



ORIGINAL

Predictores pretrasplante de mortalidad precoz en receptores adultos de trasplante hepático en la era MELD-Na



J.C. Pozo-Laderas^{a,b,*}, M. Rodríguez-Perálvarez^{c,b}, M.C. Muñoz-Villanueva^d,
F. Rivera-Espinar^a, I. Durban-García^a, J. Muñoz-Trujillo^a, J.C. Robles-Arista^{a,b}
y J. Briceño-Delgado^{e,b}

^a UGC Medicina Intensiva, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^b Instituto Maimónides de Investigación Biomédica IMIBIC, Córdoba, España

^c UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^d Unidad de Bioestadística Médica, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica IMIBIC, Córdoba, España

^e UGC Cirugía General, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Recibido el 25 de septiembre de 2017; aceptado el 31 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 4 de mayo de 2018

PALABRAS CLAVE

Trasplante hepático;
Mortalidad precoz;
Factores
pretrasplante

Resumen

Objetivos: Identificar predictores pretrasplante de mortalidad precoz (90 días postrasplante) y evaluar su capacidad discriminante en receptores adultos de trasplante hepático (RTH).

Diseño: Estudio observacional, retrospectivo, de casos y controles anidados sobre una cohorte consecutiva de RTH.

Ámbito: Hospital Universitario.

Pacientes: Desde enero de 2003 a diciembre de 2016, todos los receptores adultos de trasplante hepático fueron elegibles para inclusión. Fueron excluidos los RTH por fallo hepático agudo, disfunción de un injerto previo, trasplante simultáneo de órganos, de donantes en asistolia, y aquellos que precisaron retrasplante durante el periodo de estudio. Para el análisis se incluyeron 471 pacientes.

Principales variables de interés: Las características pretrasplante fueron las variables de interés. Los RTH fueron agrupados de acuerdo con la variable dependiente (mortalidad precoz). Los predictores se obtuvieron mediante análisis multivariante de regresión logística. La capacidad discriminante de los modelos obtenidos se evaluó mediante comparación de curvas ROC.

Resultados: Se identificaron como predictores independientes de mortalidad precoz: la puntuación MELD-Na (OR=1,069; IC95%=1,014-1,127), la edad mayor de 60 años (OR=2,479; IC95%=1,226-5,015), y la estatura del RTH inferior a 163 cm (OR=4,092; IC95%=2,115-7,917), considerándose el motivo del trasplante (carcinoma hepatocelular o cirrosis descompensada) como variable de confusión.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drjcpozo@hotmail.com (J.C. Pozo-Laderas).

KEYWORDS

Liver transplantation;
Early postoperative
mortality;
Pretransplant risk
factors

Conclusiones: En los RTH por cirrosis descompensada, la puntuación MELD-Na, la edad mayor de 60 años y la estatura del receptor inferior a 163 cm son predictores independientes de mortalidad precoz. Esos predictores producen un modelo que clasifica a los pacientes significativamente mejor que el MELD-Na en relación con la mortalidad precoz.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Pretransplant predictors of early mortality in adult recipients of liver transplantation in the MELD-Na Era

Abstract

Aims: To identify pretransplant predictors of early mortality (90 days after transplantation) and evaluate their discriminating capacity in adult liver transplant recipients (LTR).

Design: An observational, retrospective, nested cases-controls study from a consecutive cohort of LTRs was carried out.

Setting: University hospital.

Patients: All consecutive LTR between January 2003 and December 2016 were eligible for inclusion. Patients with acute liver failure, previous graft dysfunction, simultaneous multiple organ transplantation, non-heart beating donors, and those needing urgent retransplantation during the study period were excluded. The analysis comprised 471 patients.

Main variables of interest: Pretransplant characteristics were the main variables of interest. The LTR were grouped according to the dependent variable (early mortality). Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify predictors of early mortality. The discriminating capacity of the models obtained was evaluated by comparing ROC curves (models versus MELD-Na).

Results: The MELD-Na score (OR = 1.069, 95% CI = 1.014-1.127), age > 60 years (OR = 2.479, 95% CI = 1.226-5.015), and LTR height < 163 cm (OR = 4.092, 95% CI = 2.115-7.917) were identified as independent predictors of early mortality. The cause of transplantation (hepatocellular carcinoma or decompensated cirrhosis) was identified as a confounding factor.

Conclusions: In LTR due to decompensated cirrhosis, the MELD-Na score, age > 60 years, and height < 163 cm are independent predictors of early mortality. These factors provide a better classification model than the MELD-Na score for early post-transplant mortality.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

El trasplante hepático es la única terapia curativa para los pacientes con enfermedad hepática terminal, pero el riesgo inherente al procedimiento del trasplante es significativo y los receptores de trasplante hepático (RTH) han de poder superarlo. Aunque no existe consenso establecido, se podría considerar la mortalidad durante los primeros 90 días después del trasplante (mortalidad precoz) inferior al 10% como criterio estándar de buena práctica clínica en pacientes sometidos a trasplantes electivos^{1,2}.

La desproporción entre donantes y potenciales candidatos al trasplante hizo obligada la priorización de los candidatos en lista de espera. En el pasado, las escalas de Child-Turcotte-Pugh o de la United Network for Organ Sharing (UNOS score) fueron el estándar³, pero los sistemas de distribución de órganos han evolucionado intentando aplicar los principios de justicia individual y máximo rendimiento de la donación⁴.

La introducción del Model for End-stage Liver Disease (MELD)⁵ score aportó objetividad y transparencia a la priorización⁶, y es actualmente utilizado en todo

el mundo para la distribución de órganos por su balance entre utilidad y justicia distributiva⁷, excepto en las situaciones donde el pronóstico no está directamente relacionado con la función hepática, excepciones al MELD, siendo el carcinoma hepatocelular (CHC) el paradigma⁸.

Aunque la puntuación MELD está bien establecida como predictor de mortalidad antes del trasplante y es utilizada como criterio de distribución de órganos, ha sido ampliamente estudiada y debatida para su mejora⁹⁻¹¹, y recientemente ha sido revisada¹². Así pues desde enero de 2016 la UNOS incluye la tasa de sodio sérico para el cálculo del MELD.

También se ha estudiado el papel del MELD como predictor de la mortalidad postrasplante, aunque sigue siendo motivo de debate^{13,14}. Por ello, se han estudiado otros factores de riesgo, como la hospitalización previa en UCI¹⁵, necesidad de tratamiento de depuración extrarrenal¹⁶, antecedentes de cirugía abdominal¹⁷, u otras comorbilidades que añadidas al MELD pudieran construir modelos específicos que mejoren la capacidad predictiva de mortalidad postoperatoria precoz¹⁸.

Los especialistas en Medicina Intensiva deben participar en los comités de selección de los candidatos para trasplante hepático y deben conocer los factores de riesgo que pueden incrementar la mortalidad postoperatoria.

El objetivo principal del estudio fue identificar otras características clínicas de los candidatos en lista de espera, y por tanto previas al trasplante, que junto al MELD-Na se comporten como predictores independientes de mortalidad precoz (primeros 90 días) tras el trasplante hepático en los receptores adultos electivos. Y como objetivo secundario, valorar la capacidad de predicción o discriminación de las variables incluidas en el modelo obtenido.

Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio retrospectivo, observacional, de casos y controles anidados sobre una cohorte consecutiva de RTH adultos, en una única institución de ámbito universitario.

Fueron elegibles para su inclusión todos los receptores adultos de trasplante hepático desde enero de 2003 hasta diciembre de 2016. Se consideraron criterios de exclusión: pacientes con fallo hepático agudo, los pacientes sometidos a trasplante simultáneo de múltiples órganos, los receptores de trasplante hepático de donantes vivos o de donantes en asistolia, los receptores electivos de segundos trasplantes por disfunción crónica de un injerto previo y aquellos receptores con necesidad de retrasplante urgente durante el periodo de estudio.

Se consideraron casos a los pacientes que cumplieron el criterio de mortalidad dentro de los 90 días después del trasplante, el resto de los receptores de trasplante fueron considerados controles.

Se registraron variables antropométricas de los receptores (edad, género, peso, talla e índice de masa corporal), la etiología de la enfermedad hepática y puntuaciones pretrasplante relacionadas con el pronóstico de la enfermedad hepática (Child-Pugh, MELD). La puntuación MELD-Na fue calculada (<http://www.rccc.eu/calculadoras/MELD.html>) con los datos de laboratorio obtenidos en el momento del ingreso hospitalario para realizar el trasplante, momento en que también se registraron urea y creatinina en sangre. Y de la historia clínica se obtuvieron los antecedentes de otras comorbilidades pretrasplante que pudieran incidir sobre la mortalidad postoperatoria, como diabetes mellitus, implantación de *transjugular portosystemic shunt* (TIPS) o cirugía supramesocólica, y también los antecedentes durante el mes previo al trasplante de criterios de síndrome hepatorenal, tratamiento con terlipresina, necesidad de soporte renal (diálisis en cualquiera de sus modalidades) e ingresos hospitalarios (tanto en planta como en UCI).

El estudio cumple todos los requerimientos contenidos en el código ético de la OMS (Declaración de Helsinki), fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica del hospital, y el Comité de Ética eximió a los investigadores de la necesidad de solicitar el consentimiento informado.

Estudio estadístico

Los pacientes fueron agrupados de acuerdo a la variable dependiente (mortalidad a los 90 días del trasplante). Las variables de estudio cuantitativas de la cohorte fueron

analizadas para contrastar su ajuste a la distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov) y se describen como mediana y percentiles 25-75 cuando es apropiado. Para el estudio de casos y controles, todos los factores excepto la puntuación MELD-Na se categorizaron para una mejor comprensión de los resultados desde el punto de vista clínico, y se individualizaron en variables *dummy* cuando estaba indicado. El punto de corte para la categorización de los factores cuantitativos fue elegido de forma arbitraria según un criterio clínico basado en el valor del cuartil de mayor riesgo. En la variable *descompensación de la cirrosis* se agruparon las etiologías hepatocelular, biliar y miscelánea.

El análisis bivalente se realizó mediante regresión logística binaria simple. Se obtuvo la tasa de riesgo como *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza al 95% (IC95%) como medida de asociación. Se consideró significativa la probabilidad p -valor $< 0,05$.

Se realizó análisis multivariante mediante regresión logística binaria incluyendo en el modelo inicial todos los factores con p -valor $\leq 0,10$. Los posibles factores de confusión e interacciones (estatura y género) fueron controlados mediante análisis estratificado y regresión logística. Se obtuvo un modelo intermedio considerando significativos los factores con p -valor $\leq 0,15$ y que se ajustó mediante regresión logística binaria atrás por pasos con salida manual de predictores (razón de verosimilitud) y máxima parsimonia considerando significativos los predictores con p -valor $\leq 0,05$ para obtener el modelo final. Se construyeron las curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) de los modelos y se comparó la probabilidad discriminante de estos según los motivos de trasplante mediante el test de DeLong. El análisis estadístico fue realizado utilizando los paquetes informáticos PASW versión 18 (SPSS Inc. Chicago, IL), y MedCalc statistical software versión 18 (Ostend, Belgium).

Resultados

Un total de 533 trasplantes hepáticos fueron realizados en RTH durante el periodo de estudio. Todos ellos fueron elegibles. Se excluyeron 62 RTH que cumplían alguno o varios de los criterios de exclusión. En total fueron incluidos 471 pacientes para el análisis (fig. 1).

Las características pretrasplante de los grupos de estudio se describen en la tabla 1. La mediana de edad de los RTH fue de 55 años (P_{25} - P_{75} = 49-60 años), existió predominio de varones (77,1%), y la mediana del IMC fue de 26,7 kg/m² (P_{25} - P_{75} = 24,0-30,1). Las indicaciones para el trasplante fueron las descompensaciones de la cirrosis (62%) y los tumores hepáticos (38%).

Una proporción elevada de los RTH tenían otras comorbilidades; diabetes mellitus (28,4%), criterios de síndrome hepatorenal o necesidad de tratamiento con terlipresina en el último mes (13,4%) o habían sido sometidos a terapia de soporte renal en cualquiera de sus modalidades al menos una vez (1,3%), habían sufrido cirugía supramesocólica previa (14,7%), o habían sido ingresados en el hospital en el último mes o estaban ingresados cuando se aceptó la donación del órgano para el trasplante ($n=61$, 13,0%), y 10 de ellos estaban ingresados en UCI en el momento del trasplante (2,1% del total).

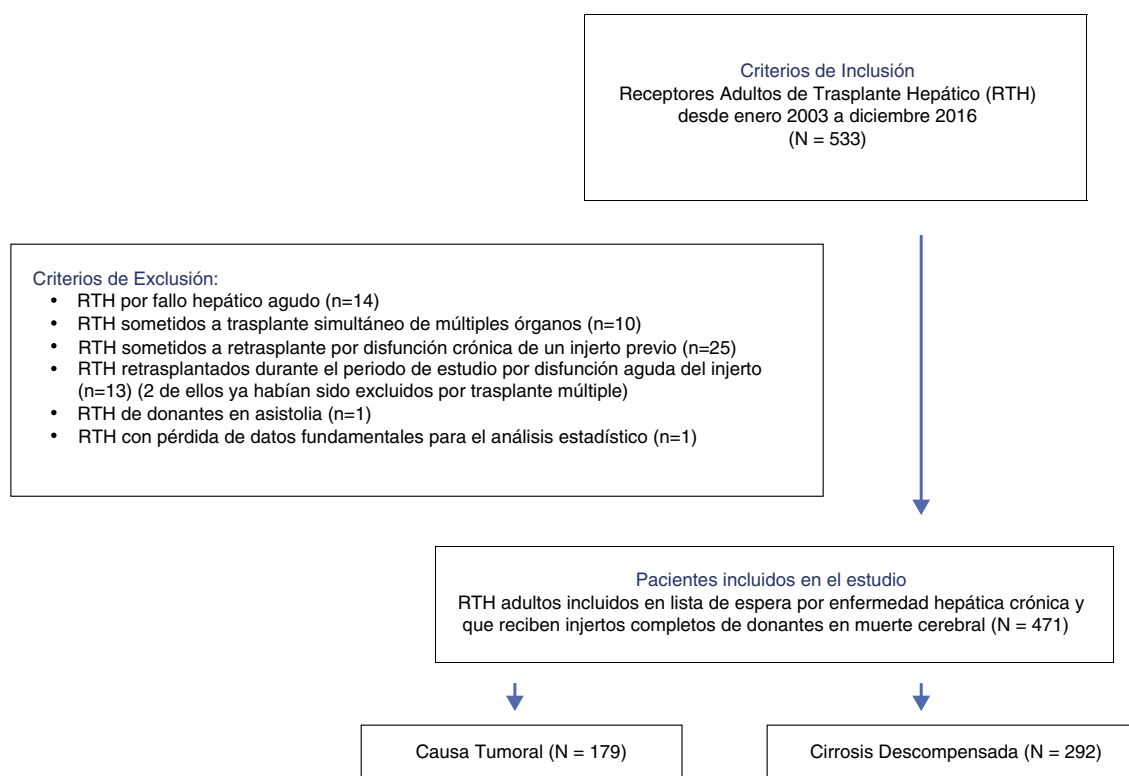


Figura 1 Estudio de predictores pretrasplante de mortalidad precoz en receptores adultos de trasplante hepático. Criterios de inclusión y exclusión.

Un total de 49 pacientes (10,4%) cumplían el criterio de la variable principal del estudio (mortalidad antes de 90 días después del trasplante).

El análisis de los factores de riesgo potencial de mortalidad considerados se muestra en la [tabla 2](#). La mortalidad fue mayor en las mujeres (OR=2,618, IC95%=1,413-4,847), en los RTH mayores de 60 años de edad (OR=2,039, IC95%=1,100-3,779) y en los receptores de estatura menor de 163 cm (OR=4,260, IC95%=2,292-7,917). La interacción de la estatura con el género no fue significativa, OR = 0,908 (IC95%=0,820-1,005). En RTH por causa de descompensación de la cirrosis la mortalidad precoz postrasplante es mayor que en los trasplantados por causa tumoral (CHC) (OR=2,998, IC95%=1,418-6,340). La mortalidad también se relaciona con la gravedad de la enfermedad (MELD-Na, OR=1,064 por cada punto de incremento con IC95%=1,020-1,111), pero no solamente por afectación de la función hepática (grado C de Child-Pugh, p-valor = ns). Los RTH que fallecieron presentaban cifras más elevadas de creatinemia (OR=2,027, IC95%=1,076-3,821) y uremia (OR=2,096, IC95%=1,130-3,888), mayor frecuencia de síndrome hepatorenal previo (OR=2,353, IC95%=1,152-4,805) y de diálisis pretrasplante (p-valor = 0,615). También habían precisado ingreso hospitalario en el mes previo al trasplante en mayor proporción (OR=2,469, IC95%=1,207-5,052) o estaban ingresados en UCI en el momento del trasplante (OR=3,866, IC95%=0,0967-15,467). La diabetes no se comportó como factor de riesgo de mortalidad precoz (p-valor = ns).

El análisis bivariable identificó 10 variables explicativas predictoras de mortalidad precoz (p-valor \leq 0,10) que fueron incluidas en el análisis multivariable. Se excluyó la

creatinina por colinealidad y se incluyó la cirugía previa por criterio clínico. Este modelo inicial explica entre el 10,0-20,7% de la varianza total, con un porcentaje global de acierto del 90,3%. Tiene muy elevada especificidad (99,7%) aunque muy baja sensibilidad (6,5%). Mediante un proceso de regresión logística atrás por pasos se obtuvo el modelo final que identificó 3 predictores independientes de mortalidad precoz y un factor de confusión (motivo del trasplante) que incrementa en un 27% el coeficiente de regresión β de la puntuación MELD-Na, por lo que queda en la ecuación final ([tabla 3](#)). En esta tabla se muestran los predictores independientes tanto globales como para ambos motivos de trasplante, por causa tumoral y por descompensación de la cirrosis. Se obtuvieron las curvas ROC de ambos en comparación con la curva ROC del MELD-Na ([fig. 2](#)) y la capacidad predictiva de los modelos finales fue comparada con respecto al MELD-Na mediante el test de DeLong ([tabla 4](#)) confirmándose que el modelo obtenido en los RTH por motivo de descompensación de la cirrosis predice mejor la supervivencia que el MELD-Na de forma significativa (p-valor = 0,003), mientras que el modelo en RTH trasplantados por CHC no mejora la predicción del MELD-Na.

Discusión

Es conocido que las complicaciones del acto quirúrgico son las que tienen mayor impacto sobre la mortalidad precoz de los RTH^{17,19,20}, pero generalmente no pueden ser previstas ni controladas antes del trasplante. Por ello, precisamos encontrar predictores pretrasplante que puedan ayudarnos

Tabla 1 Descripción de las características pretrasplante de la cohorte de receptores de trasplante hepático y casos-controles (N = 471)

	Cohorte N = 471	Supervivientes N = 422	Fallecidos N = 49
<i>Datos antropométricos</i>			
Género mujer (%)	108 (22,9)	88 (20,9)	20 (40,8)
Edad (años)	56 (49-61)	55 (49-60)	59 (51-62)
Peso (kg)	76 (67-86)	76 (68-86)	72 (58-86)
Talla (cm)	169 (162-174)	169 (163-174)	161 (154-171)
IMC (kg/m ²)	26,7 (24,0-30,1)	26,7 (24,1-30,1)	27,6 (23,8-30,9)
<i>Etiología de la hepatopatía</i>			
CHC	179 (38,0)	170 (40,3)	9 (18,4)
Biliar	19 (4,0)	17 (4,0)	2 (4,1)
Miscelánea	31 (6,6)	24 (5,7)	7 (14,3)
Hepatocelular	242 (51,4)	211 (50,0)	31 (63,3)
<i>Gravedad de la enfermedad hepática</i>			
Child-Pugh estadio C	196 (42,1)	173 (41,3)	23 (48,9)
MELD-Na	17 (12-22)	17 (12-21)	19 (14-26)
<i>Motivo del trasplante hepático</i>			
CHC	179 (38,0)	170 (40,3)	9 (18,4)
Descompensación de la cirrosis	292 (62,0)	252 (59,7)	40 (81,6)
<i>Comorbilidades previas al trasplante</i>			
Diabetes	131 (28,4)	119 (28,7)	12 (25,0)
Creatinemia (mg/dl)	0,8 (0,7-1,1)	0,8 (0,7-1,1)	0,9 (0,7-1,3)
Uremia (mg/dl)	33 (25-48)	33 (24-46)	37 (26-88)
TIPS previo	30 (6,4)	28 (6,7)	2 (4,1)
Síndrome hepatorenal o terlipresina	63 (13,4)	51 (12,1)	12 (24,5)
Diálisis	6 (1,3)	5 (1,2)	1 (2,0)
Cirugía supramesocólica	69 (14,7)	58 (13,8)	11 (22,4)
Ingreso hospitalario previo	61 (13,0)	49 (11,6)	12 (24,5)
Ingreso previo en UCI	10 (2,1)	7 (1,7)	3 (6,1)

Las variables cuantitativas se describen como mediana y percentiles 25-75 (P₂₅-P₇₅). Las variables cualitativas se describen como frecuencia y porcentaje de columna. Síndrome hepatorenal o terlipresina, ingreso hospitalario o en UCI previos, se refieren a comorbilidades durante el mes previo al trasplante.

CHC: carcinoma hepatocelular; IMC: índice de masa corporal; TIPS acrónimo inglés de shunt portosistémico transyugular.

a valorar el riesgo de los candidatos en lista de espera y predecir la mortalidad tras el trasplante. Aunque se han realizado múltiples estudios al respecto, los resultados no han sido concluyentes²¹⁻²⁵.

Los resultados de nuestro estudio demuestran la diferente asociación de factores de riesgo de mortalidad y motivo del trasplante (CHC vs. descompensación de la cirrosis) e incluyen a la puntuación MELD-Na como predictor independiente de mortalidad precoz en los RTH por cirrosis descompensada.

También confirman los resultados de otros estudios²⁶⁻²⁸ que incluyen la edad mayor de 60 años como un factor de riesgo independiente de mortalidad, pero este predictor no tiene valor en los RTH por causa tumoral y solo debiera ser tenido en cuenta en los RTH por descompensación de la cirrosis, lo cual podría estar en relación con una mayor comorbilidad en estos pacientes.

Hasta donde nuestro conocimiento alcanza, el presente trabajo es pionero en relacionar la estatura del receptor como factor de riesgo independiente de mortalidad. La causa no puede ser conocida por los datos del estudio, pero

sería razonable asociarlo con una mayor tasa de complicaciones quirúrgicas en relación tanto al menor tamaño del campo quirúrgico como a la mayor probabilidad de disparidad de tamaños donante/receptor del hígado²⁹. En nuestro estudio también se aprecia esa asociación, mayor proporción de donantes varones (60,5%) y mayor mortalidad en mujeres (OR=2,618 con IC95%= 1,413-4,847), por lo que el género puede comportarse como factor de confusión. Sin embargo, en nuestros resultados la estatura sigue siendo significativa cuando fue controlada por el género. Estos resultados no coinciden con los de otros autores³⁰ y deberá ser validado.

Y finalmente, nuestro estudio demuestra que incluso considerando una importante cantidad de factores pretrasplante (18 variables) no somos capaces de diferenciar de forma significativa a los pacientes que fallecerán tras el trasplante hepático, dado que nuestros modelos muestran escasa sensibilidad. Esto tiene una muy importante implicación en las evaluaciones pretrasplante de los posibles candidatos.

Desde el punto de vista clínico, es lógico pensar que aquellos pacientes con mayor disfunción hepática, mayor grado

Tabla 2 Evaluación de los predictores pretrasplante de mortalidad precoz postrasplante hepático. Análisis bivalente (N=471)

Características pretrasplante	Supervivientes N = 422	Fallecidos N = 49	p	OR	IC95%
<i>Datos antropométricos del receptor</i>					
Género mujer (%)	88 (20,9)	20 (40,8)	0,002	2,618	1,413-4,847
Edad > 60 años	100 (23,7)	19 (38,8)	0,021	2,039	1,100-3,779
Peso > 86 kg	100 (24,2)	11 (23,4)	ns		
Talla < 163 cm	93 (22,5)	26 (55,3)	< 0,001	4,260	2,292-7,917
IMC > 30 kg/m ²	104 (25,2)	13 (27,7)	ns		
<i>Motivo del trasplante hepático</i>					
CHC	170 (40,3)	9 (18,4)	referencia		
Descompensaciones de la cirrosis	252 (59,7)	40 (81,6)	0,003	2,998	1,418-6,340
<i>Gravedad de la enfermedad hepática</i>					
Child-Pugh estadio C	173 (41,3)	23 (48,9)	ns		
MELD-Na	17,0 (6,5)	21,5 (7,4)	0,005	1,064	1,020-1,111
<i>Comorbilidades previas al trasplante</i>					
Diabetes	119 (28,7)	12 (25,0)	ns		
Creatinemia > 1,1 mg/dl	87 (20,8)	17 (34,7)	0,026	2,027	1,076-3,821
Uremia > 48 mg/dl	97 (23,4)	19 (38,8)	0,017	2,096	1,130-3,888
TIPS	28 (6,7)	2 (4,1)	ns		
Síndrome hepatorenal o terlipresina	51 (12,1)	12 (24,5)	0,016	2,353	1,152-4,805
Diálisis	5 (1,2)	1 (2,0)	ns		
Cirugía supramesocólica	58 (13,8)	11 (22,4)	ns		
Ingreso hospitalario previo	49 (11,6)	12 (24,5)	0,011	2,469	1,207-5,052
Ingreso en UCI previo	7 (1,7)	3 (6,1)	ns		

Síndrome hepatorenal o terlipresina, ingreso hospitalario o en UCI previos, se refieren al mes previo al trasplante.

Excepto la puntuación MELD-Na, variable cuantitativa que se expresa como media (desviación estándar), todas las variables fueron categorizadas de acuerdo al punto de corte del cuartil de mayor riesgo, y se describen como frecuencia y porcentajes, y el contraste de hipótesis se realizó mediante regresión logística binaria simple, expresándose la significación de probabilidad p, tasa de riesgo OR odds ratio e IC95% intervalos de confianza al 95%.

CHC carcinoma hepatocelular; IMC: índice de masa corporal; ns: no significativo. TIPS: acrónimo inglés de shunt portosistémico transyugular.

de hipertensión portal y mayor disfunción renal (mayor puntuación MELD-Na) tendrán mayor riesgo perioperatorio. En nuestros pacientes cada incremento de 10 puntos en el MELD-Na incrementó la mortalidad un 10% aproximadamente. Pero aunque la puntuación MELD-Na pretrasplante sea un predictor independiente de mortalidad postrasplante precoz, su capacidad predictiva es pobre^{20,30,31}. Esto coincide con nuestros resultados, ya que el MELD-Na explica solo entre el 1,7-3,5% de la varianza de la mortalidad precoz (R2 de Cox-Snell y Nagelkerke). Y por ello, los estudios realizados en pacientes con MELD mayores de 40 puntos no pueden demostrar la futilidad del trasplante en estos pacientes en base solamente a este predictor^{24,32}. Por tanto, no podríamos rechazar la opción del trasplante a pacientes con elevada puntuación MELD-Na en base a este parámetro solamente.

Hay que considerar que en nuestro caso la puntuación MELD-Na es obtenida de los datos de laboratorio en el momento del ingreso para el trasplante del paciente y, más importante, que se refiere a la capacidad predictiva de mortalidad postrasplante y no de pacientes en lista de espera sin trasplante, por ello la capacidad predictiva del MELD-Na es menor que las cifras publicadas por estos autores^{33,34}. Además la capacidad predictiva de la mortalidad postrasplante también disminuye al disgregar el modelo global (tabla 4).

Nuestros datos tienen una debilidad, de la cual somos conscientes tras los resultados del estudio, y es que un predictor tan significativo desde el punto de vista estadístico (la estatura del receptor) no suele ser medido de forma directa sino que es referido por los pacientes y podría tener un sesgo³⁵, aunque este sesgo disminuye al categorizar la variable estatura del receptor en una variable dicotómica. De todas formas, la pregunta clínica es si una diferencia de medianas de 8 cm en la estatura de ambos grupos es clínicamente relevante o solo estadísticamente significativa. Para resolverlo precisaríamos corroborar nuestros resultados en otras poblaciones diferentes o haber estudiado a una cohorte de validación. Esta última opción no pudo ser realizada dada la baja frecuencia de mortalidad y el consiguiente tamaño muestral, por lo que debe considerarse una limitación de nuestro estudio.

Nuestros modelos son simples, homogéneos en sus criterios y están centrados en los receptores en lista de espera sin contraindicaciones evidentes (cardiopatía grave, sepsis activa) para el trasplante. Presentan muy elevada especificidad y valores predictivos negativos, pero tienen muy escasa sensibilidad para diferenciar a los pacientes que no sobreviven al trasplante. Otros estudios que incluyen datos del donante y del proceso quirúrgico tampoco demuestran una mejor predicción de mortalidad^{36,37}. Por todo ello,

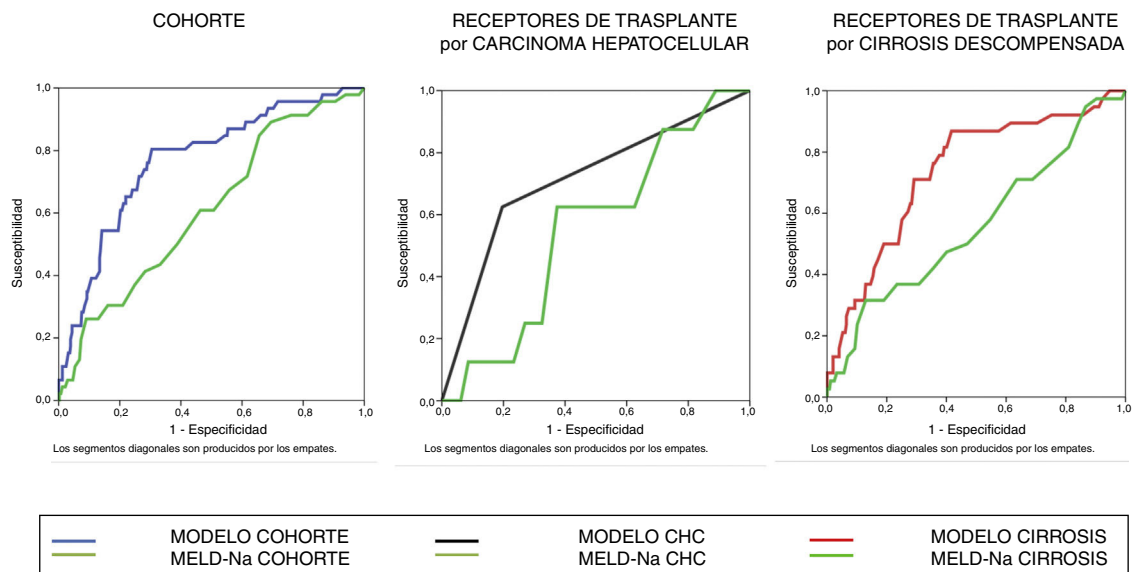
Tabla 3 Predictores pretrasplante independientes de mortalidad precoz postrasplante hepático. Análisis de regresión logística multivariante: Modelos finales

Modelo final global (N = 456)				
	Sig.	OR	IC 95% para OR Inferior	Superior
MELD-Na	0,014	1,069	1,014	1,127
Estatura menor de 163 cm	0,000	4,092	2,115	7,917
Edad mayor de 60 años	0,012	2,479	1,226	5,015
Cirrosis descompensada	0,051	2,357	0,995	5,583
Constante	0,000	0,008		

Modelo final para pacientes RTH por causa de CHC (N = 171)				
	Sig.	OR	IC 95% para OR Inferior	Superior
Estatura menor de 163 cm	0,005	7,765	1,847	32,650
Constante	0,000	0,023		

Modelo final para pacientes RTH por causa de cirrosis descompensada (N = 285)				
	Sig.	OR	IC 95% para OR Inferior	Superior
MELD-Na	0,012	1,082	1,018	1,150
Estatura menor de 163 cm	0,001	3,581	1,711	7,497
Edad mayor de 60 años	0,011	2,845	1,269	6,376
Constante	0,000	0,015		

CHC: carcinoma hepatocelular; IC95%: intervalo de confianza al 95%; MELD-Na: Mayo End-Liver Disease score; OR: odds ratio; RTH: receptores de trasplante hepático.



CHC = Carcinoma Hepatoceleular

Figura 2 Comparación mediante curvas ROC de las probabilidades pronosticadas de los modelos obtenidos. Modelos vs. MELD-Na.

Tabla 4 Comparación de las curvas ROC mediante el test de DeLong

Grupo de pacientes	Comparación	N	Fallecidos	Supervivientes	AUC	IC 95%	Diferencia entre áreas	IC 95%	p
Cohorte	Modelo global	456	46	410	0,767	0,726 - 0,806	0,158	0,068 - 0,246	0,0005
	MELD-Na		(10,09%)	(89,91%)	0,610	0,563 - 0,655			
CHC	Modelo	171	8	163	0,714	0,640 - 0,781	0,161	-0,109 - 0,430	0,243
	MELD-Na		(4,68%)	(95,32%)	0,554	0,476 - 0,630			
Cirrosis descompensada	Modelo	285	38	247	0,737	0,681 - 0,787	0,176	0,059 - 0,293	0,003
	MELD-Na		(13,33%)	(86,67%)	0,560	0,501 - 0,619			

AUC área bajo la curva; CHC: carcinoma hepatocelular; IC95% intervalo de confianza al 95%; N: tamaño de la muestra; P: probabilidad; % porcentaje.

pensamos que podrían ser considerados por los Comités de Evaluación de Candidatos como herramientas de valoración del riesgo en pacientes individualizados, aunque teniendo siempre en cuenta que la predicción de la mortalidad basada en factores pretrasplante es muy pobre en los casos individuales.

En conclusión, los modelos obtenidos con los factores pretrasplante estudiados tienen muy bajo valor predictivo positivo y baja capacidad discriminante (AUROC inferior a 0,8), y por tanto no pueden excluir la posibilidad del trasplante a ninguno de los candidatos, dado que no son capaces de clasificar con seguridad a los pacientes que fallecerán en el periodo postrasplante precoz. Pero estos predictores pueden ayudar a los Comités de Evaluación de Candidatos a valorar el riesgo de mortalidad de los candidatos en base al motivo del trasplante (CHC o no-CHC) y en consecuencia intentar minimizar otros factores de riesgo. Los RTH por causa tumoral (CHC) tienen mayor riesgo de mortalidad precoz si su estatura es inferior a 163 cm. Los RTH por causa de cirrosis descompensada tienen mayor riesgo de mortalidad precoz cuanto más elevada sea su puntuación MELD-Na, si su edad es mayor de 60 años y si su estatura es inferior a 163 cm, y este modelo predice la supervivencia significativamente mejor que el MELD-Na de forma aislada.

Autoría/colaboradores

JCPL y MRP han contribuido al diseño del estudio y la selección de los criterios de inclusión y exclusión.

MCMV, JCPL y MRP han contribuido a la realización del estudio estadístico.

JCPL, FRE, JMT e IDG han contribuido en el registro de datos.

JCPL es responsable del manuscrito.

Todos los autores son responsables de la revisión final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet*. 2006;367:225–32.
- Sociedad Española de Trasplante Hepático. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:82–91.
- Reddy SS, Civan JM. From Child-Pugh to model for end-stage liver disease: Deciding who needs a liver transplant. *Med Clin North Am*. 2016;100:449–64.
- Machicao VI. Model for end-stage liver disease-sodium score: The evolution in the prioritization of liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2017;21:275–87.
- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31:864–71.
- Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl*. 2002;8:851–8.
- Levesque E, Dhonneur G, Feray C, Lim C, Azoulay D. When the patient is sicker than his liver. *Ann Surg*. 2015;262:e93.
- Kalra A, Wedd JP, Biggins SW. Changing prioritization for transplantation: MELD-Na, hepatocellular carcinoma exceptions, and more. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21:120–6.
- Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*. 2005;11:336–43.
- Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359:1018–26.
- Biselli M, Gitto S, Gramenzi A, di Donato R, Brodosi L, Ravaioli M, et al. Six score systems to evaluate candidates with advanced cirrhosis for orthotopic liver transplant: Which is the winner? *Liver Transpl*. 2010;16:964–73.
- Alcorn JB. Clerical changes for implementation of adding serum sodium to the MELD Score. https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1575/policynotice_20151101.pdf.
- Jacob M, Copley LP, Lewsey JD, Gimson A, Toogood GJ, Rela M, et al. Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland. *Liver Transpl*. 2004;10:903–7.
- Burak KW, Meeberg GA, Myers RP, Fick GH, Swain MG, Bain VG, et al. Validation of the Model of End-Stage Liver Disease for liver transplant allocation in Alberta: Implications for future directions in Canada. *Can J Gastroenterol Hepatol* vol. 2016, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1329532>.
- Aggarwal A, Ong JP, Goormastic M, Nelson DR, Arroliga AC, Farquhar L, et al. Survival and resource utilization in liver transplant recipients: the impact of admission to the intensive care unit. *Transplant Proc*. 2003;35:2998–3002.

16. Agopian VG, Dhillon A, Baber J, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, et al. Liver transplantation in recipients receiving renal replacement therapy: outcomes analysis and the role of intraoperative hemodialysis. *Am J Transplant.* 2014;14:1638–47.
17. Rana A, Petrowsky H, Hong JC, Agopian VG, Kaldas FM, Farmer D, et al. Blood transfusion requirement during liver transplantation is an important risk factor for mortality. *J Am Coll Surg.* 2013;216:902–7.
18. Nachmany I, Dvorchik I, Devera M, Fontes P, Demetris A, Humar A, et al. A validated model for predicting outcome after liver transplantation: implications on transplanting the extremely sick. *Transpl Int.* 2013;26:1108–15.
19. Esmat Gamil M, Pirenne J, Van Malenstein H, Verhaegen M, Desschans B, Monbaliu D, et al. Risk factors for bleeding and clinical implications in patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44:2857–60.
20. Rana A, Kaplan B, Jie T, Porubsky M, Habib S, Rilo H, et al. A critical analysis of early death after adult liver transplants. *Clin Transplant.* 2013;27:E448–53.
21. Lewsey JD, Dawwas M, Copley LP, Gimson A, van der Meulen JH. Developing a prognostic model for 90-day mortality after liver transplantation based on pretransplant recipient factors. *Transplantation.* 2006;82:898–907.
22. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology.* 2015;62:243–52.
23. Schlegel A, Linecker M, Kron P, Györi G, de Oliveira ML, Müllhaupt B, et al. Risk assessment in high- and low-MELD liver transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17:1050–63.
24. Panchal HJ, Durinka JB, Patterson J, Karipineni F, Ashburn S, Siskind E, et al. Survival outcomes in liver transplant recipients with Model for End-stage Liver Disease scores of 40 or higher: a decade-long experience. *HPB (Oxford).* 2015;17:1074–84.
25. Michard B, Artzner T, Lebas B, Besch C, Guillot M, Faitot F, et al. Liver transplantation in critically ill patients: Preoperative predictive factors of post-transplant mortality to avoid futility. *Clin Transplant.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.13115> [Publicación electrónica].
26. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* 2007;13:1174–80.
27. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H, et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg.* 2013;258:409–21.
28. Chen HP, Tsai YF, Lin JR, Liu FC, Yu HP. Recipient age and mortality risk after liver transplantation: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2016;11:e0152324, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0152324>.
29. Bowring MG, Ruck JM, Haugen CE, Massie AB, Segev DL, Gentry SE. Deceased-donor liver size and the sex-based disparity in liver transplantation. *Transplantation.* 2017;101:e329, <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000001898>.
30. Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8:2537–46.
31. Cywinski JB, Mascha EJ, You J, Sessler DI, Kapural L, Argalious M, et al. Pre-transplant MELD and sodium MELD scores are poor predictors of graft failure and mortality after liver transplantation. *Hepatol Int.* 2011;5:841–9.
32. Petrowsky H, Rana A, Kaldas FM, Sharma A, Hong JC, Agopian VG, et al. Liver transplantation in highest acuity recipients: identifying factors to avoid futility. *Ann Surg.* 2014;259:1186–94.
33. Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, de Las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut.* 2007;56:1283–90.
34. Cholongitas E, Germani G, Burroughs AK. Prioritization for liver transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:659–68.
35. García-Martínez MA, Cherednichenko T, Hidalgo Encinas Y, Catalá Espinosa AI, Arrascaeta Llanes A, Acosta Escribano JA. Calidad de la medición antropométrica en las Unidades de Medicina Intensiva españolas (Estudio CAMIES). *Med Intensiva.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2017.09.008>.
36. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhán MA, Schadde E, Müllhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg.* 2011;254:745–53.
37. Rana A, Jie T, Porubsky M, Habib S, Rilo H, Kaplan B, et al. The survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: validation with contemporaneous data and stratification of high-risk cohorts. *Clin Transplant.* 2013;27:627–32.