

COMENTARIO EDITORIAL

Influencia del ictus como causa de muerte de los donantes cardiacos en los resultados del trasplante: una relación todavía sin aclarar



Javier Segovia-Cubero

Francisco José Hernández-Pérez, MD, PhD ^{a,b}; Manuel Gómez-Bueno, MD ^{a,b}; Javier Segovia-Cubero, MD, PhD ^{a,b} *

El trasplante cardiaco (TxC) continúa siendo la terapia de elección para pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) terminal. Entre los factores que influyen en los resultados del TxC se encuentran los relacionados con el receptor, con el donante y con la propia intervención. Clásicamente, algunas características del donante como la edad, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial o la presencia de disfunción del injerto se asociaron a peores resultados del TxC¹. También la causa de la muerte cerebral del donante, principal fuente de donantes cardiacos (a pesar del incipiente desarrollo de programas de donación cardiaca tras muerte circulatoria²), se ha relacionado con los resultados del TxC. Así, el accidente cerebrovascular (ACV) como causa de muerte del donante se ha asociado en registros internacionales a mayor mortalidad e incidencia de fracaso primario de injerto¹. Sin embargo, este hallazgo no ha sido confirmado en otras publicaciones, y la discrepancia puede deberse a limitaciones metodológicas de los estudios, como el tamaño muestral reducido, el carácter unicéntrico, diferencias en la definición de los eventos o características heterogéneas de las poblaciones analizadas³⁻⁶.

Con el fin de clarificar esta cuestión, Mikami y cols. realizaron un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico publicado recientemente en *Journal of the American College of Cardiology*⁷, en que analizan la influencia de la causa de muerte cerebral del donante en los resultados del TxC. Para ello emplearon los datos del registro *United Network for Organ Sharing* (UNOS) de Estados Unidos (EE.UU.), y seleccionaron pacientes con un primer TxC realizado entre enero 2005 y abril 2018. El registro UNOS divide las causas de muerte cerebral en 4 categorías: ACV, traumatismo craneoencefálico (TCE),

anoxia y tumor cerebral. Este estudio se basó en la comparación de dos poblaciones dicotómicas: TxC con donantes con muerte por ACV frente al resto de causas. El objetivo principal del estudio fue la mortalidad total durante el seguimiento del TxC, y el objetivo secundario fue el fallo del injerto, que incluye tanto el fracaso primario del injerto (FPI, ocurrido en el postrasplante inmediato), como los rechazos agudo y crónico del mismo. También se analizó la tendencia en el empleo de órganos en función de la causa de la muerte del donante a lo largo del periodo estudiado⁷. Para realizar el análisis estadístico y tratar de minimizar las diferencias entre los grupos comparados, los autores emplearon un sofisticado método de ajuste basado en una técnica de *propensity score* llamado *inverse probability of treatment weighting (IPTW)*, que ajusta por cada una de las 35 covariables incluidas en el modelo con el fin de comparar grupos bien balanceados. Su objetivo es intentar reproducir lo más fidedignamente posible las características de un ensayo aleatorizado⁸.

En total, el trabajo incluyó 18.438 pacientes trasplantados, un 65% de los 28.201 receptores de TxC realizados en el periodo de estudio⁷. El hecho de que más de un tercio de los sujetos susceptibles de estudio no pudiera incluirse “por falta de información clínica relevante” deja algunas dudas sobre la representatividad de la muestra estudiada, y refleja el problema de realizar estudios retrospectivos enfocados a temas específicos partiendo de bases de datos generales no diseñadas para ese fin. Desconocemos si la población no incluida tenía características semejantes a la estudiada o si existe algún “sesgo de selección”.

En cualquier caso, se analizaron 18.438 pacientes con una mediana de seguimiento de 4 años, y de ellos 3.761 recibieron el órgano de un donante fallecido por ACV, lo que supone un 20,4%⁷. Esta es una notable diferencia

^aUnidad de Insuficiencia Cardiaca Avanzada y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España; ^bCIBER de Enfermedades Cardiovasculares, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

entre los programas de TxC de EE.UU. y Europa, ya que en Europa los donantes fallecidos por ACV suponen alrededor del 60% del total; por otro lado, y de forma muy relacionada, la edad media de los donantes es muy significativamente superior en el continente europeo (31 años en EE.UU. frente a 45 años en Europa)^{1,9}. La tasa de empleo de órganos de donantes fallecidos por ACV se mantuvo estable en el registro UNOS a lo largo del periodo de tiempo estudiado, siempre en menor proporción que las otras causas de muerte cerebral.

Tras el ajuste realizado mediante el método *IPTW*, las cohortes de pacientes estudiadas, que basalmente presentaban importantes diferencias entre sí, quedaron bien balanceadas⁷. En el objetivo primario del estudio, la mortalidad total, no hubo diferencias entre trasplantados con órganos procedentes de donantes fallecidos por ACV o por otras causas. Sin embargo, los autores indagaron la posible interacción entre la causa de muerte cerebral y la edad del donante. En concreto, comprobaron que la mortalidad con donantes fallecidos por ACV estaba aumentada en el subgrupo de trasplantados con donante menor de 40 años (HR: 1,17; IC 95%: 1,02-1,35). De hecho, cuanto más joven era el donante, más impacto tenía el ACV como causa de muerte sobre la mortalidad de los receptores. Por el contrario, en donantes mayores de 40 años, el efecto negativo de la muerte por ACV se perdía (HR: 0,95; IC 95%: 0,8-1,12). Como era esperable, y de acuerdo con otros registros, en el grupo de donantes fallecidos por causa distinta del ACV, la mortalidad se asociaba de forma creciente con la edad del donante⁷.

En este punto es necesario señalar que las gráficas de supervivencia en los distintos subgrupos comparados son muy favorables de acuerdo con los estándares actuales, con cifras de mortalidad al año del TxC en torno al 10%, y que las diferencias absolutas entre los grupos comparados, independientemente de su significación estadística, eran de escasa magnitud.

La misma interacción ACV-edad del donante observada en la mortalidad postTxC se repitió también para el objetivo secundario, el fallo del injerto: cuando el donante tenía menos de 40 años, el haber fallecido por ACV aumentaba el riesgo (HR 1,30; IC 95%: 1,04-1,63). Es interesante señalar que, en un análisis de sensibilidad dirigido por este hallazgo, el fallo del injerto se producía fundamentalmente en los primeros 60 días tras el TxC, y de forma significativa en los pacientes con resistencias vasculares pulmonares (RVP) elevadas.

Los autores aportan en su discusión diferentes hipótesis para explicar sus resultados⁷. Una posible explicación es que la mayoría de ACV en personas menores de 40 años son hemorrágicos (al menos eso se piensa, puesto que este dato no estaba recogido en el registro). El ACV hemorrágico produce un aumento más brusco de la presión intracraneal que podría conducir a un mayor daño miocárdico y

disfunción transitoria del injerto¹⁰. El daño parece ser mediado por liberación de catecolaminas endógenas, y el consecuente estado de vasoconstricción, inotropismo aumentado y toxicidad miocárdica podría afectar más marcadamente al ventrículo derecho, cuya disfunción se haría más evidente cuando el corazón se implanta en receptores con RVP elevadas¹¹. Es plausible pensar que, con las técnicas empleadas actualmente, podríamos estar infraestimando cierto grado de disfunción del injerto en la valoración previa a la donación, sobre todo en lo que afecta al ventrículo derecho. Una de las virtudes de este análisis es señalar un campo de mejora relevante en la valoración y preservación de los órganos que se van a implantar para tratar de disminuir el daño que pueda generar en los órganos una u otra causa de muerte en el donante. Es atractivo pensar el papel que podrían tener en la valoración de estos órganos diferentes sistemas de preservación como el OCS Heart® (Transmedics, EE.UU), que permite monitorizar parámetros funcionales y metabólicos del corazón donante mientras es mantenido latiendo en un sistema de perfusión normotérmica¹².

Por último, otras posibles hipótesis para el peor pronóstico del TxC con donantes jóvenes fallecidos por ACV apuntadas por Mikami y cols⁷ serían que el ACV en un paciente joven pudiera traducir una posible vasculopatía coronaria subyacente en el donante o que la determinación de la muerte cerebral se prolongue más en los pacientes jóvenes, hecho confirmado por los autores en la publicación, y que ello conduzca a un mayor daño del injerto.

En su conjunto, la lectura del trabajo de Mikami y cols. muestra luces y sombras⁷. Los autores deben ser felicitados por el interés del tema elegido, el uso de una serie amplia y multicéntrica de pacientes, el esfuerzo empleado en utilizar un método estadístico que trata de evitar variables de confusión y lo acertado de la discusión aportada. Al mismo tiempo, las limitaciones metodológicas son innegables, ya que la calidad de un estudio nunca puede ser mayor que la de los datos en que se basa. Una pérdida del 34% de los pacientes posibles por falta de datos relevantes parece excesiva, y puede implicar sesgos no controlados. Por otro lado, el registro UNOS no diferencia entre ACV isquémicos y hemorrágicos, lo cual impide buscar una explicación para la interacción entre edad y causa de muerte del donante cardiaco. La aplicabilidad de las conclusiones del artículo es especialmente cuestionable en áreas como Europa, en que la edad de los donantes y el porcentaje de los mismos fallecidos por ACV es drásticamente diferente de la población analizada en este estudio.

Creemos que aún está por pronunciarse la última palabra en cuanto a la influencia del ACV del donante en los resultados del TxC. Para ello sería necesario comparar de forma prospectiva poblaciones de características similares de trasplantados con información más detallada

sobre la causa y circunstancias de la muerte del donante, valoración mejor de los injertos, modo de influir en su preservación, etc. Para nosotros, las conclusiones que el lector puede extraer tras la lectura del trabajo de Mikami y cols.⁷ serían dos:

1. El ictus como causa de muerte del donante podría tener un (pequeño) efecto desfavorable en los resultados del TxC, especialmente en el caso de los donantes más jóvenes. No obstante, las limitaciones inherentes a los métodos utilizados en el trabajo impiden que esta conclusión sea firme, y sólo estudios con diseño apropiado conseguirán dar una respuesta definitiva en este campo, y

2. Dados los excelentes resultados obtenidos con los distintos tipos de donantes analizados, el hecho de que un donante joven haya fallecido por ictus no debe disuadir a los equipos de TxC de emplear ese órgano, puesto que el beneficio que el receptor en lista de TxC obtendrá con el procedimiento sigue siendo sustancial si se compara con las alternativas.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Javier Segovia Cubero. Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante, Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España. c/Joaquín Rodrigo, 2. Majadahonda. Madrid-28222, España. Correo electrónico: jsecu@jsecu.es

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Quader M, Toldo S, Chen Q, et al. Heart transplantation from donation after circulatory death donors: Present and future. *J Card Surg.* 2020;35:875-885.
3. 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.
4. 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.
5. Khush KK, Menza R, Nguyen J, Zaroff JG, Goldstein BA. Donor predictors of allograft use and recipient outcomes after heart transplantation. *Circ Hear Fail.* 2013;6:300-309.
6. 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.
7. Mikami T, Itagaki S, Fujisaki T, et al. Association of donor brain death due to stroke with prognosis after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1063-1072.
8. Thomas LE, Li F, Pencina MJ. Overlap weighting: a propensity score method that mimics attributes of a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;1-2.
9. González-Vílchez F, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, et al. Spanish Heart Transplant Registry. 32nd Official Report of the Heart Failure Association of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2021;74:962-970.
10. 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.
11. Van Trigt P, Bittner HB, Kendall SW, Milano CA. Mechanisms of transplant right ventricular dysfunction. *Ann Surg.* 1995;221:666- 675.
12. García Sáez D, Zych B, Sabashnikov A, et al. Evaluation of the organ care system in heart transplantation with an adverse donor/recipient profile. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98:2099-105.