratamiento puede ofrecer beneficios sustanciales. Por lo tanto, la evaluación pronóstica

precisa ayuda a los pacientes y a los médicos en el proceso compartido de toma de decisiones, evitando las pruebas en situaciones de bajo riesgo y demoras en el tratamiento cuando hay una alta probabilidad de un beneficio neto favorable.

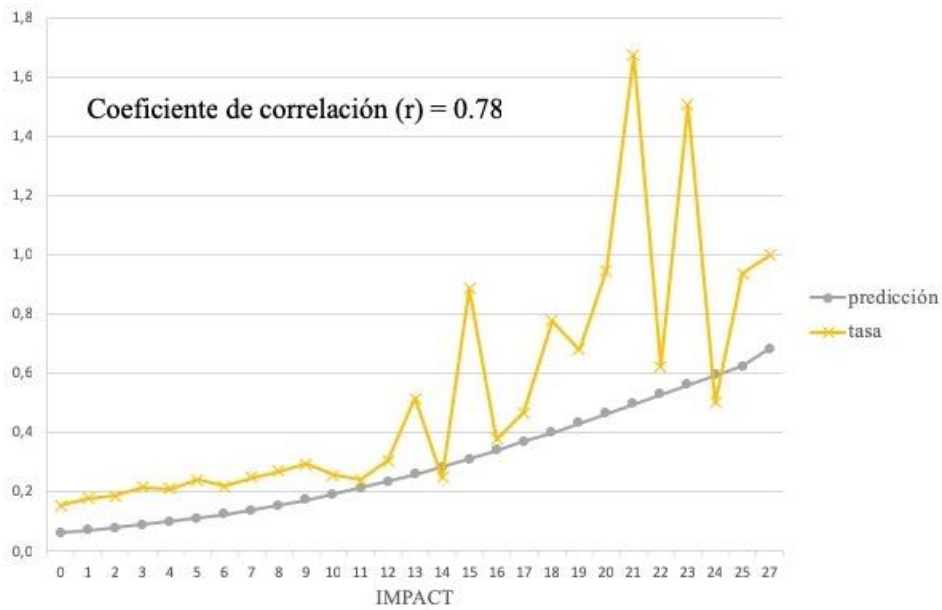
Aunque existen diversas formas para establecer el pronóstico de los pacientes, el enfoque más completo se basa en modelos que consideran simultáneamente una serie de factores pronósticos y proporcionan una estimación del riesgo absoluto de un evento de los pacientes (modelos predictivos pronósticos) o la probabilidad de un diagnóstico (modelos predictivos diagnósticos). Los investigadores que desarrollan dichos modelos utilizan técnicas estadísticas sofisticadas para identificar un número manejable de variables que proporcionan estimaciones de la probabilidad de un paciente del resultado objetivo o diagnóstico de interés. En los últimos años los modelos de predicción reciben cada vez más atención tanto en el campo de la práctica médica como en el de la investigación. Sin embargo, y como veremos más adelante, después del desarrollo de un modelo de predicción, es esencial realizar un estudio de validación externa para explorar si las predicciones realizadas por el modelo son válidas en una nueva población.

Lo siguiente que cabe preguntarse es, qué características convierten en bueno a un modelo predictivo? Un modelo ideal, pero probablemente poco realista, identificará correctamente a cada paciente que desarrollará un evento frente a aquellos que no lo harán, y no clasificará erróneamente a ningún paciente. La medida en que cualquier modelo se acerca a lograr este objetivo puede caracterizarse por dos propiedades relacionadas entre sí, la discriminación y la calibración. La discriminación se refiere a la capacidad que tiene el modelo de diferenciar a aquellos con mayor riesgo de tener un

evento de aquellos con menor riesgo y depende de la distribución de las características del paciente en la población en la que se utiliza el modelo. A pesar de que la discriminación por sí sola es insuficiente para la valoración de la capacidad predictiva, es el primer determinante a la hora de plantear el uso de un modelo pronóstico, puesto que los médicos no usarán un modelo que no es capaz de diferenciar aquellos pacientes con alto riesgo de presentar un evento de aquellos con bajo riesgo. Por lo tanto, en caso de presentar una pobre capacidad de discriminación no hay necesidad de valorar otras características del modelo. La segunda de estas características es la calibración, la cual hace referencia a la precisión del modelo para estimar el riesgo absoluto de los pacientes clasificados en los distintos niveles de riesgo, es decir, cuánto se acerca la mortalidad estimada por el modelo a la mortalidad real (observada). Un modelo útil desde el punto de vista clínico debe tener una discriminación y calibración adecuadas.

### **5.3.2 CALIBRACION**

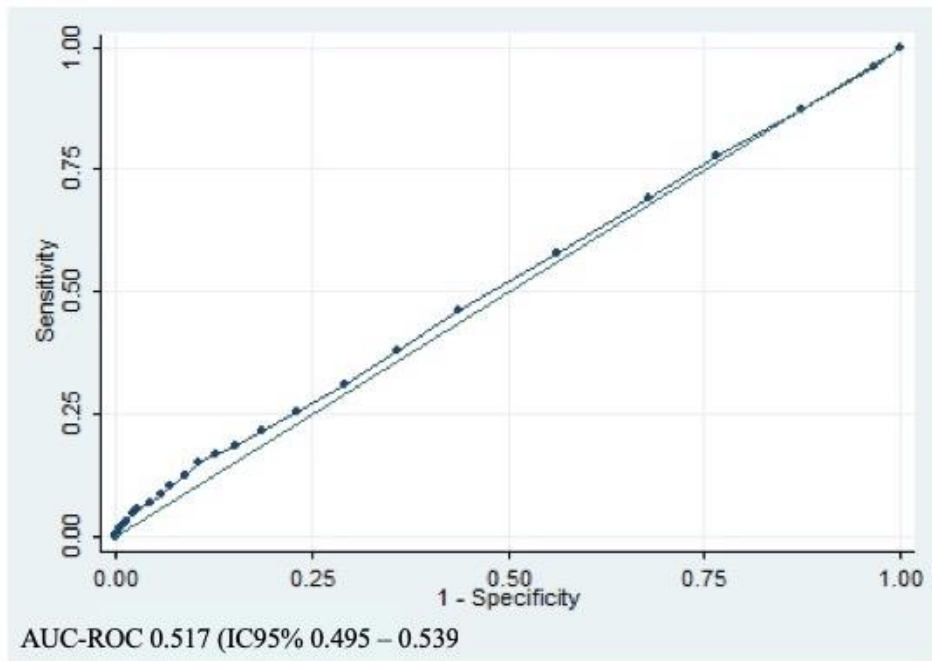
Se realizó un análisis de regresión ponderado para tener en cuenta las diferentes frecuencias de cada puntuación en la cohorte. Tras dicho análisis se objetivó que existe una buena correlación positiva entre la mortalidad predicha a 1 año tras el trasplante de acuerdo con el IMPACT score y la mortalidad observada en la cohorte derivada del RNTC (coeficiente de correlación = 0.78). Esta relación se mantiene estable hasta aproximadamente los 15 puntos, donde el escaso tamaño muestral y los valores extremos distorsionan dicha relación (**Figura 10**).



**Figura 10. Correlación entre la mortalidad a 1 año predicha para cada puntuación del IMPACT score de acuerdo con la cohorte de derivación original y la mortalidad observada en la cohorte de validación externa procedente del RNTC.**

### 5.3.3 DISCRIMINACION

El AUC-ROC para predecir la mortalidad a 1 año fue de 0.517 (IC95%: 0.495 – 0.539), lo cual indica una capacidad de discriminación muy pobre y similar a la otorgada por el propio azar (**Figura 11**).



**Figura 11. Curva ROC que muestra la sensibilidad en la predicción de mortalidad a 1 año vs 1-especificidad del IMPACT score.** La línea recta representa la ausencia de discriminación. AUC-ROC = área bajo la curva característica operativa del receptor; IC95% = intervalo de confianza al 95%.



## 6. DISCUSIÓN

Existen pocos modelos pronósticos que permitan predecir los resultados del trasplante cardiaco a corto y largo plazo. De ellos, el IMPACT score es el modelo más relevante en términos de investigación y sobre el que más se ha trabajado respecto a su incorporación en la toma de decisiones de la práctica clínica diaria al haberse realizado estudios que han tratado de validar externamente dicho modelo pronóstico en cohortes diferentes a la cohorte de derivación.<sup>125</sup> El IMPACT score fue diseñado a partir de una cohorte procedente del registro americano UNOS e incluye exclusivamente variables relacionadas con la situación clínica del receptor antes del trasplante cardiaco. En este trabajo hemos realizado un estudio de validación externa geográfico del IMPACT score para valorar su rendimiento como predictor pronóstico a corto plazo en la población española. Los hallazgos de este trabajo sugieren que el rendimiento del IMPACT score fuera de su cohorte de derivación es bajo, lo que, a falta de nuevos trabajos, dificulta su incorporación en nuestra práctica clínica diaria. Hasta la fecha, por lo que sabemos, este es el primer trabajo que tiene como objetivo primario validar externamente el IMPACT score y que aporta información sobre la calibración y discriminación del modelo, ambos pilares fundamentales en la validación externa de un modelo predictivo como luego veremos.

## 6.1 COMPORTAMIENTO DEL IMPACT SCORE COMO MODELO PREDICTIVO

Desde su publicación inicial en 2011, el IMPACT score ha sido el modelo pronóstico sobre el que más se ha trabajado para su introducción a nuestra práctica clínica diaria. A pesar de ello, los datos disponibles son escasos y poco favorables. De hecho, hasta la fecha únicamente se ha publicado un trabajo de validación externa de dicho score.<sup>125</sup> En este trabajo publicado en 2013 por Kilic y cols. se trató de validar externamente el IMPACT score en una cohorte derivada del registro ISHLT que incluyó 29.242 trasplantes adultos (> 17 años) realizados entre Enero de 2001 y Julio de 2010 y cuyo objetivo primario era mortalidad a 1 año tras el trasplante. En el análisis multivariante, todas las variables del IMPACT score excepto el sexo femenino y el balón de contrapulsación se asociaron con la mortalidad al año del trasplante. Se realizó un análisis de regresión ponderada que demostró una buena correlación positiva entre la mortalidad predicha por el IMPACT score y la observada en la cohorte de validación de la ISHLT, con un coeficiente de correlación ( $r$ ) = 0.87. Finalmente, el análisis de Kaplan-Meier estratificado por categorías del IMPACT score demostró una relación inversa significativa entre la puntuación del IMPACT y la supervivencia a 1 año. Al igual que en el trabajo de Kilic y cols., la correlación existente entre la mortalidad esperada por el IMPACT score y la mortalidad observada en nuestra serie es fuerte ( $r$  = 0.78) lo que nos indica una buena calibración del IMPACT como modelo pronóstico. Sin embargo, la magnitud de esta correlación en nuestra serie es menor, lo que podría estar justificado por la gran cantidad de valores extremos a partir de un IMPACT score de 15 puntos.

A pesar de esta buena correlación observada, falta información acerca de su capacidad predictiva (discriminación). De hecho, hasta la fecha son pocos los datos que tenemos sobre la capacidad de discriminación del IMPACT score y ninguno de estos trabajos tenía como objetivo principal la validación externa del mismo.<sup>120,123,124</sup> En su trabajo sobre la generación del IHTSA score, Nilsson y cols comparan su capacidad de discriminación con otros modelos pronósticos clínicos como el DRI y el IMPACT score y observamos que la capacidad de discriminación del IMPACT score es pobre con valores de AUC-ROC que varían entre 0.52 y 0.65 en función de la cohorte sobre la que se aplica.<sup>120</sup> Años más tarde, este mismo grupo publicó un trabajo cuyo objetivo primario fue comparar la capacidad de predicción de supervivencia del IHTSA score y del IMPACT score en una cohorte procedente del registro UNOS.<sup>123</sup> En este trabajo se incluyeron 27.860 trasplantes adultos (> 17 años) realizados entre Junio de 1997 y Diciembre de 2011. Puesto que tanto el IMPACT como el IHTSA score fueron desarrollados en pacientes trasplantados antes de 2009, dividieron la cohorte total en dos cohortes temporales: cohorte de derivación (1997-2008) y cohorte de prueba (2009-2011). Además, dado que las variables hipertensión arterial y antiarrítmicos no estaban disponibles en la base de datos UNOS desde 2007, recalibraron el modelo de redes neuronales del IHTSA score (IHTSA recalibrado). La mortalidad a 1 año fue del 13% y la mediana de supervivencia 12 años. Evaluaron la capacidad de discriminación de los distintos scores en la cohorte de prueba y el IMPACT demostró una capacidad de discriminación significativamente menor al IHTSA original y al recalibrado (AUC-ROC = 0.61 vs 0.64,  $p = 0.004$ ; vs 0.65,  $p = 0.001$  respectivamente), lo que se traduce en que el IHTSA recalibrado, comparado con el IMPACT, tiene una reducción del error de predicción entorno al 11%.<sup>123</sup>

De igual forma, Jasseron y cols., en su trabajo sobre la generación del “*Transplant Risk Score*” (TRS) utilizando datos procedentes de la base de datos francesa CRISTAL, comparan la capacidad de discriminación de dicho score con la del IMPACT score.<sup>124</sup> Para la generación de este modelo se incluyeron 1.776 trasplantes adultos ( $\geq 16$  años) y se dividió en una cohorte de derivación (67%, N = 1.184) y una cohorte de validación (33%, N = 8592). La supervivencia global de la serie a 1 año fue del 79% y para la evaluación de la discriminación se empleó el estadístico C. Nuevamente, la capacidad de discriminación del IMPACT score fue significativamente menor comparado con el TRS, con un estadístico C = 0.6 tanto en la cohorte de derivación como en la cohorte de validación (vs 0.67 y 0.64 respectivamente).<sup>124</sup> De acuerdo con estos datos, la capacidad de discriminación en nuestra serie es pobre, siendo similar a la determinada por el propio azar, con un AUC-ROC = 0.52.

La principal razón de la pobre capacidad de discriminación del IMPACT score probablemente sea que únicamente tiene en cuenta variables procedentes del receptor y no tiene en cuenta variables del donante, de la técnica quirúrgica ni del centro trasplantador. Un hecho relevante cuando analizamos los distintos modelos pronósticos clínicos postrasplante (IMPACT, DRI y RSS) es que los tres métodos utilizan conjuntos de características clínicas bastante diferentes. De hecho, no hay ninguna variable que haya sido utilizada de forma simultánea por los tres modelos pronósticos, lo cual sugiere que no existe un consenso clínico sobre qué variables son importantes para evaluar el riesgo posterior al trasplante. Sin embargo, cuando tenemos en cuenta todas las variables incluidas en los tres modelos, su capacidad de discriminación es similar a la de modelos de aprendizaje automático. Este hecho sugiere que, aunque ningún

método pronóstico clínico parece utilizar todas las variables más relevantes, cuando se toman en conjunto, los tres principales métodos pronósticos clínicos identifican las características más relevantes.<sup>126</sup> Aunque de forma global, las variables dependientes del receptor son las que mayor influencia tienen en la supervivencia postrasplante, ciertas variables relacionadas con el donante y con la cirugía han demostrado estar relacionadas con el pronóstico tras el trasplante cardiaco. La edad del donante, es uno de los mayores predictores de pérdida del injerto a 1 año y se ha demostrado en repetidas ocasiones su implicación en el pronóstico del trasplante, al aumentar la mortalidad en torno a un 20% por cada 10 años de incremento de edad.<sup>17,114,118,121,124,127</sup> Otra de las variables del donante claramente relacionada con el pronóstico tras el trasplante es la discordancia de sexo para los receptores varones, con un incremento de la mortalidad a 1 año en torno al 40%.<sup>17,114,124,128</sup>

Respecto a la cirugía, tanto el tiempo de isquemia como el volumen del centro trasplantador se ha asociado con los resultados postrasplante.<sup>17,114,129-131</sup> Por cada hora de incremento en el tiempo de isquemia, se incrementa en torno a un 10% el riesgo de muerte.<sup>114</sup> Se ha demostrado una relación entre el volumen de procedimientos hospitalarios y la mortalidad postrasplante con una interacción entre el volumen del centro y el riesgo del receptor.<sup>130</sup> Los receptores de alto riesgo tienen una mayor mortalidad postrasplante en los centros de bajo volumen, mientras que la diferencia en el riesgo de muerte por volumen del centro desapareció entre los receptores de bajo riesgo. Sin embargo, el volumen de trasplantes de los diferentes centros explica únicamente el 17% de la variabilidad en la supervivencia a 1 año entre los distintos centros.<sup>132</sup> Dicha variabilidad podría estar influenciada más por otros factores institucionales no medidos que por el volumen de trasplantes del centro en si mismo

(proporción de enfermeras/pacientes, la calidad del personal, las vías clínicas estandarizadas y la dotación de personal de la unidad de cuidados intensivos).<sup>132</sup> En este sentido, un estudio reciente realizado con 96 centros americanos que realizaron una mediana de 208 trasplantes en un periodo de 15 años muestra como al menos la mitad de la variación en la supervivencia del injerto (muerte o retrasplante) a largo plazo podría estar justificada por el rendimiento de cada centro para la supervivencia a 90 días determinado por la mortalidad estandarizada (mortalidad observada/esperada a 90 días).<sup>133</sup> Los pacientes trasplantados en los centros con un mejor rendimiento a corto plazo tienen una mayor supervivencia del injerto a largo plazo, sobre todo en aquellos centros de riesgo intermedio (mortalidad esperada 6-7%) y alto (mortalidad esperada > 7%). Los pacientes trasplantados en dichos centros no solo mantuvieron una ventaja de supervivencia obtenida en el período inicial posterior al trasplante, sino que también parecieron obtener una ventaja de supervivencia adicional en el seguimiento. Estos hallazgos sugieren que la asignación de recursos significativos para mejorar la supervivencia a corto plazo en los centros con una elevada tasa de mortalidad estandarizada ofrece el mejor potencial para mejorar la supervivencia global tras el trasplante cardiaco.

## **6.2 DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN PRONÓSTICA**

En medicina clínica, el término pronóstico se refiere al riesgo de resultados de salud futuros en personas con una enfermedad o condición de salud dada. La investigación pronóstica es, por lo tanto, la investigación de las relaciones entre los resultados futuros de personas con un estado de salud de referencia para mejorar la salud.<sup>134</sup> El estudio del pronóstico nunca ha sido más importante como en la era actual, ya que a nivel mundial cada vez son más las personas que viven con una o más enfermedades o condiciones que afectan a la salud.<sup>135</sup> Por esta razón, los gobiernos de todo el mundo están aumentando su interés en los resultados de la atención sanitaria que actualmente se brinda a las personas con distintas patologías. Del mismo modo, los promotores de la investigación sanitaria y los propios investigadores se centran cada vez más en trasladar nuevas terapias del laboratorio a la práctica clínica diaria y de ahí a la política sanitaria para establecer e implementar nuevos estándares de atención de alta calidad que permita mejorar los resultados de los pacientes.<sup>134</sup> Por lo tanto, los resultados de la investigación pronóstica deberían ser parte integral de la toma de decisiones clínicas, la política sanitaria y el descubrimiento y la evaluación de nuevas terapias para el manejo de nuestros pacientes. Sin embargo, existe una brecha preocupante entre el impacto potencial y real de la investigación pronóstica sobre la salud ya que los estudios de investigación pronóstica a menudo están muy por debajo de los estándares requeridos en otros campos, como los ensayos terapéuticos y la epidemiología genética.<sup>134</sup>

La investigación pronóstica tiene cuatro aspectos importantes y estrechamente relacionados entre sí: la investigación de los fundamentos pronósticos (conocer la evolución de las condiciones relacionadas con la salud en el contexto de la naturaleza y la calidad de la asistencia actual), la investigación de los factores pronósticos (identificar aquellos factores específicos relacionados con el pronóstico), la

investigación de los modelos predictivos (desarrollar, validar y evaluar el impacto de modelos estadísticos que predigan el riesgo individual de un evento futuro) y por último la investigación de la medicina estratificada (emplear la información pronóstica obtenida para ayudar a ajustar las decisiones de tratamiento a un individuo o grupo de individuos con características similares).<sup>134</sup> Cada uno de estos aspectos aporta evidencia importante que puede ser usada en múltiples niveles dirigidos a mejorar los resultados clínicos, desde el desarrollo de nuevas terapias hasta su evaluación y aplicación en el manejo clínico de los pacientes individuales y en la valoración del impacto de las políticas sanitarias en los resultados de los pacientes.<sup>134</sup>

## **6.2.1 INVESTIGACIÓN DE LOS FUNDAMENTOS PRONÓSTICOS**

El punto de partida en la investigación pronóstica es lo que se ha definido como investigación en los fundamentos pronósticos, esto es, investigar y describir el pronóstico de una enfermedad o condición sanitaria en relación con las pautas diagnósticas y terapéuticas actuales.<sup>134</sup> Para poder mejorar la calidad del cuidado sanitario, es necesario disponer de evidencia acerca de cómo los patrones específicos de cuidado recibidos y sus variaciones (infrautilización, uso excesivo o uso incorrecto) impactan en los eventos futuros.<sup>136</sup> Esta investigación tiene un amplio espectro de actuación que abarca, por ejemplo, la investigación sobre las influencias socioeconómicas, la seguridad de los pacientes, los daños y beneficios inesperados de los tratamientos y la investigación en las técnicas de screening.<sup>134</sup>

El pronóstico de una patología en ausencia de tratamiento, llamado habitualmente historia natural, es un parámetro importante para poder juzgar el potencial impacto de las técnicas de screening de una enfermedad asintomática, así como la detección de casos sintomáticos de una determinada patología no diagnosticada.<sup>134</sup> Estas relaciones se suelen expresar en términos de riesgo absoluto (tasa) de ocurrencia de un evento entre grupos de personas que comparten determinadas características clínicas y demográficas. Sin embargo, este pronóstico puede verse afectado por diversas fuentes de variabilidad. Describir y explicar estas fuentes de variabilidad en el pronóstico es uno de los objetivos del desarrollo de la investigación en modelos predictivos.<sup>115,116,137</sup> Así la investigación en los fundamentos pronósticos podría explicar las diferencias en la supervivencia de una patología en términos de un contexto clínico y demográfico determinado.

La investigación de los fundamentos pronósticos tiene especial importancia en múltiples aspectos que van dirigidos a la mejora de la salud. Por un lado, los encargados de formular políticas de salud pública necesitan estimaciones del pronóstico promedio para determinar la carga de enfermedades de la población y evaluar la contribución relativa de la prestación de servicios de salud entre aquellos con enfermedad (prevención secundaria) y sin enfermedad (prevención primaria). Por otro lado, conocer el pronóstico de determinadas patologías permite evaluar la efectividad de los distintos sistemas sanitarios al comparar el pronóstico en distintos momentos temporales o distintos lugares. Dichas comparaciones pronósticas proporcionan, entre otras, una motivación para que los investigadores descubran nuevas teorías sobre las que diseñar nuevos ensayos terapéuticos (cálculo del tamaño muestral, estimación del riesgo relativo, número necesario para tratar), modelos de decisión y análisis de coste-

efectividad, y los encargados de formular políticas sanitarias modifiquen e implementen nuevas intervenciones sanitarias con el objetivo de brindar mejores resultados de salud.<sup>114</sup>

## **6.2.2 INVESTIGACIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS**

Un factor pronóstico es cualquier medida que, entre personas con una determinada condición de salud, se asocia con un evento clínico y, por lo tanto, distingue grupos de personas con diferentes promedios pronósticos. En la mayoría de las patologías los factores pronósticos más investigados son biomarcadores (biológicos, fisiológicos, patológicos, clínicos o de imagen) aunque también determinados síntomas, características psicosociales y variables ecológicas (ambiente, nivel social, acceso y calidad de la asistencia sanitaria) pueden servir como factores pronósticos.<sup>115</sup> La investigación de factores pronósticos pretende definir y evaluar aquellos factores que pueden ser útiles como objetivos modificables para intervenciones que mejoren el pronóstico de los pacientes.

La identificación de factores pronósticos tiene especial importancia tanto en la práctica clínica actual como en el desarrollo de nuevas intervenciones y en el diseño de ensayos aleatorizados.<sup>115</sup> Desde el punto de vista clínico los factores pronósticos nos han ayudado a definir determinadas patologías, refinar el diagnóstico y mejorar la estimaciones pronósticas como es el caso de la estadificación del cáncer o los títulos de CD4 en el VIH. Por otro lado permiten identificar qué pacientes son candidatos y qué

pacientes pueden responder mejor a un tratamiento específico como el trastuzumab en los casos de cáncer de mama HER-2 positivos. Por último algunos factores pronósticos permiten también a los clínicos monitorizar el estado de una enfermedad o la respuesta a un tratamiento como los títulos de CD4 en el VIH y el valor de la Hb1Ac% en la diabetes mellitus.

Desde el punto de vista de la investigación y los ensayos clínicos, los factores pronósticos pueden sugerir el desarrollo de nuevas intervenciones, o nuevas aplicaciones de intervenciones ya existentes, bajo el supuesto de una relación causal entre el factor y el evento. Sin embargo, no debemos suponer que actuar sobre un factor pronóstico mejorará siempre los resultados puesto que la mayoría de los factores pronósticos pueden no ser causales y simplemente asociarse con los factores causales verdaderos, a menudo desconocidos. De hecho, como en la investigación etiológica, es difícil establecer si un factor particular es realmente causal, y uno debe considerar múltiples fuentes de evidencia de alta calidad antes de asumir la causalidad.<sup>115</sup> Por otro lado, los factores pronósticos pueden ser importantes en el diseño y análisis de los estudios de intervención, incluidos los ensayos aleatorizados donde la asignación al azar estratificada se puede utilizar para garantizar que los grupos de tratamiento estén equilibrados en los niveles de un factor pronóstico. Si los valores del factor pronóstico no están equilibrados entre los grupos de tratamiento de interés, pueden enmascarar el verdadero efecto de una intervención sobre el resultado de la enfermedad. En otras palabras, los factores pronósticos son potenciales factores de confusión y, por lo tanto, en estudios de cohortes o ensayos con grupos de tratamiento desequilibrados, puede ser conveniente ajustarlos en el análisis estadístico para limitar o reducir la confusión potencial.<sup>115</sup>

Dados los usos potenciales tan amplios de los factores pronósticos, es esencial una investigación de alta calidad a la hora de identificar los factores pronósticos. En términos generales, la evidencia del factor pronóstico debe evolucionar desde los estudios iniciales que tienen como objetivo identificar o explorar factores sobre los cuales se sabe poco en relación con el pronóstico (exploración), a estudios que buscan evaluar dichos factores identificados en otras series externas y determinar su valor pronóstico sobre otros factores pronósticos ya establecidos (replicación y confirmación).<sup>115</sup>

### **6.2.3 INVESTIGACIÓN EN MODELOS PREDICTIVOS**

A la hora de realizar una predicción adecuada de un resultado pronóstico no podemos basarnos en un único factor pronóstico aislado, sino que se requieren múltiples factores pronósticos y de ahí surge la necesidad de la creación de los modelos predictivos. Un modelo pronóstico es una combinación formal de múltiples predictores a partir de los cuales se pueden calcular los riesgos de evento específico para pacientes individuales. Para un individuo con un estado de salud determinado, un modelo pronóstico convierte la combinación de varios predictores en una estimación del riesgo (idealmente riesgo absoluto) de experimentar un evento final específico dentro de un período específico.<sup>116</sup>

Los modelos pronósticos son importantes a muchos niveles del ámbito sanitario y su objetivo final es mejorar los resultados de salud de los pacientes. Así los modelos

pronósticos ayudan al clínico (que no reemplaza) en la predicción de un evento futuro de un paciente, lo que mejora la toma de decisión informada con el paciente. Además permiten seleccionar a aquellos pacientes de mayor riesgo de acuerdo al modelo pronóstico y que serían subsidiarios de aquellas terapias con mayores efectos adversos potenciales o aquellas terapias más costosas. También son importantes desde el punto de vista de la investigación, puesto que ayudan a mejorar el diseño y el análisis de los ensayos terapéuticos aleatorizados y para ajustar la variación de la combinación de casos en la investigación de los servicios de salud, como en el análisis de las variaciones en los resultados de los pacientes entre los distintos hospitales.<sup>116</sup>

El desarrollo de un modelo pronóstico con utilidad clínica está basado en cuatro pilares fundamentales, cada uno de los cuales es igual de importante: 1) desarrollo de un buen modelo pronóstico; 2) validación del modelo pronóstico; 3) actualización del modelo pronóstico; 4) evaluación del impacto del modelo pronóstico en la práctica clínica diaria o en los eventos.

1) Desarrollo de un buen modelo pronóstico:

Es el primero de estos pilares y su origen debe estar motivado en una incertidumbre clínica específica. Los modelos pronósticos tradicionalmente se han realizado mediante la aplicación de técnicas estadísticas como la regresión multivariable (logística y Cox) a partir de datos de cohortes prospectivas.<sup>116</sup> La regresión logística se usa comúnmente para resultados pronósticos transversales (diagnóstico) y a corto plazo (por ejemplo, mortalidad a los 30 días) y la regresión de Cox para resultados pronósticos a largo plazo (por ejemplo, riesgo a 10 años).<sup>117</sup> Sin embargo estos enfoques estadísticos tradicionales para la predicción

de eventos tienen inconvenientes cuando se aplican a grandes bases de datos clínicas, debido a su supuesto inherente de que las relaciones causales son lineales. Para resolver este problema, en los últimos años se han ido aplicando modelos analíticos más complejos basados en una rama de la inteligencia artificial, el aprendizaje automático (“*machine learning*”), del que hablaremos más adelante.

## 2) Validación del modelo pronóstico:

Cuantificar la capacidad predictiva de un modelo con los mismos datos a partir de los cuales se desarrolló el modelo (a menudo denominado rendimiento aparente) tiende a ofrecer estimaciones optimistas del rendimiento del modelo, debido al sobreajuste (muy pocos eventos de resultado en relación con el número de predictores candidatos) y al uso de estrategias de selección de predictores. Antes de adoptar cualquier modelo pronóstico en la práctica, es necesario demostrar que proporciona predicciones válidas fuera del contexto de la cohorte de validación.<sup>138-143</sup> Por lo tanto, se recomienda cuantificar la precisión predictiva de los nuevos modelos pronósticos en diferentes cohortes (en comparación con la cohorte de derivación) de las mismas poblaciones objetivo o similares mediante estudios de validación.<sup>116,117,143</sup> Dentro de estos estudios de validación, podemos diferenciar dos componentes: la reproducibilidad y la transportabilidad del modelo.<sup>141,142</sup>

La reproducibilidad del modelo se refiere a que un modelo se desempeña con suficiente precisión en muestras nuevas de la misma población objetivo.

Metodológicamente esto se puede conseguir mediante técnicas de remuestreo

usando la cohorte de validación, como son las técnicas “*bootstrapping*” o de validación cruzada, comúnmente conocidas como validación interna de un modelo pronóstico. Este último diseño generalmente no se recomienda, particularmente en el caso de datos limitados, ya que conduce a la falta de potencia durante el desarrollo y validación del modelo. Por último, la validación interna es un proceso estadísticamente ineficiente y metodológicamente débil ya que no existe diferencia en el tiempo o el lugar que no sea por propia casualidad.<sup>116,117</sup>

La transportabilidad del modelo se refiere a que un modelo pronóstico funciona bien en muestras de poblaciones de origen diferentes pero relacionadas y solo puede evaluarse en estudios de validación externa, bien en una muestra obtenida por los mismos investigadores en un momento temporal distinto (validación temporal) o bien por investigadores de distintos hospitales/países (validación geográfica) utilizando los mismos predictores y las mismas definiciones de eventos que en la cohorte de derivación.<sup>117</sup> Por lo tanto, si la población de validación contiene pacientes similares a la población de derivación, el estudio de validación externa podría simplemente considerarse una prueba de la reproducibilidad de un modelo de predicción, mientras que la transportabilidad se refiere a la capacidad de dar predicciones válidas en poblaciones relacionadas pero diferentes de la población en desarrollo. Sin embargo, el grado de relación entre las cohortes de derivación y de validación (externa) a menudo no está claro y, por lo tanto, complica el grado de transportabilidad que realmente se está probando. Para ayudar a identificar si un estudio de validación externo investigó la reproducibilidad o transportabilidad de un modelo de predicción se han propuesto distintos test y marcos de actuación.<sup>143,144</sup>

A la hora de evaluar la capacidad de actuación de los modelos pronósticos, existen dos características importantes que se deben tener en consideración, la calibración y la discriminación de dicho modelo. Sin embargo, a pesar de la importancia de estas dos características siguen sin reportarse en las publicaciones médicas. De hecho, una revisión sistemática reciente sobre los modelos de predicción de eventos cardiovasculares demostró que solo el 63% de los trabajos aporta información sobre discriminación y solo el 36% sobre calibración.<sup>145</sup> La calibración o la bondad de ajuste a menudo se considera la propiedad más importante de un modelo predictivo y refleja el grado en que el modelo estima correctamente el riesgo absoluto (es decir, si los valores pronosticados por el modelo coinciden con los valores observados). Los modelos mal calibrados infraestimarán o sobreestimarán el resultado de interés.<sup>146</sup>

El otro pilar importante que nos aporta información sobre la calidad de los modelos predictivos es la discriminación. Las medidas de discriminación abordan capacidad de diferenciar a los individuos que sufrirán el evento de interés de los que no. Los modelos que están bien calibrados para predecir el riesgo promedio de la población pueden tener poca capacidad de discriminación y, por lo tanto, ningún valor clínico.<sup>146</sup> El área bajo la curva (AUC) “*receiver operating characteristic*” (ROC) es la medida más utilizada para cuantificar la capacidad de discriminación para modelos de error normal y resultado binario, mientras que el estadístico C es su equivalente para los datos con observaciones censuradas.<sup>147,148</sup> La curva ROC representa gráficamente la relación entre la sensibilidad (la tasa de verdaderos positivos) y 1 menos la especificidad (la tasa de falsos positivos).<sup>147</sup> El

AUC es igual a la probabilidad de que, entre dos individuos dados (uno que sufre el evento a estudio en el seguimiento y otro que no), el modelo asigne una probabilidad de desarrollar el evento más alta al primero de ellos.<sup>147</sup> El enfoque generalmente aceptado sugiere que un AUC-ROC o estadístico C < 0.60 refleja una deficiente capacidad discriminación mientras que valores entre 0.60 – 0.75 reflejan una discriminación posiblemente útil y valores > 0.75 una capacidad de discriminación claramente útil.<sup>149</sup> De acuerdo con esto, ninguno de los modelos predictivos de mortalidad postrasplante publicados hasta el momento parece tener utilidad clínica pues en el mejor de los casos los valores del AUC-ROC o estadístico C se sitúa cercano a 0.65.

### 3) Actualización de un modelo pronóstico:

Normalmente, al validar un modelo de predicción existente en otros individuos, el rendimiento predictivo tiende a ser más pobre que el estimado en los individuos de los que se derivó el modelo. Es probable que dicha diferencia sea mayor si se utiliza una forma de validación más estricta, como por ejemplo en una validación geográfica o de entorno diferente y realizada por diferentes investigadores como es el presente trabajo (a diferencia de una validación temporal realizada por los mismos investigadores).<sup>117</sup> En estos casos en los que el rendimiento del modelo pronóstico sea pobre cuando se evalúa en una cohorte externa, es deseable realizar una actualización o ajuste del modelo en su cohorte de validación. En otras ocasiones los investigadores pueden simplemente rechazar el modelo existente o incluso desarrollar un modelo completamente nuevo.<sup>117</sup> Aunque tentador, el desarrollo de un nuevo modelo predictivo para los mismos eventos o poblaciones objetivo es un hábito equivocado puesto que convierte a la

investigación pronóstica en poco generalizable y dificulta la decisión sobre qué modelo pronóstico incorporar a la práctica diaria.<sup>117</sup> Por lo tanto, antes de desarrollar un nuevo modelo a partir de los datos de validación disponibles, uno puede intentar primero ajustar (actualizar) el modelo de predicción original para determinar en qué medida se puede mejorar la pérdida de precisión predictiva.<sup>117</sup> Un modelo actualizado combina la información obtenida en el modelo original con información de individuos de la cohorte de validación, por lo que es probable que mejore la transportabilidad del modelo. Sin embargo, no se recomienda actualizar un modelo existente en un nuevo conjunto de datos sin primero cuantificar el rendimiento predictivo del modelo en la cohorte de validación.

Existen diversos métodos de actualización que incluyen recalibrar el modelo o investigar el efecto de añadir nuevos factores pronósticos al modelo ya existente, incluidos los biomarcadores.<sup>117</sup> En función de cuál sea el motivo por el que se produce la discrepancia de rendimiento del modelo predictivo, emplearemos uno u otro método.<sup>117</sup> La importancia de evaluar el impacto de los nuevos marcadores en la precisión de un modelo está ampliamente aceptada, pero cuál es la mejor manera de cuantificar cualquier cambio en la predicción es un tema activo en el campo de la investigación metodológica.<sup>116,150-152</sup> La tendencia reciente al comparar modelos es considerar el grado de reclasificación de pacientes individuales entre grupos de riesgo en lugar de utilizar medidas globales de discriminación, como el AUC-ROC.<sup>151,153</sup> Por último, una motivación importante para actualizar un modelo pronóstico es el hecho de reemplazar los predictores existentes que están sometidos a una variabilidad interobservador sustancial (como el examen físico, las imágenes y las técnicas histopatológicas)

por marcadores medidos de manera más fiable y con un efecto causal definido. Además, se puede esperar que los modelos pronósticos que incluyen factores o marcadores con un efecto causal en el resultado en estudio sean más generalizables a otras poblaciones.<sup>116</sup>

#### 4) Evaluación del impacto del modelo pronóstico:

Un modelo pronóstico puede influir en los eventos que son objeto de estudio o bien en el coste-efectividad del cuidado cuando se realizan cambios en el manejo clínico en función de la información pronóstica proporcionada con el modelo. Sin embargo, disponer de evidencia del impacto (positivo o negativo) de utilizar modelos pronósticos es algo difícil de conseguir. La evaluación del impacto de un modelo en la toma de decisiones y el resultado del paciente requiere un estudio comparativo,<sup>140,154</sup> en el que se comparen dos grupos (cohortes), uno en el que se ofrece la atención habitual sin el uso del modelo pronóstico y otro grupo en el que las predicciones del modelo se ponen a disposición de los médicos y otros profesionales de la salud para guiar las decisiones de tratamiento. Esta comparación es científicamente más fuerte mediante un ensayo aleatorizado. Sin embargo, los ensayos aleatorios son caros y requieren mucho tiempo. Otros posibles enfoques consisten en comparar la toma de decisiones de los médicos y los resultados de los pacientes observados en un período de tiempo antes de que se presentara un modelo con respecto a un tiempo después de que estuviera disponible.<sup>116</sup> Otra opción es realizar estudios transversales con las decisiones de los médicos como objetivo primario. Los médicos clínicos o los pacientes se asignan al azar para tener o no acceso a las predicciones del modelo pronóstico, y se comparan sus decisiones terapéuticas u

otras decisiones de manejo. En otro diseño, se puede pedir a los médicos que decidan sobre el tratamiento o el manejo del paciente antes y después de recibir las probabilidades pronosticadas de un modelo.

Sin embargo, cabe preguntarse si un modelo que ha mostrado una predicción adecuada para su uso previsto en los estudios de validación (predicción adecuada del resultado) aún requiere de un análisis de impacto utilizando un estudio aleatorizado multicéntrico. La respuesta depende de la tasa de falsos positivos (aceptables), predicciones negativas falsas y sus consecuencias para el manejo y el resultado del paciente. Por ejemplo, para modelos con discriminación y calibración (casi) perfectas en varios estudios de validación, la respuesta puede ser no, aunque dicho escenario es raro en el ámbito de la medicina. Para los modelos con un rendimiento menos perfecto, solo un análisis de impacto puede determinar si el uso del modelo es mejor que la atención habitual. Por último, los estudios de impacto también brindan la oportunidad de estudiar los factores que pueden afectar la implementación de un modelo de pronóstico en la atención diaria, incluida la aceptabilidad del modelo de pronóstico para los médicos y la facilidad de uso.<sup>154</sup>

#### **6.2.4 INVESTIGACIÓN EN MEDICINA ESTRATIFICADA**

La medicina estratificada se refiere a la centralización de los tratamientos (incluidas las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas) de acuerdo con las características biológicas o de riesgo compartidas por los subgrupos de pacientes y se considera fundamental para el progreso de la asistencia sanitaria.<sup>155</sup> Un enfoque para

estratificar el uso de tratamientos es considerar riesgos absolutos de acuerdo con las estimaciones aportadas por los modelos pronósticos, de tal forma que aquellos pacientes con el riesgo absoluto más alto obtendrían el mayor beneficio absoluto de un tratamiento (la mayor reducción en la probabilidad del evento), es decir, determinados tratamientos estarían restringidos (personalizados) a aquellos pacientes que se beneficiarían más.<sup>137</sup>

Por el contrario, los médicos también pueden estratificar la medicina porque el efecto relativo del tratamiento es inconsistente entre los distintos pacientes. En esta situación, al menos una medida individual del paciente está asociada con cambios en el efecto del tratamiento. En términos estadísticos, existe una interacción entre una variable a nivel del paciente y el efecto del tratamiento sobre el resultado, y en términos biológicos puede haber un mecanismo subyacente que explique dicha interacción. En esta situación, un enfoque de medicina estratificada busca evaluar a los pacientes para detectar la presencia de factores individuales que se consideran predictivos de una mejor respuesta al tratamiento como por ejemplo el tratamiento con trastuzumab en aquellas pacientes con cáncer de mama portadoras de HER-2 positivo.<sup>137</sup>

La investigación pronóstica es un componente fundamental de la medicina estratificada porque aporta evidencia en las distintas etapas de su desarrollo: evaluar las prioridades para la medicina estratificada; identificar qué factores estudiar como posibles predictores de la respuesta al tratamiento diferencial; evaluarlos, idealmente como un objetivo primario a priori dentro de un ensayo aleatorio de la terapia específica en cuestión; evaluar su utilidad como pruebas para guiar la decisiones terapéuticas en la

práctica clínica; evaluar el coste-efectividad y aplicación en política sanitaria y guías de práctica clínica.<sup>137</sup>

## **6.3 MODELOS PRONÓSTICOS EN LA ERA DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL (“*MACHINE LEARNING*”)**

La estratificación de riesgo es un aspecto crucial en muchas áreas de la medicina y en el área del trasplante cardiaco es un aspecto especialmente importante puesto que las decisiones terapéuticas están basadas en predicciones sobre la supervivencia en lista de espera y tras el trasplante cardiaco. Además de proporcionar una guía útil para el tratamiento de pacientes individuales, la mejora en las predicciones puede aumentar el número de trasplantes realizados de forma exitosa. Sin embargo, como hemos visto hasta ahora, la estratificación pronóstica en este contexto puede resultar un reto por diversos motivos.<sup>126</sup> Por un lado, la heterogeneidad de las poblaciones de donantes y receptores, lo cual se refleja en los distintos patrones de supervivencia según subgrupos. Además, la importancia de determinadas características (covariables) en la supervivencia es diferente para las diferentes subpoblaciones, y la supervivencia depende de las interacciones entre dichas características, que nuevamente son diferentes para las distintas subpoblaciones. En segundo lugar, el impacto de las distintas características en la supervivencia tras el trasplante dependen del momento del tiempo desde el trasplante. Un ejemplo de esto es la edad del donante, la cual es una variable muy relacionada con la supervivencia a largo plazo después del trasplante pero es

menos predictiva de la supervivencia a corto plazo.<sup>126</sup> Por el contrario, las variables más implicadas en la supervivencia a corto plazo son la necesidad de soporte circulatorio y respiratorio avanzado pero a medida que nos alejamos del momento del trasplante van perdiendo peso en su capacidad para predecir la supervivencia.<sup>126</sup> Por último, la práctica clínica diaria y las características de los pacientes han ido cambiando a lo largo del tiempo, siendo los ejemplos más claros en los últimos años los cambios en los regímenes inmunosupresores y la introducción de los dispositivos de asistencia ventricular. A pesar de ello, la mayoría de los enfoques clínicos comúnmente utilizados para la predicción de supervivencia utilizan modelos de talla única que se aplican a toda la población de pacientes y donantes sin tener en cuenta la heterogeneidad de estas poblaciones. Dichos modelos construyen una puntuación de riesgo único para cada paciente en función de las características del paciente y luego usan esa puntuación de riesgo para predecir un tiempo de supervivencia o una curva de supervivencia, de tal forma que los pacientes con mayor riesgo tienen una menor probabilidad de sobrevivir para cada espacio temporal dado, por lo que las curvas de supervivencia para diferentes individuos nunca se cruzan. Estas limitaciones se han intentado resolver con técnicas avanzadas de predicción basadas en el aprendizaje automático ("*machine learning*").

Una expectativa clave de la revolución del "*big data*" en medicina es que los métodos analíticos avanzados permitirán descubrir relaciones no lineales y asociaciones de dimensiones superiores entre distintas variables clínicas, lo que conducirá a mejoras significativas en la utilidad de la información recopilada sobre los pacientes.<sup>156,157</sup> Con el uso generalizado de registros electrónicos de salud, se supuso que el análisis avanzado permitiría la toma de decisiones por parte de los médicos basada en interpretaciones sintetizadas de grandes cantidades de datos de pacientes.<sup>158</sup> El potencial

clínico de este enfoque se ha promovido intensamente bajo el concepto de la medicina personalizada o de precisión.<sup>159</sup> Sin embargo, hasta ahora no hay evidencia tangible que sugiera que simplemente aplicar algoritmos más complejos a los datos procedentes de los pacientes pueda eliminar sus deficiencias y proporcionar nueva información clínicamente importante.<sup>160</sup> Por otro lado, existen una serie de aptitudes y características que deben ser incorporadas a estos sistemas de apoyo a la decisión clínica antes de ser aceptados e integrados en nuestra rutina diaria como son: transparencia (para que los usuarios puedan comprender la base de cualquier consejo o recomendación que se ofrezca); eficiencia (en términos de requerimiento temporal); intuitivos y fáciles de aprender y usar; relevancia y comprensión (debe reflejar una comprensión del campo de aplicación pertinente y del tipo de preguntas sobre las cuales los médicos precisan asistencia); respeto (deben ofrecer consejo, reconociendo la experiencia del usuario, dejando claro que están diseñados para el consejo y la ayuda y no para reemplazar al clínico) y por último y lo más importante, deben tener una base científica fuerte que establezca su seguridad, validez, reproducibilidad, facilidad y fiabilidad. Por lo tanto, a pesar del entusiasmo inicial por explorar el potencial de la inteligencia artificial y los sistemas de apoyo a la decisión clínica, actualmente existen varios aspectos complejos que limitan la extensión de su uso en el campo sanitario.<sup>161</sup>

En el ámbito del trasplante cardíaco son pocos los modelos pronósticos que se han desarrollado mediante técnicas de aprendizaje automático distintos a los algoritmos clásicos de regresión con resultados contradictorios dependiendo de la metodología empleada. El primero de ellos fue el ITHSA score, publicado en 2015 por Nilsson y cols.<sup>120</sup> Como vimos en la introducción, para el desarrollo de este modelo se emplearon datos procedentes de pacientes del registro ISHLT (N = 56.625) con los que se generó

un modelo predictivo de supervivencia a corto y largo plazo utilizando un algoritmo de redes neuronales artificiales y que validaron externamente en una cohorte diferente procedente de la base de datos regional “*Nordic Thoracic Transplantation Database*” (NTTD) (N = 1.285). El modelo final del IHTSA score incluyó 43 variables (32 del receptor y 11 del donante) con un índice C = 0.6 para predecir la mortalidad global y un AUC-ROC de 0.65 para predecir la mortalidad a 1 año en la cohorte de derivación. Sin embargo, cuando se valora externamente su rendimiento en la cohorte regional la capacidad de predecir mortalidad a 1 año disminuye (AUC-ROC = 0.59) y es similar al de otros modelos predictivos clínicos más sencillos basados en análisis de regresión (DRI score AUC-ROC = 0.55; IMPACT score AUC-ROC = 0.52; RSS AUC-ROC = 0.58) (**Figura 23B**).<sup>120</sup>

De entre todos los métodos de aprendizaje automático aquellos basados en técnicas de árboles predictores (“*trees of predictors*”) han demostrado mejorar las predicciones pronósticas antes y después del trasplante, ofreciendo un enfoque más preciso y personalizado para la predicción de supervivencia que puede beneficiar a los pacientes, a los médicos en la toma de decisiones clínicas y a los encargados de establecer políticas sanitarias.<sup>126</sup> Los árboles de predictores son capaces capturar la heterogeneidad de las poblaciones mediante el aprendizaje, basándose automáticamente en los datos sobre qué características tienen el mayor poder predictivo y qué características tienen la mayor capacidad discriminativa para cada momento temporal. Posteriormente utilizan este conocimiento para crear grupos de pacientes y modelos predictivos específicos para cada grupo que son fácilmente interpretables. Además, los árboles de predictores se pueden volver a entrenar de forma sencilla para adaptarse a los cambios en la práctica clínica, las características de los receptores y los donantes.<sup>126</sup> En

un trabajo reciente, Yoon y cols. emplean esta metodología de aprendizaje automático para predecir la mortalidad antes y después del trasplante en una población procedente del registro UNOS con 51.971 trasplantes adultos realizados entre 1985 y 2015. Para el desarrollo del modelo emplearon 53 variables (14 del donante, 33 del receptor y 6 de compatibilidad donante/receptor). Una vez desarrollado el modelo, se comparó la capacidad predictiva de mortalidad post-trasplante con la de otros modelos predictivos clínicos ya existentes (IMPACT, DRI y RSS) y modelos de aprendizaje automático basados en otras metodologías. Este modelo demostró tener una buena calibración y una capacidad de discriminación significativamente mayor a la de otros modelos predictivos, principalmente a los 3 meses tras el trasplante (AUC = 0.66). Esta mejora en la capacidad predictiva se debe fundamentalmente a que los árboles predictores abordan los puntos débiles de los modelos predictivos clínicos: la heterogeneidad de las poblaciones (identificando subgrupos y los modelos predictivos específicos que mejor se adaptan a la predicción de cada subgrupo), las interacciones entre las distintas variables (usando modelos predictivos no lineales para cada subgrupo) y la heterogeneidad a través del tiempo (construyendo distintos modelos predictivos para cada momento específico del tiempo). Por último, para facilitar el uso de este modelo a tiempo real, desarrollaron una página web que permite obtener de forma rápida las predicciones para un paciente determinado

[http://medianetlab.ee.ucla.edu/ToPs\\_TransplantSurvival](http://medianetlab.ee.ucla.edu/ToPs_TransplantSurvival).<sup>126</sup>

Sin embargo, a pesar de los distintos intentos por demostrar la utilidad de la inteligencia artificial para predecir el pronóstico tras el trasplante, es probable que debamos centrarnos primero en mejorar la calidad de los datos disponibles.<sup>162</sup>

Recientemente, Miller y cols. demostraron como la aplicación de algoritmos analíticos

avanzados no mejora la capacidad de predicción de mortalidad a 1 año tras el trasplante cardiaco respecto a los modelos de predicción tradicionales y sugieren que las habilidades pronósticas del aprendizaje automático pueden estar limitadas por la calidad de los datos clínicos. En este trabajo se incluyeron cerca de 50.500 pacientes procedentes de la base de datos UNOS y se emplearon técnicas metodológicas tradicionales (regresión logística, regresión contraída y regresión con LASSO -*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*-) y técnicas metodológicas avanzadas (redes neuronales, naïve Bayes, máquinas de vectores de soporte, bosques aleatorios y potenciación de gradientes) para determinar el objetivo primario de mortalidad a 1 año. Los resultados mostraron que todos los modelos analíticos tenía una modesta y similar capacidad de predicción con estadísticos  $C \approx 0.65$  con independencia de la complejidad del modelo, siendo los modelos de redes neuronales los que mayor capacidad predictiva mostraron ( $C = 0.66$ ). Por el contrario, su calibración fue inferior respecto al resto de modelos predictivos, lo cual es un problema común con metodologías avanzadas, donde los algoritmos pueden volverse inestables debido a la presencia de predictores multicolineales o sobreajuste debido a correlaciones aleatorias. Los autores concluyen que antes de la aplicación generalizada de las metodologías de aprendizaje automático a los conjuntos de datos clínicos, puede ser necesario centrarse en mejorar la calidad de los datos disponibles.<sup>162</sup> Sin embargo, otra interpretación razonable es que la calidad de los datos sea aceptable, pero simplemente de alcance limitado ya que, además de los factores clínicos, la supervivencia después del trasplante cardiaco también puede estar determinada, entre otros, por factores socioeconómicos y ambientales.<sup>163</sup> Así pues, los modelos predictivos futuros podrán mejorarse teniendo en cuenta datos más detallados sobre parámetros biológicos (incluyendo biomarcadores y datos procedentes de estudios

de técnicas ómicas), pruebas de imagen o datos fisiológicos longitudinales recopilados antes del trasplante.<sup>163</sup>

Es importante reconocer que la aplicación del aprendizaje automático y la inteligencia artificial en la medicina clínica está en sus etapas iniciales. Aunque es fácil decir que necesitamos más datos para predecir eventos futuros, simplemente obtener información de salud personal de los sujetos tiene una serie de desafíos típicamente ausentes en otras industrias más acostumbradas a usar un gran volumen de datos por razones comerciales. Sin embargo, el campo de la medicina está progresando rápidamente para crear las infraestructuras que permitirán la aplicación de las técnicas de aprendizaje automático continuo utilizando datos clínicos y de otro tipo.

## **6.4 RESULTADOS DEL TRASPLANTE EN ESPAÑA**

La supervivencia del trasplante cardiaco ha ido en aumento a lo largo del tiempo, de tal forma que mientras durante los primeros años del trasplante la mediana de supervivencia del trasplante se situaba en 8.5 años, en la era actual se ha incrementado hasta los 12.5 años según datos procedentes del registro de la ISHLT.<sup>17</sup> Sin embargo, la supervivencia a largo plazo está condicionada por la supervivencia al año del trasplante, llegando hasta casi los 15 años en aquellos pacientes que sobreviven al primer año del trasplante.<sup>17</sup> De forma paralela al aumento de la supervivencia global, la supervivencia al año del trasplante ha ido progresivamente en aumento, desde el 77% (1982-1991)

hasta el actual 86% (2010-2017).<sup>17</sup> En el caso particular de España, y tal y como se demuestra en este trabajo, la supervivencia a largo plazo es similar a los datos procedentes de los registros internacionales, con una mediana de supervivencia ligeramente superior a los 12 años. Sin embargo, si analizamos los datos del histórico de la serie observamos que, aunque también hemos experimentado un incremento significativo de la supervivencia al año del trasplante desde los inicios del programa (75.6% entre 1984-2008), todavía estamos por debajo de esos datos (78.4% entre 2009-2018;  $p < 0.01$ ).<sup>113</sup> Esta menor supervivencia al año está principalmente condicionada a partir del primer mes tras el trasplante, puesto que la supervivencia al mes del trasplante es similar a la de los datos del registro ISHLT (89.2% vs 87.4%).<sup>17,113</sup> De acuerdo con estos datos, en nuestra serie la supervivencia al año del trasplante es del 79.1% y está principalmente condicionada a partir del primer mes, con unas tasas de supervivencia al mes del trasplante del 87.3%.

A pesar de que existe una buena correlación positiva entre la mortalidad observada en nuestra serie y la esperada de acuerdo al IMPACT score, lo que nos indica el buen hacer en nuestro país, todavía quedan áreas de mejora sobre los que poder trabajar para conseguir una mejor supervivencia de nuestros pacientes. Si comparamos la supervivencia al año en nuestra serie con la mortalidad observada en la serie de derivación del IMPACT score procedente del registro americano UNOS y con la serie de validación externa de la ISHLT, observamos que la supervivencia en nuestra serie es ligeramente inferior (87% vs 85% vs 79% respectivamente).<sup>118,125</sup> Existen varios factores a tener en cuenta a la hora de explicar estas diferencias. En primer lugar, estos resultados pueden estar influidos por el hecho de que el Registro Nacional de Trasplante Cardíaco es de carácter obligatorio mientras que el registro de la ISHLT es de carácter

voluntario, lo cual puede llevar consigo un sesgo de información, según el cual se tiendan a registrar los datos de aquellos grupos de trasplante cardiaco con mejores resultados. Por otro lado, como vimos anteriormente, ciertas variables relacionadas con el donante tienen un impacto negativo en el pronóstico a corto plazo tras el trasplante. La edad del donante, es uno de los mayores predictores de pérdida del injerto a 1 año y se ha demostrado en repetidas ocasiones su implicación en el pronóstico del trasplante, al aumentar la mortalidad en torno a un 20% por cada 10 años de incremento de edad.<sup>17,114,119,121,124,127</sup> A diferencia de la serie de la ISHLT, dónde la edad media de los donantes ha variado poco en los últimos años y se mantiene inferior a los 35 años<sup>17</sup>, en España hemos asistido a un aumento progresivo de la edad media de los donantes siendo en la actualidad cercana a los 45 años.<sup>111</sup> Otra de las variables relacionadas con el pronóstico tras el trasplante es la discordancia de sexo para los receptores varones, con un incremento de la mortalidad a 1 año en torno al 40%.<sup>17,114,124,128</sup> Nuevamente, en España la tasa de discrepancia de sexo donante mujer-receptor varón es significativamente superior comparado con los datos procedentes del registro internacional (22% vs. 16%). Este aumento de la mortalidad podría estar justificado por la discrepancia de la masa cardiaca predicha entre una mujer y un varón. Recientemente, la masa cardiaca predicha se ha demostrado como el mejor parámetro de emparejamiento donante – receptor para predecir la mortalidad tras el trasplante cardiaco.<sup>164</sup> En este trabajo realizado con datos de más de 19.000 pacientes procedentes del registro UNOS, aquellos receptores con corazones procedentes de donantes demasiado pequeños (definido por un ratio de masa cardiaca predicha donante/receptor 0.54-0.86) presentaron un aumento significativo de la mortalidad (HR = 1.34; IC al 95% 1.13 – 1.59; p < 0.001). Sin embargo, no se observaron diferencias en la mortalidad al año si el emparejamiento donante-receptor se realizaba de acuerdo al peso, la estatura,

el índice de masa corporal o la superficie corporal. Por último, los autores de este trabajo demuestran como en torno a un tercio de las ofertas de corazón rechazadas por el tamaño del donante serían aceptables utilizando un umbral de cociente de masa cardiaca predicha donante-receptor  $\geq 0.86$  y que cerca del 15% de las ofertas aceptadas (la mayoría de las cuales son donante femenino para receptor masculino) estaban por debajo de este umbral.<sup>164</sup>

No obstante, probablemente el factor más determinante para los peores resultados a corto plazo en nuestro entorno es que nuestros pacientes llegan al trasplante cardiaco en una peor situación clínica. Este aspecto es particularmente importante a la hora de la interpretación de nuestros resultados, pues supone la principal diferencia entre nuestra serie y las series tanto de derivación como de validación del IMPACT score. A diferencia de dichas series, las tasas de ventilación mecánica y necesidad de soporte circulatorio temporal en nuestra serie son significativamente superiores (2.7% vs. 2.8% vs. 13.3% y 1.4% vs. 1.7% vs. 10% respectivamente), siendo ambas variables de elevado peso en el modelo original (OR = 2.1 y OR = 3.2 respectivamente). Un reciente metaanálisis que incluyó 62 estudios y casi 282.400 pacientes trasplantados demostró que las variables que más incrementan la mortalidad a 1 año del trasplante cardiaco son la ventilación mecánica y la necesidad de soporte circulatorio temporal, de tal forma que cada una de estas variables aumentan 2.5 veces la mortalidad al año.<sup>114</sup> No obstante, como vimos con anterioridad en el trabajo de Yoon y cols., a pesar de que el soporte cardio-respiratorio avanzado (ECMO, ventilación mecánica, etc.) es la variable más determinante en el pronóstico a corto plazo tras el trasplante, su impacto se va diluyendo a medida que nos alejamos del momento del trasplante.<sup>126</sup>

La creciente incidencia y prevalencia de la insuficiencia cardiaca ha resultado en un aumento en el número de pacientes incluidos en las listas de espera de trasplante cardiaco en la última década, aunque el número de trasplantes ha aumentado de forma modesta.<sup>165,166</sup> Esta discrepancia entre el número de candidatos a trasplante y el número de donantes disponibles es la razón principal para la atención continua de los organismos reguladores del trasplante cardiaco en todo el mundo con el fin de adecuar los algoritmos de asignación de órganos manteniendo una asignación justa y equitativa. Dichos cambios han ido dirigidos principalmente a la priorización de aquellos pacientes con una mayor mortalidad en lista de espera y paralelamente al desarrollo de los dispositivos de asistencia ventricular.<sup>167-169</sup> Sin embargo, el gasto sanitario asociado a los dispositivos de asistencia ventricular, la eficiencia de nuestro sistema, con unos tiempos de espera en situación de urgencia significativamente menores a los de Estados Unidos<sup>170</sup>, y el mayor acceso de los centros a dispositivos de soporte circulatorio mecánico ha provocado que actualmente cerca del 40% de los trasplantes cardiacos en España se realicen de forma urgente con algún tipo de dispositivo de soporte circulatorio mecánico temporal, de los cuales casi el 25% son ECMO.<sup>111</sup>

Considerando que, además del aumento de la mortalidad en lista de espera, los pacientes que reciben soporte circulatorio temporal presentan también una mayor mortalidad tras el trasplante, es fundamental identificar aquellas variables clínicas asociadas con el resultado de dichos pacientes. En este sentido diversos trabajos demuestran como los pacientes trasplantados desde ECMO tienen la mayor morbimortalidad postrasplante comparado con el resto de pacientes con otros tipos de soporte circulatorio mecánico.<sup>171-173</sup> En una cohorte reciente con datos procedentes del registro ISHLT los pacientes trasplantados desde ECMO presentaron la mayor

mortalidad a 1 año a pesar de ser pacientes más jóvenes y tener menos comorbilidades comparado con los pacientes con otros dispositivos de soporte circulatorio mecánico.<sup>172</sup> En este trabajo se incluyeron más de 6.500 pacientes trasplantados bajo soporte con dispositivos de asistencia ventricular izquierdos de larga duración (N = 6.206), ECMO (N = 134), dispositivos de asistencia ventricular izquierdos percutáneos (N = 75), dispositivos de asistencia ventricular izquierdos de corta duración quirúrgicos (N = 38) y dispositivos de asistencia biventricular de corta duración quirúrgicos (N = 75) realizados entre 2005 y 2016. La supervivencia a 1 año fue más baja en los pacientes con ECMO (71.2%) seguido de los pacientes con dispositivos percutáneos (79.9%), dispositivos biventriculares (86.2%), dispositivos de corta duración quirúrgicos (89.5%) y dispositivos de larga duración (89.6%). El riesgo de mortalidad es mayor en la fase precoz del trasplante puesto que la supervivencia cae al 76% durante el primer mes postrasplante. En el análisis multivariante el soporte con ECMO (HR 3.79, IC al 95% 2.69 – 5.35,  $p < 0.001$ ) y con dispositivos izquierdos percutáneos (HR 1.89, IC al 95% 1.09 – 3.08,  $p = 0.02$ ) se asociaron de forma independiente con la mortalidad a 1 año.<sup>172</sup>

De igual forma, en nuestro país, la publicación del ASIST-TC demostró que el soporte con ECMO previo al trasplante cardiaco aumenta la mortalidad hospitalaria y al año.<sup>173</sup> Para el propósito de este trabajo se incluyeron 291 pacientes en lista de espera de trasplante cardiaco bajo soporte circulatorio mecánico en código urgencia 0 en 16 centros españoles, de los cuales 169 pacientes (58%) se encontraban bajo soporte con ECMO, 70 pacientes (24%) con dispositivos izquierdos temporales y 52 pacientes (18%) con dispositivos biventriculares temporales. El tiempo medio de soporte desde la inclusión en lista hasta el trasplante fue de  $7.6 \pm 8.5$  días, siendo los pacientes en ECMO los de menor duración de soporte ( $6.5 \pm 6.2$  días,  $p = 0.024$ ). A pesar de ello, los

pacientes trasplantados desde ECMO presentaron la mayor mortalidad intrahospitalaria (33.3%), seguido por los pacientes con dispositivos biventriculares (26.6%) y con dispositivos izquierdos temporales (11.9%). Esto podría estar justificado por el hecho de que el trasplante se haya realizado de forma precoz tras el implante del ECMO, incluso antes de haberse recuperado de forma completa el fracaso multiorgánico causado por una situación de shock cardiogénico profundo y por lo tanto presentan una mayor tendencia a presentar eventos adversos mayores (disfunción del dispositivo, ictus, sangrado o infección) respecto al resto de pacientes (incidencia 56 eventos cada 1000 dispositivos-día). Aquellos pacientes que presentan eventos adversos mayores durante el soporte circulatorio mecánico presentan peores tasas de supervivencia durante el ingreso (55.1% vs. 70.2%;  $p = 0.012$ ) y al año de la inclusión en lista (52.5% vs. 66.5%; log-rank  $p = 0.011$ ). Así, la supervivencia desde la inclusión en lista hasta el alta hospitalaria fue significativamente menor en los pacientes con ECMO y dispositivos biventriculares (54.4% y 55.8% respectivamente) comparado con los pacientes con dispositivos izquierdos temporales (78.6%,  $p = 0.002$ ). Nuevamente el riesgo de mortalidad al año está condicionado por la mortalidad a corto plazo, puesto que a partir de los 3 meses postrasplante las curvas de supervivencia se mantienen estables.<sup>173</sup> Por otro lado, el soporte con ECMO previo al trasplante no sólo se asocia con un aumento de la mortalidad a corto plazo sino también de la morbilidad al presentar una mayor incidencia de eventos adversos (71 vs 47 eventos por 1000 dispositivos-día comparado con los dispositivos izquierdos temporales, RR 1.52;  $p = 0.008$ ) y con una mayor estancia hospitalaria (89 vs 63 días comparado con el balón de contrapulsación,  $p < 0.0001$ ).<sup>173,174</sup>

Por el contrario, datos recientes de series unicéntricas con alta experiencia en soporte circulatorio con ECMO y en trasplante cardiaco, con pacientes altamente seleccionados sugieren que los pacientes trasplantados directamente desde ECMO tienen una supervivencia similar a la de los pacientes trasplantados sin ECMO.<sup>175</sup> En una serie de 118 pacientes trasplantados desde ECMO en el hospital Pitieé-Salpêtrière con una experiencia de más de 500 implantes de ECMO y más de 90 trasplantes cardiacos al año no se objetivaron diferencias significativas en la mortalidad a 1 año (85.5% vs. 80.7%) ni a 3 años (80.3% vs. 72%) entre los pacientes trasplantados desde ECMO y los pacientes trasplantados sin ECMO tras una mediana de seguimiento de casi 2 años.<sup>175</sup> Como los propios autores mencionan son varios los motivos que condicionan estos resultados tan favorables. En primer lugar se trata de pacientes altamente seleccionados, con unos criterios de candidatura muy estrictos siguiendo una estrategia de paciente “despierto y no intubado” y con datos clínicos únicamente de fallo cardiaco (sólo el 11% de los pacientes se trasplantaron bajo ventilación mecánica y sólo el 2.5% de los pacientes presentaban aclaramientos de creatinina < 30ml/min o estaban en diálisis). Además, el tiempo medio desde el implante del ECMO hasta el trasplante fue de 9 días, lo que permitió una recuperación de la función hepática y renal previa al trasplante. El segundo aspecto importante es el manejo perioperatorio, con unas tasas de implante de balón de contrapulsación concomitante cercanas al 60% y de implante de cánula de perfusión distal del 97%, ambas estrategias que han demostrado mejorar los resultados de los pacientes con ECMO en otras series.<sup>176-178</sup> Por último, casi 2/3 de los pacientes que se trasplantaron bajo soporte con ECMO, salieron de quirófano todavía bajo soporte en ECMO con una media de duración de 4 días postrasplante, lo cual puede aportar un soporte hemodinámico parcial que permita el reacondicionamiento in-vivo del injerto al disminuir las presiones ventriculares

derechas y previniendo del fracaso de ventrículo derecho postrasplante. A pesar de que los resultados de los pacientes trasplantados en ECMO en este trabajo son abrumadores, llama la atención la alta tasa de empleo de ECMO postrasplante en los pacientes que se trasplantan sin soporte con ECMO (casi el 50%), lo cual implica un aumento de la mortalidad a 1 año, sobre todo condicionado en los 3 primeros meses (HR = 4.67, IC 95% 2.83 – 7.69;  $p < 0.001$ ). Aunque el implante de ECMO tras el trasplante cardiaco (principalmente por fallo primario del injerto) tiene un mejor pronóstico comparado con otras causas de shock postcardiotomía (puesto que el fallo del injerto es frecuentemente reversible), diversos trabajos han demostrado que el implante de ECMO en este contexto disminuye la supervivencia hasta aproximadamente el 45%.<sup>179-182</sup> Por lo tanto, a pesar de la amplia experiencia y las pocas complicaciones que presentan, tal vez la estrategia de implantar ECMO tras el trasplante cardiaco ante cualquier grado de disfunción del injerto tenga implicaciones pronósticas a corto plazo. Por lo tanto, teniendo en cuenta estas consideraciones, quizás exista un error en la interpretación de los resultados y por lo tanto las conclusiones de este trabajo no sean del todo acertadas.<sup>183</sup> En cualquier caso, al ser una población tan seleccionada y con unos protocolos de manejo específicos, estos resultados requieren de una validación externa.

Por último, como demuestran algunas series publicadas, en el caso concreto de los pacientes con ECMO previo al trasplante, el fracaso renal y la ventilación mecánica son los principales factores de riesgo asociados con el mal pronóstico a corto plazo. En un trabajo reciente, Zalawadiya y cols. analizan los resultados de 154 pacientes trasplantes cardiacos realizados desde ECMO procedentes del registro americano UNOS.<sup>171</sup> La supervivencia de la serie al año del trasplante fue del 58% y nuevamente dicha supervivencia está condicionada al primer mes postrasplante, ya que 2/3 fallecieron en

este periodo de tiempo. Por el contrario, aquellos pacientes que sobrevivieron a los 30 días, presentaron una supervivencia a medio y largo plazo aceptable (82.3% al año y 76.2% a 5 años). De entre todos los factores pronósticos identificados para mortalidad a 30 días, la insuficiencia renal (definida como tasa de filtrado glomerular  $< 45$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> o diálisis; HR 2.27, IC 95% 1.22-4.23, p = 0.009) y la ventilación mecánica (HR 2.55, IC 95% 1.38-4.72; p = 0.003) fueron los factores más determinantes. Aquellos pacientes que antes del trasplante tenían insuficiencia renal y ventilación mecánica fueron los que peor supervivencia a corto y largo plazo presentaron (29.4% a 30 días y 12.5% a 1 año). Este hecho es importante a la hora de analizar nuestros resultados ya que en el subgrupo concreto de pacientes con ECMO de nuestra serie, el 5% se encontraban en diálisis y el 77% con ventilación mecánica previo al trasplante cardiaco, de ahí la importancia de la estrategia de llevar al paciente en ECMO “despierto y no intubado” propuesta por determinados grupos con alta experiencia en el manejo de este tipo de pacientes.<sup>175</sup>

## **6.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

A la hora de interpretar los resultados de este trabajo es importante tener en cuenta sus limitaciones. La principal limitación es que los modelos pronósticos deben entenderse como herramientas para predecir los resultados en grupos de pacientes con determinadas características y, por lo tanto, pueden ayudar en la clínica, la investigación y el desarrollo de políticas sanitarias. Los hallazgos de este estudio heredan estas características y deben interpretarse y utilizarse en dicho contexto. En segundo lugar,

los resultados de este trabajo conllevan limitaciones asociadas con el análisis retrospectivo de una base de datos procedente de un registro: la calidad de los datos de origen, el número de datos perdidos y la falta de estandarización asociada con los estudios multicéntricos (como diferentes regímenes inmunosupresores y diferentes criterios emparejamiento donante/receptor). En tercer lugar, las definiciones de algunas características basales, como infección reciente, hipertensión y diabetes mellitus, se basan en el criterio clínico del médico. Por lo tanto, es posible que se haya producido alguna variabilidad entre clínicos y entre registros a la hora de recopilar dichas variables. En cuarto lugar, dado el período de estudio de 15 años, es probable que existan variaciones temporales en las estrategias quirúrgicas, los regímenes de inmunosupresión y los protocolos específicos de cada centro. Por último, los resultados del estudio pueden no ser aplicables a pacientes que se someten a un retrasplante o a un trasplante multiorgánico al no haber sido incluidos en este estudio debido a su pequeño número y a que existen riesgos adicionales específicos de estos pacientes.



# 7 CONCLUSIONES

En resumen, hemos realizado un estudio de validación externa geográfica de un modelo pronóstico de mortalidad a 1 año tras el trasplante cardiaco basado en variables procedentes del receptor, el IMPACT score, aplicado en una cohorte contemporánea española procedente del Registro Nacional de Trasplante Cardiaco. Los resultados de este trabajo arrojan las siguientes conclusiones:

- 1) Existen diferencias importantes entre la cohorte de derivación y validación del IMPACT score y nuestra serie. Estas diferencias radican fundamentalmente en la situación clínica en la que llegan nuestros pacientes al momento del trasplante cardiaco lo que se refleja en unas tasas de soporte circulatorio y ventilación mecánica previas al trasplante significativamente superiores.
- 2) Aunque los resultados del trasplante cardiaco en nuestro país son ligeramente inferiores a corto plazo respecto a las series internacionales, estos resultados se ajustan a lo esperado por la complejidad de nuestros pacientes ya que la necesidad de soporte circulatorio y ventilación mecánica antes del trasplante son las variables de mayor peso en el IMPACT score. Sin embargo, como ya se había descrito previamente, la influencia de estas variables en los resultados a largo plazo se va diluyendo con el paso del tiempo, de tal forma que los resultados a largo plazo en nuestra serie son similares a las series internacionales, con una mediana de supervivencia de 12.5 años.

- 3) Respecto a las características sobre el comportamiento del IMPACT score como modelo predictivo de mortalidad a 1 año en la población española, al igual que datos procedentes de otras series, nuestro trabajo muestra que el IMPACT score es un modelo bien calibrado, es decir, la mortalidad estimada por el modelo se ajusta de forma adecuada a la mortalidad observada en nuestra serie.
  
- 4) Sin embargo, para que un modelo pronóstico sea útil desde el punto de vista clínico, debe tener también una buena capacidad de discriminación, es decir, ser capaz de diferenciar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar el evento de aquellos con menor riesgo. A pesar de la buena calibración del IMPACT score, su capacidad predictiva en la población española es baja, lo cual sugiere que no podemos implementar dicho modelo en la toma de decisiones en nuestra práctica clínica diaria.
  
- 5) En vista de estos resultados, cabe plantearse la necesidad de nuevos estudios que tengan como objetivo recalibrar el IMPACT score incluyendo, por ejemplo, variables procedentes del donante y de la cirugía, que permitan mejorar su rendimiento. Por otro lado, aunque dichos estudios consigan dicho objetivo, posteriormente sería deseable realizar estudios que demuestren que implementar el IMPACT score en la toma de decisiones de nuestra práctica clínica diaria tiene un impacto positivo clínico y/o pronóstico.



## 8 BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2015. Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459–544.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O’Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12):e67-e492.
3. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels.
4. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm JD, Teo K, Mentz A, Yusuf S. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circ Res*. 2017 Sep 1;121(6):677-94.

5. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1333-41.
6. GBD 2015. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):1-25.
7. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet.* 2015;385(9970):812-24.
8. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet.* 2017;390 (10106):1981-95.
9. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, Ikonomidis JS, Khavjou O, Konstam MA, Maddox TM, Nichol G, Pham M, Piña IL, Trogon JG; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):606-19.
10. Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, Moliner P, Ruiz S, Verdú-Rotellar JM, Comín-Colet J. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88 195 patients. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1132-40.
11. Bergethon KE, Ju C, DeVore AD, Hardy NC, Fonarow GC, Yancy CW, Heidenreich PA, Bhatt DL, Peterson ED, Hernandez AF. Trends in 30-Day Readmission Rates for Patients Hospitalized With Heart Failure: Findings From the Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail.* 2016 Jun;9(6).

12. Delgado JF, Ferrero Gregori A, Fernández LM, Claret RB, Sepúlveda AG, Fernández-Avilés F, González-Juanatey JR, García RV, Otero MR, Segovia Cubero J, Pascual Figal D, Crespo-Leiro MG, Alvarez-García J, Cinca J, Ynsaaurriaga FA. Patient-Associated Predictors of 15- and 30-Day Readmission After Hospitalization for Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2019;16(6):304-14.
13. Loop MS, Van Dyke MK, Chen L, Brown TM, Durant RW, Safford MM, Levitan EB. Comparison of Length of Stay, 30-Day Mortality, and 30-Day Readmission Rates in Medicare Patients With Heart Failure and With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2016;118(1):79-85.
14. Braunwald E. Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(1):1-20.
15. Askoxylakis V, Thieke C, Pleger ST, Most P, Tanner J, Lindel K, Katus HA, Debus J, Bischof M. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: A systematic review. *BMC Cancer.* 2010;10:105.
16. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1435-43.
17. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Meiser B, Potena L, Robinson A, Rossano JW, Sadavarte A, Singh TP, Zuckermann A, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report—

- 2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(10):1056-66.
18. Gott M, Barnes S, Parker C, Payne S, Seamark D, Gariballa S, Small N. Dying trajectories in heart failure. *Palliat Med*. 2007;21(2):95-9.
19. Bjork JB, Alton KK, Georgiopoulou VV, Butler J, Kalogeropoulos AP. Defining Advanced Heart Failure: A Systematic Review of Criteria Used in Clinical Trials. *J Card Fail*. 2016;22(7):569-77.
20. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, Dickinson MG, Levy P, Stough WG, Sweitzer NK, Teerlink JR, Whellan DJ, Albert NM, Krishnamani R, Rich MW, Walsh MN, Bonnell MR, Carson PE, Chan MC, Dries DL, Hernandez AF, Hershberger RE, Katz SD, Moore S, Rodgers JE, Rogers JG, Vest AR, Givertz MM; Heart Failure Society of America Guidelines Committee. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail*. 2015;21(6):519-34.
21. Adams KF Jr, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J*. 1998;135(6 Pt 2 Suppl):S204-15.
22. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hülsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505-35.
23. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail*. 2020;8(7):523-36.

24. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC Jr, Rodeheffer RJ. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007;115(12):1563-70.
25. Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Characteristics of “Stage D” heart failure: insights from the acute decompensated heart failure national registry longitudinal module (ADHERE LM). *Am Heart J* 2008;155(2):339–47.
26. Chaudhry SP, Stewart GC. Advanced Heart Failure: Prevalence, Natural History, and Prognosis. *Heart Fail Clin*. 2016;12(3):323-33.
27. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D, Aragam J, Benjamin EJ, Cheng S, Wang TJ, Mitchell GF, Vasan RS. Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. *JACC Heart Fail*. 2016;4(10):808-15.
28. Norton C, Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Butler J. Epidemiology and cost of advanced heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;54(2):78-85.
29. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation* 2005;111:2313–8.
30. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, et al. Peak exercise oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:766–75.
31. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation* 2000;101:2803–9.
32. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance:

marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001;103:967–72.

33. Arena R, Myers J, Abella J, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation* 2007;115:2410–7.
34. Francis DP, Shamim W, Davies LC, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO<sup>2</sup> slope and peak VO<sup>2</sup>. *Eur Heart J* 2000;21:154–61.
35. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J* 2002;143:418–26.
36. Stevenson LW, Sietsema K, Tillisch JH, et al. Exercise capacity for survivors of cardiac transplantation or sustained medical therapy for stable heart failure. *Circulation* 1990;81:78–85.
37. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds Jr LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778–86.
38. Alahdab MT, Mansour IN, Napan S, Stamos TD. Six minute walk test predicts long-term all-cause mortality and heart failure rehospitalization in African-American patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2009;15:130–5.
39. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail* 2009;2:549–55.

40. Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Bojic A, Woloszczuk W, Bergler-Klein J, Pacher R. Prediction of outcome by neurohumoral activation, the six-minute walk test and the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire in an outpatient cohort with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2002;23:886–91.
41. Wolsk E, Kaye D, Borlaug BA, Burkhoff D, Kitzman DW, Komtebedde J, Lam CS, Ponikowski P, Shah SJ, Gustafsson F. Resting and exercise haemodynamics in relation to six-minute walk test in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018;20:715–22.
42. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA, Mann DL, Packer M. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424–33.
43. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660–7.
44. Gorodeski EZ, Chu EC, Chow CH, Levy WC, Hsich E, Starling RC. Application of the Seattle Heart Failure Model in ambulatory patients presented to an advanced heart failure therapeutics committee. *Circ Heart Fail* 2010;3:706–14.
45. Alba AC, Agoritsas T, Jankowski M, Courvoisier D, Walter SD, Guyatt GH, Ross HJ. *Circ Heart Fail*. 2013;6(5):881-9.
46. Agostoni P, Corra U, Cattadori G, Veglia F, La Gioia R, Scardovi AB, Emdin M, Metra M, Sinagra G, Limongelli G, Raimondo R, Re F, Guazzi M, Belardinelli R, Parati G, Magri D, Fiorentini C, Mezzani A, Salvioni E, Scrutinio D, Ricci R, Bettari L, Di Lenarda A, Pastormerlo LE, Pacileo G, Vaninetti R, Apostolo A, Iorio

A, Paolillo S, Palermo P, Contini M, Confalonieri M, Giannuzzi P, Passantino A, Cas LD, Piepoli MF, Passino C. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol* 2013;167:2710–18.

47. Corra U, Agostoni P, Giordano A, Cattadori G, Battaia E, La Gioia R, Scardovi AB, Emdin M, Metra M, Sinagra G, Limongelli G, Raimondo R, Re F, Guazzi M, Belardinelli R, Parati G, Magri D, Fiorentini C, Cicoira M, Salvioni E, Giovannardi M, Veglia F, Mezzani A, Scrutinio D, Di Lenarda A, Ricci R, Apostolo A, Iorio AM, Paolillo S, Palermo P, Contini M, Vassanelli C, Passino C, Giannuzzi P, Piepoli MF, Antonioli L, Segurini C, Bertella E, Farina S, Bovis F, Pietrucci F, Malfatto G, Roselli T, Buono A, Calabro R, De Maria R, Santoro D, Campanale S, Caputo D, Bertipaglia D, Berton E. The metabolic exercise test data combined with Cardiac And Kidney Indexes (MECKI) score and prognosis in heart failure. A validation study. *Int J Cardiol* 2016;203:1067–72.
48. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN; Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39,372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404–13.
49. Agostoni P, Paolillo S, Mapelli M, Gentile P, Salvioni E, Veglia F, Bonomi A, Corrà U, Lagioia R, Limongelli G, Sinagra G, Cattadori G, Scardovi AB, Metra M, Carubelli V, Scrutinio D, Raimondo R, Emdin M, Piepoli M, Magri D, Parati G, Caravita S, Re F, Cicoira M, Minà C, Correale M, Frigerio M, Bussotti M, Oliva F, Battaia E, Belardinelli R, Mezzani A, Pastormerlo L, Guazzi M, Badagliacca R, Di Lenarda A, Passino C, Sciomer S, Zambon E, Pacileo G, Ricci R, Apostolo A, Palermo P, Contini M, Clemenza F, Marchese G, Gargiulo P, Binno S, Lombardi

- C, Passantino A, Filardi PP. Multiparametric prognostic scores in chronic heart failure with reduced ejection fraction: a long-term comparison. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(4):700-10.
50. Sartipy U, Dahlström U, Edner M, Lund LH. Predicting survival in heart failure: validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51,043 patients from the Swedish heart failure registry. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(2):173-9.
51. Sawano M, Shiraishi Y, Kohsaka S, Nagai T, Goda A, Mizuno A, Sujino Y, Nagatomo Y, Kohno T, Anzai T, Fukuda K, Yoshikawa T. Performance of the MAGGIC heart failure risk score and its modification with the addition of discharge natriuretic peptides. *ESC Heart Fail.* 2018;5(4):610-9.
52. Canepa M, Fonseca C, Chioncel O, Laroche C, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, Mebazaa A, Piepoli MF, Tavazzi L, Maggioni AP; ESC HF Long Term Registry Investigators. Performance of Prognostic Risk Scores in Chronic Heart Failure Patients Enrolled in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *JACC Heart Fail.* 2018;6(6):452-62.
53. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EA, Zuckermann A; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Pediatric Transplantation Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Heart Failure and Transplantation Council. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(1):1-23.

54. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, Goldstein NE, Matlock DD, Arnold RM, Cook NR, Felker GM, Francis GS, Hauptman PJ, Havranek EP, Krumholz HM, Mancini D, Riegel B, Spertus JA; American Heart Association; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. *Circulation*. 2012;125(15):1928-52.
55. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
56. Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, Peterson ED, Spertus JA, Heidenreich PA. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J*. 2011;161(6):1024-30.e3.
57. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
58. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, Pierson RN 3rd; INTrEPID Investigators. Chronic mechanical circulatory support for inotrope dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):741-7.

59. Estep JD, Starling RC, Horstmanshof DA, Milano CA, Selzman CH, Shah KB, Loebe M, Moazami N, Long JW, Stehlik J, Kasirajan V, Haas DC, O'Connell JB, Boyle AJ, Farrar DJ, Rogers JG; ROADMAP Study Investigators. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: Results From the ROADMAP Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(16):1747-61.
60. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, Milano CA, Stehlik J, Shah KB, Bruckner BA, Lee S, Long JW, Selzman CH, Kasirajan V, Haas DC, Boyle AJ, Chuang J, Farrar DJ, Rogers JG; ROADMAP Study Investigators. *JACC Heart Fail*. 2017;5(7):518-27.
61. Ambardekar AV, Kittleson MM, Palardy M, Mountis MM, Forde-McLean RC, DeVore AD, Pamboukian SV, Thibodeau JT, Teuteberg JJ, Cadaret L, Xie R, Taddei-Peters W, Naftel DC, Kirklin JK, Stevenson LW, Stewart GC. Outcomes with ambulatory advanced heart failure from the Medical Arm of Mechanically Assisted Circulatory Support (MedaMACS) Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(4):408-17.
62. Gibbon J. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37:171–85.
63. Frazier O. Mechanical cardiac assistance: Historical perspectives. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:207–19.
64. Pinney SP, Anyanwu AC, Lala A, Teuteberg JJ, Uriel N, Mehra MR. Left ventricular assist devices for lifelong support. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2845-61.

65. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, et al. Eighth annual INTERMACS report: special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(10):1080-6.
66. Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, Cowger J, Pettit S, Nakatani T, Netuka I, Shaw S, Yanase M, Kirklin JK. Third Annual Report From the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: A comparison of centrifugal and axial continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(4):52-363.
67. Miller LW, Rogers JG. Evolution of Left Ventricular Assist Device Therapy for Advanced Heart Failure: A Review. *JAMA Cardiol.* 2018;3(7):650-8.
68. Cai AW, Islam S, Hankins SR, Fischer W, Eisen HJ. Mechanical Circulatory Support in the Treatment of Advanced Heart Failure. *Am J Transplant.* 2017;17(12):3020-32.
69. Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS, Grady KL, Hoffman TM, Jessup M, John R, Kiernan MS, Mitchell JE, O'Connell JB, Pagani FD, Petty M, Ravichandran P, Rogers JG, Semigran MJ, Toole JM; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Recommendations for the use of mechanical circulatory support: device strategies and patient selection: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(22):2648-67.

70. Daimee UA, Wang M, Papernov A, Sherazi S, McNitt S, Vidula H, Chen L, Alexis JD, Kutyifa V. Renal Function Changes Following Left Ventricular Assist Device Implantation. *Am J Cardiol.* 2017;120(12):2213-20.
71. Roehm B, Vest AR, Weiner DE. Left Ventricular Assist Devices, Kidney Disease, and Dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(2):257-66.
72. Yang JA, Kato TS, Shulman BP, Takayama H, Farr M, Jorde UP, Mancini DM, Naka Y, Schulze PC. 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 Heart Lung Transplant.* 2012;31(6):601-10.
73. Critsinelis A, Kurihara C, Volkovicher N, Kawabori M, Sugiura T, Manon M 2nd, Wang S, Civitello AB, Morgan JA. Model of End-Stage Liver Disease-eXcluding International Normalized Ratio (MELD-XI) Scoring System to Predict Outcomes in Patients Who Undergo Left Ventricular Assist Device Implantation. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(2):513-19.
74. Holdy K, Dembitsky W, Eaton LL, Chillcott S, Stahovich M, Rasmusson B, Pagani F. Nutrition assessment and management of left ventricular assist device patients. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1690-6.
75. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver MA, Milano CA, Rogers JG, Naka Y, Mancini D, Miller LW. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation.* 2007;116:497-505.
76. Musci M, Loforte A, Potapov E, Krabatsch T, Weng Y, Pasic M, Hetzer R. Body mass index and outcome after ventricular assist device placement. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:1236-42.

77. Soliman OII, Akin S, Muslem R, Boersma E, Manintveld OC, Krabatsch T, Gummert JF, de By TMMH, Bogers AJJC, Zijlstra F, Mohacsi P, Caliskan K; EUROMACS Investigators. Derivation and Validation of a Novel Right-Sided Heart Failure Model After Implantation of Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices: The EUROMACS (European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support) Right-Sided Heart Failure Risk Score. *Circulation*. 2018;137(9):891-906.
78. Kalogeropoulos AP, Kelkar A, Weinberger JF, Morris AA, Georgiopoulou VV, Markham DW, Butler J, Vega JD, Smith AL. Validation of clinical scores for right ventricular failure prediction after implantation of continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(12):1595-603.
79. Vivo RP, Cordero-Reyes AM, Qamar U, Garikipati S, Trevino AR, Aldeiri M, Loebe M, Bruckner BA, Torre-Amione G, Bhimaraj A, Trachtenberg BH, Estep JD. Increased right-to-left ventricle diameter ratio is a strong predictor of right ventricular failure after left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(8):792-9.
80. Raina A, Rammohan HRS, Gertz ZM, Rame JE, Woo YJ, Kirkpatrick JN. Postoperative right ventricular failure after left ventricular assist device placement is predicted by preoperative echocardiographic structural, hemodynamic, and functional parameters. *J Card Fail*. 2013;19(1):16-24.
81. Cameli M, Cameli M, Lisi M, Righini FM, Focardi M, Lunghetti S, Bernazzali S, Marchetti L, Biagioli B, Galderisi M, Maccherini M, Sani G, Mondillo S. Speckle tracking echocardiography as a new technique to evaluate right ventricular function in patients with left ventricular assist device therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(4):424-30.

82. Dandel M, Potapov E, Krabatsch T, Stepanenko A, Löw A, Vierecke J, Knosalla C, Hetzer R. Load dependency of right ventricular performance is a major factor to be considered in decision making before ventricular assist device implantation. *Circulation*. 2013;128:S14-S23.
83. Dandel M, Thomas K, Volkmar F. Left ventricular vs. biventricular mechanical support: decision making and strategies for avoidance of right heart failure after left ventricular assist device implantation. *Int J Cardiol*. 2015;198:241-50.
84. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, Russell SD, John R, Miller LW, Massey T, Milano CA, Moazami N, Sundareswaran KS, Farrar DJ; HeartMate II Clinical Investigators. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc. Surg.*2010;139(5):1316-24.
85. Kang G, Richard H, Dipanjan B. Pulmonary artery pulsatility index predicts right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):67-73.
86. Grandin EW, randin EW, Zamani P, Mazurek JA, Troutman GS, Birati EY, Vorovich E, Chirinos JA, Tedford RJ, Margulies KB, Atluri P, Rame JE. Right ventricular response to pulsatile load is associated with early right heart failure and mortality after left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*.2017;36(1), 97-105.
87. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. Appendix A - adverse event definitions. UAB School of Medicine.  
<http://www.uab.edu/medicine/intermacs/appendices/app-a-5-0>.
88. Slaughter MS, Singh R. The role of ventricular assist devices in advanced heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(11):982-5.

89. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, Conte JV, Naka Y, Mancini D, Delgado RM, MacGillivray TE, Farrar DJ, Frazier OH; HeartMate II Clinical Investigators.. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med.* 2007;357(9):885-96.
90. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, Conte JV, Bogaev RC, MacGillivray TE, Naka Y, Mancini D, Massey HT, Chen L, Klodell CT, Aranda JM, Moazami N, Ewald GA, Farrar DJ, Frazier OH; HeartMate II Investigators. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(4):312-21.
91. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al; HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009;361(23):2241-51.
92. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, Birks EJ, Cotts WG, Gregoric I, Howard Frazier O, Icenogle T, Najjar SS, Boyce SW, Acker MA, John R, Hathaway DR, Najarian KB, Aaronson KD; HeartWare Bridge to Transplant ADVANCE Trial Investigators. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(7):675-83.
93. Rogers JG, Pagani FD, Tautoles AJ, Bhat G, Slaughter MS, Birks EJ, Boyce SW, Najjar SS, Jeevanandam V, Anderson AS, Gregoric ID, Mallidi H, Leadley K, Aaronson KD, Frazier OH, Milano CA. Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017;376(5):451-60.
94. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, Goldstein DJ, Cleveland JC Jr, Colombo PC, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Jorde UP, Pagani FD, Aaronson KD, Dean DA, McCants K, Itoh A, Ewald GA, Horstmanshof D, Long JW, Salerno C;

- MOMENTUM 3 Investigators. A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017;376(5):440-50.
95. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno C, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Ewald GA, Itoh A, Dean D, Krishnamoorthy A, Cotts WG, Tatroles AJ, Jorde UP, Bruckner BA, Estep JD, Jeevanandam V, Sayer G, Horstmanshof D, Long JW, Gulati S, Skipper ER, O'Connell JB, Heatley G, Sood P, Naka Y; MOMENTUM 3 Investigators. Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1386-95.
96. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Hutchins SW, Ransom J, Ewald GA, Itoh A, Raval NY, Silvestry SC, Cogswell R, John R, Bhimaraj A, Bruckner BA, Lowes BD, Um JY, Jeevanandam V, Sayer G, Mangi AA, Molina EJ, Sheikh F, Aaronson K, Pagani FD, Cotts WG, Tatroles AJ, Babu A, Chomsky D, Katz JN, Tessmann PB, Dean D, Krishnamoorthy A, Chuang J, Topuria I, Sood P, Goldstein DJ; MOMENTUM 3 Investigators. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N Engl J Med.* 2019;380(17):1618-27.
97. Meyer AL, Malehsa D, Budde U, Bara C, Haverich A, Strueber M. Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):141-5.
98. Demirozu ZT, Radovancevic R, Hochman LF, Gregoric ID, Letsou GV, Kar B, Bogaev RC, Frazier OH. Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(8):849-53.

99. Baras Shreibati J, Goldhaber-Fiebert JD, Banerjee D, Owens DK, Hlatky MA. Cost-effectiveness of left ventricular assist devices in ambulatory patients with advanced heart failure. *JACC Heart Fail.* 2017;5(2):110-9.
100. Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum.* 1960;11:18-9.
101. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J.* 1967;41(48):1271-4.
102. Cooper DKC. Life's defining moment: Christiaan Barnard and the first human heart transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(12):1273-5.
103. Thompson JG. Atheroma in a transplanted heart. *Lancet* 1969;ii: 1088-92.
104. Haller JD, Cerruti MM. Heart transplantation in man: compilation of cases. *Am J Cardiol.* 1968; 22(6):840-3.
105. Hess ML, Hunt S. Conquering the first hurdles in cardiac transplantation: In the footprints of giants. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(12):1276-8.
106. Caves PK, Stinson EB, Graham AF, Billingham ME, Grehl TM, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. *JAMA* 1973;225:288-91.
107. Billingham ME, Cary MR, Hammond MR, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection. Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1990; 9:587-93.
108. Guidelines for the determination of death. Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *JAMA* 1981;246:2184-6.

109. Thomas FT, Szentpetry SS, Mammanna RE, Wolfgang TC, Lower RR. Long-distance transportation of human hearts for transplantation. *Ann Thorac Surg* 1978;26:344-50.
110. Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW, et al. One year experience with cyclosporin A in clinical heart transplantation. *Heart Transplant* 1982;1:285-90.
111. González-Vílchez F, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, Gómez-Bueno M, González-Costello J, Pérez-Villa F, Delgado-Jiménez J, Arizón Del Prado JM, Sobrino-Márquez JM y Sousa-Casasnovas I; Spanish Heart Transplant Teams. Spanish Heart Transplant Registry. 31st Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure (1984-2019). *Rev Esp Cardiol*. 2020. *In press*.
112. Memoria actividad donación y trasplante cardiaco España 2018.  
<http://www.ont.es/mailings/ACTIVIDAD%20DE%20DONACION%20Y%20TRASPLANTE%20CARDIACO%202019.pdf>
113. González-Vílchez F, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, González-Costello J, Arizón Del Prado JM, Sousa-Casasnovas I, Sobrino-Márquez JM, Delgado-Jiménez J, Pérez-Villa F; Spanish Heart Transplant Teams. Spanish Heart Transplant Registry. 30th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure (1984-2018). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(11):954-62.
114. Foroutan F, Alba AC, Guyatt G, Duero Posada J, Ng Fat Hing N, Arseneau E, Meade M, Hanna S, Badiwala M, Ross H. Predictors of 1-year mortality in heart transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018 *Jan*;104(2):151-60.

115. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, Moons KG, Abrams K, Kyzas PA, Malats N, Briggs A, Schroter S, Altman DG, Hemingway H; PROGRESS Group. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. *PLoS Med.* 2013;10:e1001380.
116. Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, et al; PROGRESS Group. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001381.
117. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):W1-73.
118. Weiss ES, Allen JG, Arnaoutakis GJ, George TJ, Russell SD, Shah AS, Conte JV. Creation of a quantitative recipient risk index for mortality prediction after cardiac transplantation (IMPACT). *Ann Thorac Surg.* 2011;92(3):914-21.
119. Weiss ES, Allen JG, Kilic A, Russell SD, Baumgartner WA, Conte JV, Shah AS. Development of a quantitative donor risk index to predict short-term mortality in orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(3):266-73.
120. Nilsson J, Ohlsson M, Höglund P, Ekmehag B, Koul B, Andersson B. The International Heart Transplant Survival Algorithm (IHTSA): a new model to improve organ sharing and survival. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118644.
121. Hong KN, Iribarne A, Worku B, Takayama H, Gelijns AC, Naka Y, Jeevanandam V, Russo MJ. Who is the high risk recipient? Predicting mortality after heart transplant using pretransplant donor and recipient risk factors. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(2):520-7.

122. Singh TP, Almond CS, Semigran MJ, Piercey G, Gauvreau K. Risk prediction for early in-hospital mortality following heart transplantation in the United States. *Circ Heart Fail.* 2012;5:259-66.
123. Medved D, Ohlsson M, Höglund P, Andersson B, Nugues P, Nilsson J. Improving prediction of heart transplantation outcome using deep learning techniques. *Sci Rep.* 2018;8(1):3613.
124. Jasseron C, Legeai C, Jacquelinet C, Nubret-Le Coniat K, Flécher E, Cantrelle C, Audry B, Bastien O, Dorent R. Optimization of heart allocation: The transplant risk score. *Am J Transplant.* 2019 May;19(5):1507-17.
125. 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.
126. Yoon J, Zame WR, Banerjee A, Cadeiras M, Alaa AM, van der Schaar M. Personalized survival predictions via Trees of Predictors: An application to cardiac transplantation. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194985.
127. Trivedi JR, Cheng A, Ising M, Lenneman A, Birks E, Slaughter MS. Heart transplant survival based on recipient and donor risk scoring: a UNOS database analysis. *ASAIO J.* 2016;62(3):297.
128. Ayesta A, Urrútia G, Madrid E, Vernooij RWM, Vicent L, Martínez-Sellés M. Sex-mismatch influence on survival after heart transplantation: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Transplant.* 2019:e13737.
129. Pettit SJ, Jhund PS, Hawkins NM, Gardner RS, Haj-Yahia S, McMurray JJ, Petrie MC. How small is too small? A systematic review of center volume and outcome after cardiac transplantation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(6):783-90.

130. Arnaoutakis GJ, George TJ, Allen JG, Russell SD, Shah AS, Conte JV, Weiss ES. Institutional volume and the effect of recipient risk on short-term mortality after orthotopic heart transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(1):157-67.e1.
131. Nam K, Jang EJ, Kim GH, Lee H, Kim DH, Ryu HG. Institutional Case-Volume and Mortality After Heart Transplantation. *Int Heart J.* 2019;60(3):695-700.
132. Kilic A, Weiss ES, Yuh DD, Shah AS, Cameron DE, Baumgartner WA, Conte JV. Institutional factors beyond procedural volume significantly impact center variability in outcomes after orthotopic heart transplantation. *Ann Surg.* 2012;256(4):616-23.
133. Singh TP, Mehra MR, Gauvreau K. Long-Term Survival After Heart Transplantation at Centers Stratified by Short-Term Performance. *Circ Heart Fail.* 2019;12(11):e005914.
134. Hemingway H, Croft P, Perel P, Hayden JA, Abrams K, Timmis A, Briggs A, Udumyan R, Moons KG, Steyerberg EW, Roberts I, Schroter S, Altman DG, Riley RD; PROGRESS Group. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: a framework for researching clinical outcomes. *BMJ.* 2013;346:e5595.
135. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
136. Krumholz HM. Outcomes research: generating evidence for best practice and policies. *Circulation* 2008;118:309-18.
137. Hingorani AD, Windt DA, Riley RD, Abrams K, Moons KG, Steyerberg EW, Schroter S, Sauerbrei W, Altman DG, Hemingway H. Prognosis research strategy (PROGRESS) 4: stratified medicine research. *BMJ* 2013;346:e5793.

138. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, Woodward M. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart* 2012;98(9):691e8.
139. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ* 2009;338:b605.
140. Reilly BM, Evans AT. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med* 2006;144:201-9.
141. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med* 1999;130:515e24.
142. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med* 2000;19:453e73.
143. Debray TP, Vergouwe Y, Koffijberg H, Nieboer D, Steyerberg EW, Moons KG. A new framework to enhance the interpretation of external validation studies of clinical prediction models. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(3):279-89.
144. Nieboer D, van der Ploeg T, Steyerberg EW. Assessing Discriminative Performance at External Validation of Clinical Prediction Models. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148820.
145. Wessler BS, Lai Yh L, Kramer W, Cangelosi M, Raman G, Lutz JS, Kent DM. Clinical prediction models for cardiovascular disease: Tufts predictive analytics and comparative effectiveness clinical prediction model database. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8(4):368-75.
146. Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, Hanna S, Iorio A, Devereaux PJ, McGinn T, Guyatt G. Discrimination and Calibration of Clinical Prediction Models: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA.* 2017;318(14):1377-84.

147. Steyerberg EW, Van Calster B, Pencina MJ. Performance measures for prediction models and markers: evaluation of predictions and classifications. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(9):788-94.
148. Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. Regression modeling strategies. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(6):501-7.
149. Hosmer DW, Lemeshow S. Assessing the fit of the model. In: Hosmer DW, Lemeshow S, eds. *Applied Logistic Regression. 2nd ed. New York, NY: John Wiley & Sons; 2000:143-202.*
150. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27:157–72.
151. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, Pencina MJ, Kattan MW. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology.* 2010;21:128–38.
152. Vickers AJ, Cronin AM. Traditional statistical methods for evaluating prediction models are uninformative as to clinical value: towards a decision analytic framework. *Semin Oncol.* 2010;37:31–8.
153. Cook NR. Assessing the incremental role of novel and emerging risk factors. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2010;4:112–9.
154. Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ* 2009;338: b606.
155. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010;363:301-4.

156. Krumholz HM. Big data and new knowledge in medicine: the thinking, training, and tools needed for a learning health system. *Health Aff (Millwood)* 2014;33:1163–70.
157. Mortazavi BJ, Downing NS, Bucholz EM, Dharmarajan K, Manhapra A, Li SX, Negahban SN, Krumholz HM. Analysis of machine learning techniques for heart failure readmissions. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:629–40.
158. Srinivas TR, Taber DJ, Su Z, Zhang J, Mour G, Northrup D, Tripathi A, Marsden JE, Moran WP, Mauldin PD. Big data, predictive analytics, and quality improvement in kidney transplantation: a proof of concept. *Am J Transplant* 2017;17:671–81.
159. Parikh RB, Schwartz JS, Navathe AS. Beyond genes and molecules—a precision delivery initiative for precision medicine. *N Engl J Med* 2017;376:1609–12.
160. Joyner MJ, Paneth N, Ioannidis JP. What happens when underperforming big ideas in research become entrenched?. *JAMA* 2016;316:1355–6.
161. Shortliffe EH, Sepúlveda MJ. Clinical Decision Support in the Era of Artificial Intelligence. *JAMA*. 2018;320(21):2199-200.
162. Miller PE, Pawar S, Vaccaro B, McCullough M, Rao P, Ghosh R, Warier P, Desai NR, Ahmad T. Predictive Abilities of Machine Learning Techniques May Be Limited by Dataset Characteristics: Insights From the UNOS Database. *J Card Fail*. 2019;25(6):479-83.
163. Akbilgic O, Davis RL. The Promise of Machine Learning: When Will it be Delivered?. *J Card Fail*. 2019;25(6):484-5.
164. Kransdorf EP, Kittleson MM, Benck LR, Patel JK, Chung JS, Esmailian F, Kearney BL, Chang DH, Ramzy D, Czer LSC, Kobashigawa JA. Predicted heart

- mass is the optimal metric for size match in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2019 ;38(2):156-65.
165. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Chambers DC, Yusef RD, Stehlik J. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1037-46.
166. Mehra MR, Jarcho JA, Cherikh W, Vaduganathan M, Lehman RR, Smits J, Stehlik J. The drug-intoxication epidemic and solid-organ transplantation. *N Engl J Med* 2018;378:1943-5.
167. Renlund DG, Taylor DO, Kfoury AG, Shaddy RS. New UNOS rules: historical background and implications for transplantation management. United Network for Organ Sharing. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:1065-70.
168. Domínguez-Gil B, Miñambres E, Matesanz R. Aspectos organizativos contemporáneos del trasplante cardiaco: visión del procurador de órganos. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2015;15(B):13-20.
169. Trasplante Cardiaco. Criterios de Distribución  
2019.<http://www.ont.es/infesp/CriterioDeDistribucion/Criterios%20distribución%20Corazón%202019.pdf>
170. Stehlik J, Stevenson LW, Edwards LB, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, Dorent R, Frigerio M, Macdonald P, MacGowan GA, Nanni Costa A, Rogers JG, Shah AS, Taylor R, Venkateswaran RV, Mehra MR. Organ Allocation Around the World: Insights From the ISHLT International Registry for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(10):975-84.

171. Zalawadiya S, Fudim M, Bhat G, Cotts W, Lindenfeld J. Extracorporeal membrane oxygenation support and post-heart transplant outcomes among United States adults. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(1):77-81.
172. Yin MY, Wever-Pinzon O, Mehra MR, Selzman CH, Toll AE, Cherikh WS, Nativi-Nicolau J, Fang JC, Kfoury AG, Gilbert EM, Kemeyou L, McKellar SH, Koliopoulou A, Vaduganathan M, Drakos SG, Stehlik J. Post-transplant outcome in patients bridged to transplant with temporary mechanical circulatory support devices. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(8):858-69.
173. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodríguez JL, González-Costello J, Segovia-Cubero J, Castel-Lavilla MA, Delgado-Jiménez J, Garrido-Bravo IP, Rangel-Sousa D, Martínez-Sellés M, De la Fuente-Galan L, Rábago-Juan-Aracil G, Sanz-Julve M, Hervás-Sotomayor D, Mirabet-Pérez S, Muñiz J, Crespo-Leiro MG. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):78-186.
174. Ouyang D, Gulati G, Ha R, Banerjee D. Incidence of temporary mechanical circulatory support before heart transplantation and impact on post-transplant outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(9):1060-6.
175. Coutance G, Jacob N, Demondion P, Nguyen LS, Bouglé A, Bréchet N, Varnous S, Leprince P, Combes A, Lebreton G. Favorable Outcomes of a Direct Heart Transplantation Strategy in Selected Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Crit Care Med.* 2020;48(4):498-506.
176. Bréchet N, Demondion P, Santi F, Lebreton G, Pham T, Dalakidis A, Gambotti L, Luyt CE, Schmidt M, Hekimian G, Cluzel P, Chastre J, Leprince P, Combes A. Intra-aortic balloon pump protects against hydrostatic pulmonary oedema during

- peripheral venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(1):62-9.
177. Russo JJ, Aleksova N, Pitcher I, Couture E, Parlow S, Faraz M, Visintini S, Simard T, Di Santo P, Mathew R, So DY, Takeda K, Garan AR, Karpaliotis D, Takayama H, Kirtane AJ, Hibbert B. Left ventricular unloading during extracorporeal membrane oxygenation in patients with cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:654–62.
178. Von Segesser L, Marinakis S, Berdajs D, Ferrari E, Wilhelm M, Maisano F. Prevention and therapy of leg ischaemia in extracorporeal life support and extracorporeal membrane oxygenation with peripheral cannulation. *Swiss Med Wkly* 2016; 146:w14304.
179. Fiser SM, Tribble CG, Kaza AK, Long SM, Zacour RK, Kern JA, Kron IL. When to discontinue extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy support. *Ann Thorac Surg* 2001;71:210-4.
180. Ko WJ, Lin CY, Chen RJ, Wang SS, Lin FY, Chen YS. Extracorporeal membrane oxygenation support for adult postcardiotomy cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(2):538-45.
181. Li CL, Wang H, Jia M, Ma N, Meng X, Hou XT. The early dynamic behavior of lactate is linked to mortality in postcardiotomy patients with extracorporeal membrane oxygenation support: A retrospective observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(5):1445-50.
182. Marasco SF, Vale M, Pellegrino V, Prevolos A, Leet A, Kras A, Schulberg E, Bergin P, Esmore DS. Extracorporeal membrane oxygenation in primary graft failure after heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(5):1541-6.

183. Ortiz-Bautista C, Castrodeza J, Martínez-Sellés M, Sousa I, Fernández-Avilés F. Preoperative Extracorporeal Membrane Oxygenation Implantation in Heart Transplantation. A Cautious Interpretation. *Crit Care Med.* 2020;48(7):e630-e631.



# 9. ANEXO



## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA CESIÓN DE DATOS AL REGISTRO ESPAÑOL DE TRASPLANTE CARDIACO

El presente documento que le hace llegar su médico tiene como objeto el solicitarle autorización para incluir en el Registro Español de Trasplante Cardíaco (en adelante el Registro) una serie de datos relacionados con su enfermedad.

### ¿Qué es el Registro Español de Trasplante Cardíaco?

El Registro es una actividad científica que depende de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, a su vez dependiente de la Sociedad Española de Cardiología, que tiene como objeto la recogida de datos relacionados con el procedimiento de trasplante cardíaco.

### ¿Qué datos recoge el Registro?

El Registro Español de Trasplante Cardíaco recoge datos previamente acordados por todos los grupos españoles que realizan dicho procedimiento relacionados con:

1. Las características clínicas de los pacientes trasplantados.
2. Las características clínicas de los donantes.
3. Las características del procedimiento quirúrgico.
4. Datos sobre la medicación inmunosupresora (anti-rechazo).
5. Los resultados del procedimiento a lo largo del tiempo, incluidas la mortalidad y todas aquellas patologías que se saben especialmente frecuentes en los pacientes trasplantados.

### ¿Quién participa en el Registro?

Participan todos los centros que realizan trasplantes cardíacos en España. Estos centros incluyen todos los pacientes a los que se les realiza un trasplante cardíaco independientemente de su resultado.

### ¿Cuál es la misión del Registro?

El Registro tiene como misión analizar las características de los pacientes que se trasplantan en España, de los procedimientos que se realizan y los resultados que se obtienen, con el objetivo de ayudar a mejorar los resultados. También se utiliza para realizar investigaciones relacionadas con todos esos aspectos.

Además, colabora con el Registro de la ISHLT (International Society for Heart & Lung Transplantation) dónde anualmente se envía información de un número limitado de variables del registro español. Los datos que se envían son totalmente anónimos y solamente se identifican por el número de trasplante que cada centro asigna a sus pacientes.



**¿Cómo se tratan los datos que se me solicitan?**

Los datos que se recogen en el Registro son solo de utilidad estrictamente médica y están anonimizados. El único que conoce la identidad a la que corresponden sus datos es su médico.

La gestión de la base de datos así como el intercambio de los mismos se realizan según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (modificación vigente desde 6 de Marzo de 2011) y con finalidad estrictamente científica. Con la firma de este documento, declaro que:

1. He sido informado verbalmente en los términos que arriba se especifican,
2. He podido leer este documento,
3. He podido hacer todas las preguntas y aclarar todas las dudas que he considerado necesario,
4. He sido informado de que mi consentimiento puede ser revocado en cualquier momento,
5. He sido informado de que mi tratamiento va a ser exactamente el mismo tanto si doy mi consentimiento como si no lo hago.

En ....., a ..... de ..... de 20.....

Fdo: .....  
El paciente

Fdo: .....  
El médico