

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Asociación de la muerte cerebral del donante a causa de ictus con el pronóstico después de un trasplante de corazón



Takahisa Mikami, MD,^{a,b,c} Shinobu Itagaki, MD, MSc, ^d Tomohiro Fujisaki, MD,^e Toshiki Kuno, MD, PhD,^{b,f} David P. Lerner, MD,^{a,c} Joseph D. Burns, MD,^{a,c,g} Anelechi C. Anyanwu, MD^d

RESUMEN

ANTECEDENTES La causa inmediata de muerte cerebral del donante no se considera actualmente un factor de riesgo convencional en el trasplante de corazón.

OBJETIVOS Este estudio tuvo como objetivo investigar el efecto de la causa de la muerte cerebral del donante en los receptores del trasplante.

MÉTODOS Con el empleo del registro *United Network for Organ Sharing*, se compararon los resultados a largo plazo de mortalidad y fallo del trasplante en los receptores de trasplantes de corazón de los Estados Unidos entre los años 2005 y 2018 en los receptores de alotrasplantes de donantes con ictus como causa de muerte cerebral (n = 3761) frente a los casos en que la causa no fue un ictus (n = 14.677). Se utilizó una ponderación de probabilidad inversa para el ajuste del riesgo. Se investigaron las interacciones entre la causa de la muerte cerebral y otros factores de riesgo convencionales derivados del donante por lo que respecta a la mortalidad del receptor.

RESULTADOS Se observó una interacción entre la causa de la muerte cerebral y la edad del donante ($P_{\text{interacción}} = 0,008$). Cuando los alotrasplantes procedían de donantes de edad igual o inferior a 40 años, el ictus como causa de la muerte cerebral se asoció a un aumento del riesgo de mortalidad (23% frente a 19% a los 5 años; HR: 1,17; IC del 95%: 1,02-1,35) y de fallo del alotrasplante (HR: 1,30; IC del 95%: 1,04-1,63). Cuando los donantes tenían más de 40 años, la causa de la muerte cerebral no mostraba asociación con los resultados.

CONCLUSIONES Como causa de muerte cerebral del donante, el ictus mostró un efecto sobre la supervivencia del receptor y del alotrasplante sustancialmente diferente en función de la edad del donante. En el caso de donantes de menor edad, el ictus se asoció a una mayor mortalidad del receptor y más fallos del trasplante, en comparación con lo observado con otras causas de muerte cerebral. La intensidad de esta asociación se reducía al aumentar la edad del donante, de tal manera que el aumento del riesgo dejaba de observarse en los donantes de edad superior a aproximadamente 40 años. (J Am Coll Cardiol 2022;79:1063-1072) © 2022 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^a Department of Neurology, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^b Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Mount Sinai Beth Israel, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^c Division of Neurology, Lahey Hospital & Medical Center, Burlington, Massachusetts, Estados Unidos; ^d Department of Cardiovascular Surgery, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, The Mount Sinai Hospital, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^e Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Mount Sinai St Luke's and West, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; ^f Department of Cardiology, Albert Einstein College of Medicine, Montefiore Medical Center, Bronx, Nueva York, Estados Unidos; y ^g Department of Neurosurgery, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, Estados Unidos.

Andrew Civitello, MD, ha actuado como Editor Asociado Invitado para este artículo. Christie Ballantyne, MD, ha actuado como Editor Jefe Invitado para este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 16 de noviembre de 2021; aceptado el 20 de diciembre de 2021.

A diferencia de lo que ocurre con el origen de otros órganos, como el riñón y el hígado, en el caso del corazón los alotrasplantes proceden generalmente de donantes con muerte cerebral. En los inicios del trasplante, los trasplantes en dominó brindaron una oportunidad única de obtención del corazón de donantes vivos para un alotrasplante¹. Las observaciones clínicas y de laboratorio sobre la diferente evolución de los alotrasplantes de donantes vivos en comparación con los de donantes en muerte cerebral convencionales avivaron el interés por la investigación sobre el efecto de la muerte cerebral y sus correspondientes efectos sobre el alotrasplante²⁻⁷. Se observó que el ictus como causa de la muerte cerebral se asociaba a una menor calidad del alotrasplante y a un mayor desecho de estos órganos, pero esos resultados no se confirmaron en estudios más modernos^{4,6,8-11}. En consecuencia, en comparación con otros factores más intuitivos específicos del donante o del órgano que afectan directamente a la calidad del alotrasplante, como la edad del donante y la función ventricular izquierda del órgano, se ha prestado menos atención a la causa de la muerte cerebral como factor pronóstico en la época más reciente. Es posible que los resultados contradictorios presentados en la literatura tengan su origen en las características de los estudios previos con un diseño unicéntrico, las diferencias entre países y períodos de tiempo y el hecho de no tener en cuenta suficientemente factores de confusión significativos¹². En consecuencia, llevamos a cabo un estudio de cohorte retrospectivo, de ámbito nacional, para investigar el efecto del ictus como causa de la muerte cerebral en los resultados observados tras el trasplante de corazón en la época moderna del trasplante en los Estados Unidos.

MÉTODOS

ORIGEN DE LOS DATOS. Se utilizaron los datos del registro *United Network for Organ Sharing* (UNOS), una base de datos nacional específica de trasplantes de los Estados Unidos. El registro recoge prospectivamente los datos a nivel de paciente de toda la población de trasplantes de los Estados Unidos e incluye información sobre donantes, candidatos a trasplante y receptores de cada una de las intervenciones de trasplantes de órganos desde 1987. El conjunto de datos utilizado para este estudio se estableció el 10 de junio de 2019.

DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES. Se realizó un análisis de cohorte multicéntrico retrospectivo, en el que se compararon los resultados tras el trasplante según la causa inmediata de la muerte cerebral del donante en pacientes adultos receptores de un trasplante de corazón aislado primario en los Estados Unidos entre el 1 de enero de 2005 y el 10 de abril de 2018. Utilizamos las siguientes categorías de causas de muerte del donante,

que se han venido empleando en el registro UNOS desde 1992: accidente cerebrovascular o ictus (ictus), lesión cerebral traumática (LCT), anoxia (anoxia) y tumor cerebral. Estas causas de muerte cerebral del donante se clasificaron de forma dicotómica como ictus o no ictus (anoxia, LCT y tumor cerebral)⁸. Los criterios de exclusión fueron la edad del receptor < 18 años, la edad del donante < 15 años, el retrasplante y el trasplante de órganos múltiples. El período de estudio se inició en 2005, que fue cuando se comenzaron a utilizar los modernos dispositivos de asistencia ventricular continua, y finalizó 14 meses antes de la fecha de disposición de los datos, según lo establecido en las recomendaciones del UNOS. Investigamos también las tendencias en el uso de alotrasplantes según la causa de muerte cerebral del donante. Este estudio fue aprobado por el Programa de Protección de Sujetos Humanos de la Facultad de Medicina Icahn de Mount Sinai. La aprobación incluyó una exención del requisito de consentimiento informado.

VARIABLES DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO. La variable de valoración principal fue la mortalidad por cualquier causa. Las muertes registradas en el conjunto de datos del UNOS se determinaron a través de la red *Organ Procurement and Transplant Network* o se verificaron a partir de la Lista de Confirmación del Estado de los Pacientes alojada en Secure Enterprise (actualizada hasta el 10 de junio de 2019). La variable de valoración secundaria fue el fallo del alotrasplante. La definición del fallo del alotrasplante incluyó el debido a un fallo primario del injerto, el rechazo agudo y el rechazo crónico, según la base de datos del UNOS.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables continuas con una distribución normal se presentaron en forma de media \pm DE y se compararon con la prueba de t de Student. Las variables continuas con una distribución no normal se presentaron en forma de mediana (RIC) y se compararon con la prueba de suma de rango de Wilcoxon. Las variables cualitativas se expresaron en forma de proporciones y se compararon con la prueba de χ^2 de Pearson.

Utilizamos una ponderación inversa de probabilidad del tratamiento (IPTW) y una ponderación por solapamiento. La IPTW es un método basado en una puntuación de propensión que aplica un ajuste respecto a las diferencias en las características medidas, para crear un equilibrio exacto en la media de cada covariable medida, con lo que se intenta imitar los siguientes atributos importantes de los ensayos controlados y aleatorizados: población de estudio clínicamente pertinente, equilibrio de covariables y precisión¹³. La IPTW se calculó teniendo en cuenta las siguientes variables del receptor: edad, sexo, raza, etiolo-

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

DME = diferencia media estandarizada

IPTW = ponderación inversa de probabilidad del tratamiento

LCT = lesión cerebral traumática

UNOS = *United Network for Organ Sharing*

gía de la insuficiencia cardiaca, índice de masa corporal, enfermedad cerebrovascular previa, diabetes mellitus, antecedentes de cirugía cardiaca, estado funcional, forma de pago principal, nivel de estudios, aclaramiento de creatinina y uso de diálisis, bilirrubina total, resistencia vascular pulmonar, uso de fármacos inotrópicos en el momento del trasplante, uso de un dispositivo de asistencia ventricular en el momento del trasplante, uso de respiración mecánica en el momento del trasplante, clasificación del grado de urgencia UNOS en el momento del trasplante, total de días en lista de espera y año del trasplante, además de las siguientes variables del donante: edad, sexo, raza, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, uso de fármacos inotrópicos, episodio de parada cardiaca, tiempo de isquemia, tabaquismo, consumo de cocaína, hipertensión, diabetes mellitus y cáncer. El equilibrio entre los grupos del conjunto de datos reponderado mediante la IPTW se evaluó con la diferencia media estandarizada (DME) absoluta. Una DME < 0,10 indica que las covariables están bien equilibradas y respalda el supuesto de un equilibrio entre los grupos de estudio. Las ponderaciones resultantes se emplearon para reponderar la población del estudio. Se calcularon las tasas de incidencia ajustadas junto con los IC de la mortalidad y del fallo del trasplante, mediante un método de remuestreo (*bootstrap*), utilizando la población reponderada.

Se generaron las curvas de supervivencia con el empleo del método de Kaplan-Meier. Se ajustaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para calcular los valores de HR. La incidencia acumulada de fallos del trasplante se estableció con el empleo de un análisis de riesgos competidores, tomando la mortalidad como riesgo competidor. Se utilizó un modelo de riesgos con una subdistribución proporcional para el cálculo de los valores de HR. La tasa anual de uso de alotrasplantes se calculó a partir del número de alotrasplantes implantados, dividido por el número de candidatos donantes en cada año natural. La tendencia se evaluó con la prueba de Cochran-Armitage.

Realizamos varios análisis de sensibilidad. En primer lugar, evaluamos los efectos de las interacciones entre la causa inmediata de la muerte cerebral y los factores de riesgo convencionales para la mortalidad y para el fallo del trasplante (edad, sexo, raza, fracción de eyección y tiempo de isquemia) en cuanto a la supervivencia del receptor mediante la adición de un término de interacción al modelo de supervivencia de Cox ([tabla 1 del Suplemento](#)). Dado que había una interacción significativa entre la edad del donante y la causa de la muerte cerebral, determinamos el efecto de la causa de la muerte cerebral dependiente de la edad en la mortalidad del receptor utilizando un contraste de los coeficientes de regresión calculados a partir de los modelos de riesgos proporcionales de Cox y se presentó mediante *splines* naturales con

nudos calculados a las edades de 20, 30 y 50 años. La edad a la que se observó que la estimación puntual de la HR para la mortalidad del receptor cruzaba el valor de 1 se utilizó como edad de corte para dividir la cohorte de estudio. En segundo lugar, después de observar que había una interacción entre la causa de la muerte cerebral y la edad del donante, ampliamos nuestra búsqueda de términos de interacción para incluir los factores del receptor; con objeto de investigar si alguno de los factores del receptor podía modificar los resultados principales del estudio. En tercer lugar, realizamos un análisis con punto de referencia temporal (análisis *landmark*) de la incidencia de la mortalidad y del fallo del trasplante utilizando un punto de corte de 60 días después del trasplante, con un cálculo de los valores de HR para los eventos aparecidos desde el trasplante hasta los 60 días y desde los 60 días hasta el final del estudio, para evaluar un posible efecto de la causa inmediata de muerte cerebral del donante que fuera dependiente del tiempo. En cuarto lugar, para investigar con mayor detalle las características del donante asociadas a la causa de la muerte cerebral, analizamos por separado la base de datos de candidatos donantes del UNOS, que contiene datos de candidatos donantes para todos los tipos de trasplantes de todos los órganos. Se extrajeron las siguientes variables hemodinámicas y clínicas, que no se incluyeron en el análisis principal debido a un número considerable de valores no disponibles, y se compararon entre los donantes con ictus y sin ictus, estratificados por edad del donante: presión arterial media, índice cardíaco, presión arterial pulmonar sistólica y diastólica, presión capilar pulmonar enclavada, presión venosa central, tiempo desde el ingreso en el hospital hasta el diagnóstico de muerte cerebral y tiempo desde el ingreso hasta el pinzamiento aórtico. Por último, para tener en cuenta los valores no disponibles, introdujimos el método de ecuación encadenada, que es un enfoque alternativo validado para analizar datos incompletos¹⁴. Este método reemplaza los valores no disponibles por otros valores plausibles creando patrones múltiples de llenado de los datos para evitar todo posible sesgo causado por los datos no disponibles. Creamos el conjunto de datos imputados utilizando métodos de imputación múltiple y repetimos todos los análisis.

Todas las pruebas fueron bilaterales: se consideró estadísticamente significativo un nivel de alfa de 0,05. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el empleo de la versión 3.6.2 del lenguaje de programación R (R Foundation for Statistical Computing).

RESULTADOS

POBLACIÓN DEL ESTUDIO Y TENDENCIAS EN EL USO DE ALOTRASPLANTES. De la cohorte de 28.201 pacientes que cumplían los criterios de inclusión se excluyeron

TABLA 1. Características iniciales del donante y el receptor según las causas de muerte cerebral

Receptor	Total (n = 18.438)	Antes del ajuste según la IPTW			Después del ajuste según la IPTW		
		Sin ictus (n = 14.677)	Ictus (n = 3761)	DME	Sin ictus (n = 14.677)	Ictus (n = 3761)	DME
Edad, años	53,4 ± 12,4	53,1 ± 12,5	54,3 ± 12,0	0,10	53,9 ± 12,3	53,9 ± 12,2	< 0,01
Mujeres	4573 (24,8)	3400 (23,2)	1173 (31,2)	0,18	4113 (28,0)	1054 (28,0)	< 0,01
Raza				0,04			0,06
Afroamericanos	3908 (21,2)	3107 (21,2)	801 (21,3)		3109 (21,2)	797 (21,2)	
Blancos	12.271 (66,6)	9782 (66,6)	2489 (66,2)		9835 (67,0)	2481 (66,0)	
Hispanos	1475 (8,0)	1150 (7,8)	325 (8,6)		1097 (7,5)	338 (9,0)	
Otras	784 (4,3)	638 (4,3)	146 (3,9)		635 (4,3)	145 (3,9)	
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,3 ± 4,8	27,4 ± 4,8	27,0 ± 4,9	0,07	27,0 ± 4,8	27,0 ± 4,9	< 0,01
Etiología de la insuficiencia cardíaca				0,04			< 0,01
Idiopática	6771 (36,7)	5449 (37,1)	1322 (35,2)		5244 (35,7)	1344 (35,7)	
Isquémica	6621 (35,9)	5247 (35,7)	1374 (36,5)		5412 (36,9)	1387 (36,9)	
Otras	5046 (27,4)	3981 (27,1)	1065 (28,3)		4021 (27,4)	1030 (27,4)	
Enfermedad cerebrovascular	1059 (5,7)	827 (5,6)	232 (6,2)	0,02	871 (5,9)	223 (5,9)	< 0,01
Diabetes	5286 (28,7)	4214 (28,7)	1072 (28,5)	< 0,01	4273 (29,1)	1095 (29,1)	< 0,01
Cirugía cardíaca previa	7273 (39,4)	5789 (39,4)	1484 (39,5)	< 0,01	5772 (39,3)	1479 (39,3)	< 0,01
Estado funcional en el momento del trasplante				0,02			< 0,01
Excelente	2940 (15,9)	2350 (16,0)	590 (15,7)		2301 (15,7)	590 (15,7)	
Moderado	9072 (49,2)	7189 (49,0)	1883 (50,1)		7300 (49,7)	1871 (49,7)	
Malo	6426 (34,9)	5138 (35,0)	1288 (34,2)		5075 (34,6)	1300 (34,6)	
Pago principal: seguro privado	9039 (49,0)	7249 (49,4)	1790 (47,6)	0,04	7035 (47,9)	1803 (47,9)	< 0,01
Nivel de estudios				0,04			< 0,01
Universidad	10.434 (56,6)	8363 (57,0)	2071 (55,1)		8188 (55,8)	2098 (55,8)	
Enseñanza secundaria	7348 (39,9)	5801 (39,5)	1547 (41,1)		5960 (40,6)	1527 (40,6)	
Enseñanza secundaria inicial	656 (3,6)	513 (3,5)	143 (3,8)		529 (3,6)	136 (3,6)	
Aclaramiento de creatinina				0,08			< 0,01
> 50 ml/min	14.470 (78,5)	11.578 (78,9)	2892 (76,9)		11.377 (77,5)	2915 (77,5)	
30-50 ml/min	2912 (15,8)	2292 (15,6)	620 (16,5)		2397 (16,3)	614 (16,3)	
0-30 ml/min	401 (2,2)	285 (1,9)	116 (3,1)		377 (2,6)	97 (2,6)	
En diálisis	655 (3,6)	522 (3,6)	133 (3,5)		526 (3,6)	135 (3,6)	
Bilirrubina mg/dl	0,7 (0,5-1,1)	0,7 (0,5-1,1)	0,7 (0,5-1,1)	0,02	0,7 (0,5-1,1)	0,7 (0,5-1,1)	< 0,01
Resistencia vascular pulmonar, UW	2,1 (1,4-3,0)	2,1 (1,4-3,0)	2,2 (1,5-3,1)	0,06	2,1 (1,4-3,1)	2,1 (1,4-3,1)	< 0,01
Uso de fármacos inotrópicos en el trasplante	7272 (39,4)	5677 (38,7)	1595 (42,4)	0,08	6038 (41,1)	1547 (41,1)	< 0,01
DAV en el trasplante	7560 (41,0)	6235 (42,5)	1325 (35,2)	0,15	5597 (38,1)	1434 (38,1)	< 0,01
Uso de respirador en el trasplante	242 (1,3)	187 (1,3)	55 (1,5)	0,02	197 (1,3)	50 (1,3)	< 0,01
Estado 1A de UNOS	10.581 (57,4)	8602 (58,6)	1979 (52,6)	0,12	8085 (55,1)	2072 (55,1)	< 0,01
Tiempo de espera, d	96 (29-259)	98 (30-263)	91 (25-243)	0,06	89 (27-248)	95 (28-253)	< 0,01
Año del trasplante	2013 (2009-2016)	2013 (2010-2016)	2012 (2009-2015)	0,16	2012 (2009-2015)	2012 (2009-2015)	0,02

Continúa en la página siguiente

los pacientes en los que no se disponía de información clínicamente pertinente (figura 1 del Suplemento). La población final del estudio la formaron 18.438 pacientes

a los que se practicó un trasplante de corazón, de los cuales 3761 (20,4%) recibieron alotrasplantes de donantes en los que el ictus era la causa inmediata de la muerte

TABLA 1. Continuación

	Total (n = 18.438)	Antes del ajuste según la IPTW			Después del ajuste según la IPTW		
		Sin ictus (n = 14.677)	Ictus (n = 3761)	DME	Sin ictus (n = 14.677)	Ictus (n = 3761)	DME
Donante							
Edad, años	32,0 ± 11,2	29,6 ± 10,3	41,2 ± 10,1	1,14	38,1 ± 11,2	38,1 ± 10,2	< 0,01
Mujeres	5384 (29,2)	3535 (24,1)	1849 (49,2)	0,54	5930 (40,4)	1520 (40,4)	< 0,01
Raza				0,13			0,23
Afroamericanos	2968 (16,1)	2289 (15,6)	679 (18,1)		2354 (16,0)	603 (16,0)	
Caucásicos	11.930 (64,7)	9674 (65,9)	2256 (60,0)		10.063 (68,6)	2249 (59,8)	
Hispanos	2977 (16,1)	2296 (15,6)	681 (18,1)		1898 (12,9)	762 (20,3)	
Otras	563 (3,1)	418 (2,8)	145 (3,9)		362 (2,5)	147 (3,9)	
Cociente de peso donante-receptor				0,15			< 0,01
< 0,8	2614 (14,2)	2204 (15,0)	410 (10,9)		1684 (11,5)	432 (11,5)	
0,8-1,2	12.225 (66,3)	9744 (66,4)	2481 (66,0)		9728 (66,3)	2493 (66,3)	
> 1,2	3599 (19,5)	2729 (18,6)	870 (23,1)		3265 (22,2)	837 (22,2)	
Consumo de cigarrillos	2486 (13,5)	1696 (11,6)	790 (21,0)	0,26	2760 (18,8)	707 (18,8)	< 0,01
Consumo de cocaína	3313 (18,0)	2822 (19,2)	491 (13,1)	0,17	2250 (15,3)	577 (15,3)	< 0,01
Hipertensión	2768 (15,0)	1349 (9,2)	1419 (37,7)	0,72	3807 (25,9)	976 (25,9)	< 0,01
Diabetes	638 (3,5)	421 (2,9)	217 (5,8)	0,14	780 (5,3)	200 (5,3)	< 0,01
Cáncer	276 (1,5)	186 (1,3)	90 (2,4)	0,08	346 (2,4)	89 (2,4)	< 0,01
Fracción de eyección VI, %	60 (55-65)	60 (55-65)	60 (59-65)	0,12	60 (56-65)	60 (57-65)	< 0,01
Uso de fármacos inotrópicos				0,03			< 0,01
Sin uso de fármacos inotrópicos	10.329 (56,0)	8248 (56,2)	2081 (55,3)		8053 (54,9)	2064 (54,9)	
1	7039 (38,2)	5567 (37,9)	1472 (39,1)		5767 (39,3)	1478 (39,3)	
≥ 2	1070 (5,8)	862 (5,9)	208 (5,5)		857 (5,8)	220 (5,8)	
Episodio de parada cardíaca	1264 (6,9)	1106 (7,5)	158 (4,2)	0,14	779 (5,3)	200 (5,3)	< 0,01
Tiempo de isquemia, h	3,1 (2,4-3,8)	3,1 (2,4-3,8)	3,2 (2,4-3,8)	0,01	3,1 (2,4-3,8)	3,2 (2,4-3,8)	< 0,01

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (RIC) salvo que se indique lo contrario.
IPTW = ponderación inversa de probabilidad del tratamiento; VI = ventrículo izquierdo; DME = diferencia media estandarizada; UNOS = *United Network for Organ Sharing*; DAV = dispositivo de asistencia ventricular.

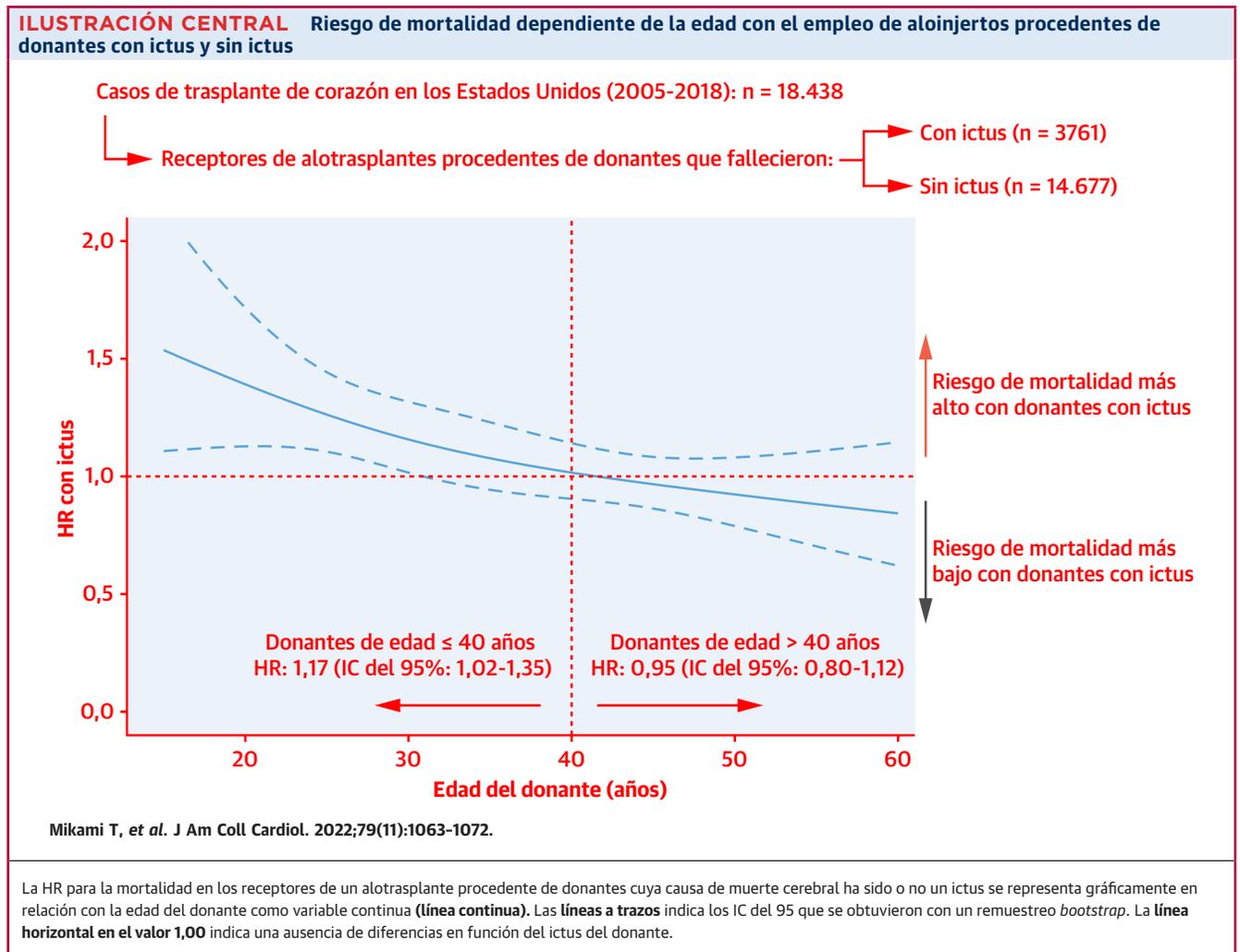
cerebral. La mediana del periodo de seguimiento fue de 4,0 años (RIC: 2,0-5,0 años). El uso de alotrasplantes procedentes de donantes en los que el ictus era la causa de la muerte cerebral se mantuvo constante ($p = 0,16$) y esta fue la menos frecuente de las causas de muerte cerebral a lo largo del periodo de estudio: un 13,8% en 2005 y un 15,2% en 2018 (figura 2 del Suplemento).

CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE Y DEL RECEPTOR.

Los donantes con un ictus como causa de la muerte cerebral tenían una mayor probabilidad de ser de mayor edad y mujeres, y de tener antecedentes de tabaquismo, hipertensión y cáncer. Era menos probable que tuvieran antecedentes de consumo de cocaína o de parada cardíaca (tabla 1). Los receptores de alotrasplantes de donantes con ictus tenían una mayor probabilidad de ser mujeres, de estar recibiendo fármacos inotrópicos en el momento del trasplante y de pasar menos tiempo en lista de espera

para trasplante y era menos probable que hubieran sido tratados con un dispositivo de asistencia ventricular antes del trasplante. La IPTW creó unas cohortes bien equilibradas en cuanto a las características iniciales del receptor y del donante (tabla 1).

MORTALIDAD. En la cohorte global tras el ajuste mediante IPTW, no hubo diferencias en el riesgo de mortalidad durante el período de seguimiento entre los pacientes que recibieron alotrasplantes de donantes con ictus y los que recibieron alotrasplantes de donantes sin ictus (HR ajustada: 1,07; IC del 95%: 0,96-1,19). La causa de muerte cerebral del donante mostró una interacción significativa con la edad del donante ($p_{\text{interacción}} = 0,008$) (tabla 1 del Suplemento). Así pues, se elaboró un gráfico correspondiente al modelo para la HR de la mortalidad del receptor dependiente de la edad del donante y se compararon visualmente los receptores de alotrasplan-



tes de donantes con ictus y los receptores de alotrasplantes de donantes sin ictus (**ilustración central**). Observamos un aumento inverso respecto a la edad en el riesgo de mortalidad del receptor asociado al uso de alotrasplantes procedentes de donantes con ictus. Este aumento del riesgo de mortalidad fue más prominente cuando el donante era de menor edad y persistía hasta la edad de 40 años.

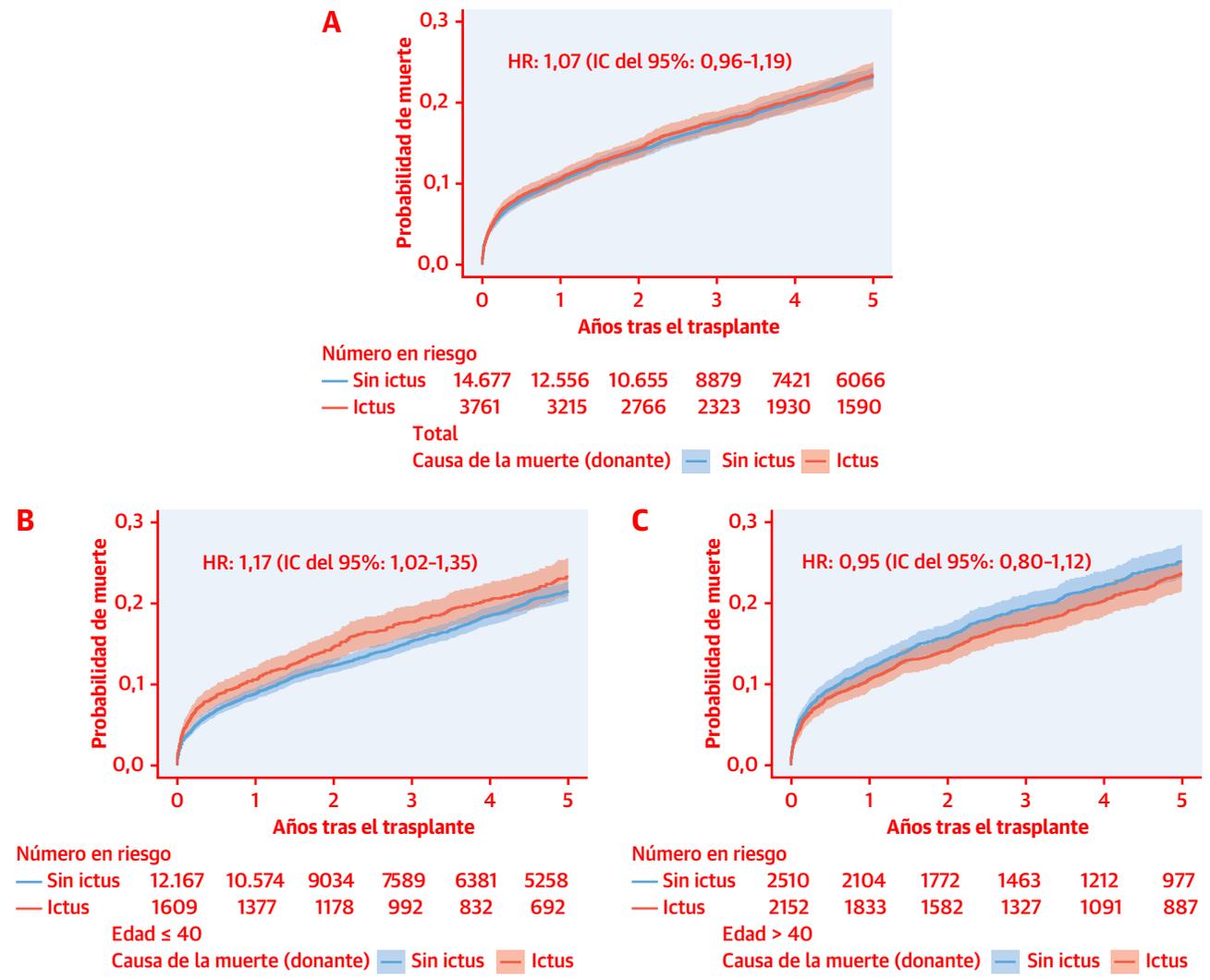
Después de dividir la cohorte del estudio tomando como valor de corte la edad del donante de 40 años y aplicar una reponderación, con unas características iniciales de receptor y de donante bien equilibradas en cada subgrupo de edad (tablas 2 y 3 del Suplemento), el valor de HR ajustada de la mortalidad del receptor fue de 1,17 (IC del 95%: 1,02-1,35) en la cohorte de edad del donante igual o inferior a 40 años y de 0,95 (IC del 95%: 0,80-1,12) en la cohorte de donantes de edad superior a 40 años (**figura 1**). Según lo indicado por el análisis con punto de referencia temporal, este aumento del riesgo de

mortalidad fue máximo en los primeros 60 días después del trasplante (**figura 3 del Suplemento**).

Las tasas ajustadas de eventos de muerte a los 2 meses, 6 meses, 1 año y 5 años del trasplante se muestran en la tabla 4 del Suplemento y en la figura 4 del Suplemento. En los receptores de alotrasplantes de donantes sin ictus, la tasa de mortalidad aumentó en función de la edad del donante. En cambio, en los receptores de alotrasplantes de donantes con ictus, esta relación lineal entre edad del donante y mortalidad no se mantenía, de tal manera que los donantes de menor edad correspondían a una mortalidad superior a la de algunos de los grupos con mayor edad del donante.

FALLO DEL ALOTRASPLANTE. Después de dividir la cohorte del estudio tomando como valor de corte la edad del donante de 40 años y aplicar una reponderación, con unas características iniciales de receptor y de donante bien equilibradas en cada subgrupo de edad (tablas 2 y 3 del Suplemento), el uso de alotrasplantes de donantes

FIGURA 1. Mortalidad después del trasplante de corazón estratificada según las causas de muerte cerebral del donante



Se representa gráficamente el riesgo de mortalidad en función del tiempo tras el trasplante en (A) la cohorte global, (B) el grupo con edad del donante ≤ 40 años y (C) el grupo con edad del donante > 40 años.

con ictus se asoció a un riesgo de fallo del alotrasplante durante el seguimiento superior en los casos de donantes de menor edad (HR ajustada: 1,30; IC del 95%: 1,04-1,63) pero no en los casos de donantes de mayor edad (HR ajustada: 1,03; IC del 95%: 0,78-1,36) (figuras 5 y 6 del Suplemento). El análisis con punto de referencia temporal puso de manifiesto que el aumento del riesgo venía dado por lo ocurrido en los primeros 60 días siguientes al trasplante (figura 7 del Suplemento). El tipo de fallo del alotrasplante durante los primeros 60 días fue predominantemente un fallo primario del trasplante. Las proporciones de tipos de fallo del alotrasplante, estratificadas según el período posterior al trasplante, se muestran en la tabla 5 del Suplemento.

El análisis de sensibilidad puso de manifiesto que este efecto del ictus del donante en la mortalidad del receptor y el fallo del trasplante, que era dependiente de la edad, tenía una interacción con la resistencia vascular pulmonar del receptor en el momento del trasplante, de tal manera que este efecto se observaba predominantemente en los receptores que tenían una resistencia vascular pulmonar superior (figuras 8 y 9 del Suplemento).

Los datos imputados para los valores no disponibles confirmaron los resultados observados en el análisis principal (tablas 6 y 7 del Suplemento).

DONANTES DE MENOR EDAD CON ICTUS COMO CAUSA DE LA MUERTE. Los parámetros hemodinámicos del donante antes de la obtención del órgano, el tiempo

entre el ingreso y la muerte cerebral y el tiempo entre el ingreso y el pinzamiento de la aorta de todos los candidatos donantes para todos los trasplantes de órganos (que no se incluyeron en el análisis principal debido a la falta de un número sustancial de datos) se extrajeron y se estratificaron según la edad y la causa de la muerte (tabla 8 del Suplemento y figura 10 del Suplemento). Los donantes de menor edad que murieron por un ictus tenían unos parámetros hemodinámicos clínicamente similares a los de los que fallecieron por causas distintas del ictus. En los donantes de menor edad, el tiempo entre el ingreso y la muerte cerebral fue significativamente mayor en los donantes con ictus que en los donantes sin ictus (3,4 días [RIC: 3,2-3,6 días] en los donantes con ictus frente a 2,8 días [RIC: 2,8-2,9 días] en los donantes sin ictus; $p < 0,001$), y esta diferencia se mantuvo tras la inclusión del tiempo entre la muerte cerebral y el pinzamiento de la aorta (tiempo entre el ingreso y el pinzamiento: 5,0 días [RIC: 4,8-5,2 días] en donantes con ictus frente a 4,3 días [RIC: 4,2-4,4 días] en donantes sin ictus; $p < 0,001$).

DISCUSIÓN

En esta investigación de ámbito nacional de todos los receptores y candidatos a donantes de trasplante de corazón de los Estados Unidos en la época moderna, observamos que la tasa de uso de alotrasplantes de donantes cuya causa de muerte cerebral había sido un ictus se mantuvo estable y fue inferior a la de los alotrasplantes de donantes con todas las demás causas de muerte cerebral. Además, como causa inmediata de la muerte cerebral, el ictus tuvo un efecto sobre la supervivencia del receptor y del alotrasplante que fue sustancialmente diferente en función de la edad del donante. En el caso de los donantes de menor edad, el ictus como causa de la muerte cerebral del donante se asoció a una mayor mortalidad del receptor y más fallos del alotrasplante, en comparación con las demás causas de muerte cerebral. Esta asociación se reducía al aumentar la edad del donante, de tal manera que el aumento del riesgo dejaba de darse en el caso de los donantes de una edad superior a aproximadamente 40 años.

Una de las experiencias especiales que se produjeron cuando se empezaron a utilizar los trasplantes de corazón fue la donación de alotrasplantes de donantes vivos¹. En los estudios clínicos se observó una mayor supervivencia de los receptores de donantes vivos en comparación con los donantes con muerte cerebral, y esta observación fue respaldada por los resultados de los experimentos de laboratorio y en animales^{2, 3, 15-18}. Esta observación inicial indicó que la muerte cerebral tenía efectos negativos en el alotrasplante y llevó a la realización de estudios en los que se intentó aislar el efecto pronóstico de la causa específica de la muerte cerebral del donante en cuanto a los resulta-

dos en el receptor. En estudios unicéntricos se ha sugerido que la hemorragia intracraneal o el ictus tienen valor predictivo para la disfunción del alotrasplante, la vasculopatía coronaria del alotrasplante y la mortalidad del receptor, pero estos resultados no se confirmaron en estudios más recientes ni tampoco en los estudios en los que se ha utilizado el registro UNOS^{4-7, 9-11, 19}. Estos resultados contradictorios pueden explicarse por diferencias en el diseño de los estudios, la época en la que se realizaron y la región geográfica, así como por el hecho de no tener en cuenta las interacciones con otros factores, como la edad del donante, y la causa de la muerte cerebral, como se observó en nuestro estudio¹². Intentamos aislar el efecto independiente que tenía la causa de la muerte cerebral en los resultados obtenidos tras el trasplante mediante un ajuste exhaustivo respecto a las características iniciales y realizando una investigación detallada de las interacciones. Observamos que el ictus como causa de la muerte cerebral se asociaba a una peor supervivencia del receptor y del alotrasplante únicamente cuando los donantes tenían una edad inferior a aproximadamente 40 años. El carácter dependiente inversamente de la edad, no intuitivo, de este riesgo puede explicarse en parte por la falta de los efectos adversos debidos al ictus como causa de muerte cerebral del donante en los resultados del trasplante de corazón observada en Europa, en donde los donantes tienden a ser de mayor edad que en los Estados Unidos^{11, 20}.

Hay varias explicaciones posibles para la modificación dependiente de la edad del efecto del ictus del donante en el riesgo de mortalidad en los receptores de alotrasplantes de corazón. En primer lugar, el ictus hemorrágico, y en particular la hemorragia subaracnoidea, es más frecuente en las poblaciones de pacientes de menor edad²¹⁻²³. Un estudio previo de la epidemiología del ictus puso de manifiesto que, si bien el ictus isquémico constituía la mayor parte de los ictus en personas de 35-44 años de edad, sucedía lo contrario en el grupo de edad de 15 a 34 años, en el que la mayoría de los ictus fueron hemorrágicos²². De igual modo, una investigación epidemiológica de las tendencias en la mortalidad por ictus en los adultos jóvenes de los Estados Unidos entre los años 1989 y 2009, que es muy pertinente para los donantes con ictus de nuestro estudio, puso de relieve que el ictus hemorrágico, y no el ictus isquémico, era la etiología predominante en los pacientes de edad < 45 años, y suponía hasta un 75% del total de eventos de ictus²⁴. En comparación con los demás tipos de ictus y otras causas de muerte cerebral, el ictus hemorrágico causa un aumento más brusco de la presión intracraneal, que podría conducir a una mayor frecuencia y gravedad de la lesión miocárdica y un deterioro transitorio o permanente de los alotrasplantes²⁵. En segundo lugar, el ictus a una edad temprana, y en especial cuando no se asocia a factores de riesgo tradicionales como la hipertensión no controlada, puede ser un indicador indirecto de una vascu-

lopatía subyacente inherente. Esta predisposición puede estar correlacionada con la vasculopatía coronaria del alotrasplante²⁶. En tercer lugar, en los pacientes de menor edad pueden realizarse evaluaciones más prolongadas que en los pacientes de mayor edad para determinar la muerte cerebral. De hecho, en nuestro análisis adicional de todos los candidatos a donantes, los donantes de menor edad que fallecieron por ictus tuvieron un intervalo de tiempo entre la llegada al hospital y el diagnóstico de muerte cerebral superior al observado en los que fallecieron por causas distintas del ictus. Esta diferencia no se daba en los donantes de mayor edad. Un período de tiempo mayor entre la presentación inicial y la muerte cerebral puede exponer al alotrasplante a agresiones fisiológicas más nocivas.

Es de destacar que nuestros análisis con puntos de referencia temporales y nuestros análisis de sensibilidad agregaron algunos matices al efecto dependiente de la edad observado para el ictus del donante en la supervivencia del receptor; este efecto parecía venir dado predominantemente por el período inmediato después del trasplante, a causa de un fallo primario del alotrasplante, y se observó de manera más significativa en los receptores con una mayor resistencia vascular pulmonar. Estos resultados podrían sugerir una mayor afectación de la función ventricular derecha. En estudios previos se ha observado que el aumento agudo de la presión intracraneal y la elevación de las catecolaminas, que se ha propuesto que se producen de manera más significativa después de un ictus hemorrágico en los donantes de menor edad, afectan al ventrículo derecho de manera más predominante que al izquierdo^{27, 28}. Es posible que este deterioro de la función ventricular derecha no sea detectado o se subestime antes de la obtención del órgano, pero podría manifestarse por una disfunción ventricular derecha clínicamente relevante y en última instancia por un fallo primario del alotrasplante, tan solo después del implante de este en el receptor. Es probable que la disfunción ventricular derecha no identificada fuera menos tolerada por los receptores con una resistencia vascular pulmonar más elevada, como se observó en nuestro estudio.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La IPTW se calculó basándose únicamente en las variables medidas, y es posible que haya factores de confusión residuales. El registro UNOS no diferencia el ictus en los subtipos hemorrágico e isquémico, y ello impide poner a prueba la hipótesis de que la mayor frecuencia de ictus hemorrágicos en los donantes con ictus de menor edad en comparación con los de mayor edad explique la asociación dependiente de la edad con los resultados desfavorables en estos donantes por lo que respecta al receptor y al trasplante. Además, en los parámetros hemodinámicos hubo un número sustancial de valores no disponibles, por lo que no se investigaron como factores

pronósticos. Se sabe que la carga del corazón donante se modifica tras la muerte cerebral y la diferencia en las características de carga cardíaca solo se caracterizó de manera indirecta con los datos disponibles²⁹. En la versión actual de los datos del UNOS no se documenta la función ventricular derecha del donante, y no se ha confirmado aún si la insuficiencia ventricular derecha no detectada es uno de los mecanismos que explican el efecto dependiente de la edad que mostró el ictus del donante en el fallo del trasplante en nuestro estudio. Nuestra conclusión debe interpretarse con precaución en el contexto de cada receptor. El efecto nocivo del ictus como causa de la muerte cerebral podría contrarrestar en parte el efecto beneficioso de una menor edad del donante, pero esto no sugiere necesariamente que este grupo concreto de donantes deba ser evitado ya que los alotrasplantes procedentes de este grupo continúan teniendo una mejor calidad y produciendo una mayor supervivencia que los de la mayor parte de grupo de donantes de mayor edad. Nosotros sugerimos, en cambio, que los donantes jóvenes con un ictus como causa de la muerte cerebral constituyen un grupo que podría estudiarse para identificar factores modificables que expliquen la asociación con un peor resultado del receptor, con objeto de mejorar los resultados globales del trasplante de corazón.

CONCLUSIONES

En la época moderna del trasplante de corazón, la causa de la muerte cerebral del donante tuvo consecuencias pronósticas para la supervivencia del receptor y del alotrasplante. Concretamente, el ictus, en comparación con los demás tipos de muerte cerebral, mostró una asociación inversa con la edad por lo que respecta al riesgo de mortalidad del receptor y de fallo del trasplante, de tal manera que, hasta una edad del donante de aproximadamente 40 años, el ictus como causa de muerte se asoció a un aumento del riesgo de mortalidad del receptor y de fallo del alotrasplante. Estos resultados sugieren que existe una oportunidad de identificar factores modificables que expliquen esta asociación para poder introducir cambios en el manejo de los candidatos donantes de esta cohorte de menor edad que puedan conducir a una mejora de los resultados del trasplante. Estos resultados son también en cierta medida tranquilizadores en cuanto a que, en donantes de mayor edad, el ictus como causa de la muerte cerebral tiene un efecto menor o bajo en los resultados y, por lo tanto, no debe considerarse un factor independiente que impida el uso de los alotrasplantes.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr Shinobu Itagaki, Department of Cardiovascular Surgery, Mount Sinai Medical Center, 1190 Fifth Avenue, New York, New York 10029, Estados Unidos. Correo electrónico: shinobu.itagaki@mountsinai.org.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS: La causa de la muerte cerebral en los donantes de trasplantes de corazón

tiene consecuencias pronósticas por lo que respecta a la supervivencia del receptor y del alotrasplante. A diferencia de lo que ocurre con otros tipos de muerte cerebral, el ictus muestra una asociación con el fallo del trasplante y con la mortalidad del receptor que tiene una dependencia inversa de la edad.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarias nuevas investigaciones para mejorar los resultados del trasplante cardiaco cuando la muerte cerebral del donante se debe a un ictus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yacoub MH, Khaghani A, Aravot D, Fitzgerald M, Banner N, Radley-Smith R. Cardiac transplantation from live donors. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:102.
2. Anyanwu AC, Banner NR, Radley-Smith R, Khaghani A, Yacoub MH. Long-term results of cardiac transplantation from live donors: the domino heart transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:971-975.
3. Anyanwu AC, Banner NR, Mitchell AG, Khaghani A, Yacoub MH. Low incidence and severity of transplant-associated coronary artery disease in heart transplants from live donors. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:281-286.
4. Tsai FC, Marelli D, Bresson J, et al. Use of hearts transplanted from donors with atraumatic intracranial bleeds. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:623-628.
5. Mehra MR, Uber PA, Ventura HO, Scott RL, Park MH. The impact of mode of donor brain death on cardiac allograft vasculopathy: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:806-810.
6. Yamani MH, Lauer MS, Starling RC, et al. Impact of donor spontaneous intracranial hemorrhage on outcome after heart transplantation. *Am J Transplant*. 2004;4:257-261.
7. Singhal AK, Sheng X, Drakos SG, Stehlik J. Impact of donor cause of death on transplant outcomes: UNOS registry analysis. *Transplant Proc*. 2009;41:3539-3544.
8. Khush KK, Menza R, Nguyen J, Zaroff JG, Goldstein BA. Donor predictors of allograft use and recipient outcomes after heart transplantation. *Circ Heart Fail*. 2013;6:300-309.
9. Sorabella RA, Guglielmetti L, Kantor A, et al. Cardiac donor risk factors predictive of short-term heart transplant recipient mortality: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Transplant Proc*. 2015;47:2944-2951.
10. Joyce DL, Li Z, Edwards LB, Kobashigawa JA, Daly RC. Predicting 1-year cardiac transplantation survival using a donor-recipient risk-assessment tool. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155:1580-1590.
11. Jasseron C, Legeai C, Jacquelinet C, et al. Optimization of heart allocation: the transplant risk score. *Am J Transplant*. 2019;19:1507-1517.
12. Kobashigawa J, Khush K, Colvin M, et al. Report from the American Society of Transplantation Conference on Donor Heart Selection in Adult Cardiac Transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2017;17:2559-2566.
13. Thomas LE, Li F, Pencina MJ. Overlap weighting: a propensity score method that mimics attributes of a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;1-2.
14. Rubin DB, Schenker N. Multiple imputation in health-care databases: an overview and some applications. *Stat Med*. 1991;10:585-598.
15. Wilhelm MJ, Pratschke J, Beato F, et al. Activation of the heart by donor brain death accelerates acute rejection after transplantation. *Circulation*. 2000;102:2426-2433.
16. Plen Z, Eschert H, Erren M, et al. The interleukin-6/interleukin-6-receptor system is activated in donor hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1508-1512.
17. Segel LD, VonHaag DW, Zhang J, Follette DM. Selective overexpression of inflammatory molecules in hearts from brain-dead rats. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:804-811.
18. Szabo G, Buhmann V, Bahrle S, Vahl CF, Hagl S. Brain death impairs coronary endothelial function. *Transplantation*. 2002;73:1846-1848.
19. Yamani MH, Erinc K, Starling RC, et al. Donor intracranial bleeding is associated with advanced transplant coronary vasculopathy: evidence from intravascular ultrasound. *Transplant Proc*. 2004;36:2564-2566.
20. Khush KK, Potena L, Cherikh WS, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report—2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:1003-1015.
21. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990 - 2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2020;1:e259- e281.
22. Marini C, Totaro R, De Santis F, Ciancarelli I, Baldassarre M, Carolei A. Stroke in young adults in the community-based L'Aquila registry: incidence and prognosis. *Stroke*. 2001;32:52-56.
23. Jacobs BS, Boden-Albala B, Lin IF, Sacco RL. Stroke in the young in the Northern Manhattan stroke study. *Stroke*. 2002;33:2789-2793.
24. Poisson SN, Glidden D, Claiborne Johnston S, Fullerton HJ. Deaths from stroke in US young adults, 1989-2009. *Neurology*. 2014;83:2110-2115.
25. Shivalkar B, Van Loon J, Wieland W, et al. Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation*. 1993;87:230-239.
26. Cho BH, Kim JH, Suh SH, et al. Characteristics of intracranial aneurysms according to levels of coronary artery calcium. *Stroke*. 2019;50:1403-1408.
27. Van Trigt P, Bittner HB, Kendall SW, Milano CA. Mechanisms of transplant right ventricular dysfunction. *Ann Surg*. 1995;221:666- 675.
28. Szabo G, Sebening C, Hagl C, Tochtermann U, Vahl CF, Hagl S. Right ventricular function after brain death: response to an increased afterload. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;13:449-458.
29. Szabó G. Physiologic changes after brain death. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:223-226.

PALABRAS CLAVE muerte cerebral, selección de donantes, trasplante de corazón, ictus

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas y figuras complementarias en la versión *online* de este artículo.