

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Viabilidad y posibles repercusiones del trasplante de corazón de donantes tras muerte circulatoria en adultos



Shivank Madan, MD, MHA,^a Omar Saeed, MD,^a Stephen J. Forest, MD,^b Daniel J. Goldstein, MD,^b Ulrich P. Jorde, MD,^a Snehal R. Patel, MD^a

RESUMEN

ANTECEDENTES Continúa existiendo una escasez de donaciones tras muerte cerebral (DMCe) para los trasplantes de corazón (TC). Las mejoras recientes en la obtención de órganos procedentes de donaciones tras muerte circulatoria (DMCi) y los resultados prometedores de los TC-DMCi en Europa y Australia han generado un renovado interés por los TC-DMCi.

OBJETIVOS En el presente estudio se evaluaron las características de los donantes y los receptores, los resultados iniciales y las posibles repercusiones de los TC-DMCi en adultos en los Estados Unidos.

MÉTODOS Se utilizó el registro *United Network for Organ Sharing* para identificar y comparar a donantes DMCI adultos en función de su uso para un TC entre enero de 2020 y febrero de 2021. Los TC-DMCi de adultos en los que se dispuso de los resultados tras el TC se compararon con los TC-DMCe de adultos durante el periodo de estudio utilizando un análisis de regresión de Cox y un emparejamiento por puntuación de propensión.

RESULTADOS De los 3611 donantes DMCI adultos remitidos durante el período del estudio, 136 se utilizaron para un TC. Los donantes DMCI utilizados para un TC fueron de menor edad (mediana de edad, 29 años), y en su mayoría varones (90%) y del grupo sanguíneo O (79%). Al comparar los TC-DMCi (n = 127) con los TC-DMCe (n = 2961) que cumplían los criterios del estudio y para los que se disponía de datos relativos a los resultados tras el TC, no hubo diferencias significativas en la mortalidad a 30 días o a 6 meses, los fallos primarios del injerto a los 30 días, ni otros resultados como los ictus intrahospitalarios, el implante de marcapasos, la hemodiálisis y la duración de la hospitalización tras el TC. Los resultados fueron similares en las cohortes de TC-DMCi y de TC-DMCe en el análisis con emparejamiento por puntuación de propensión. El número de posibles donantes DMCI adultos remitidos ha aumentado sustancialmente (de n = 871 en 2010 a n = 3045 en 2020), y los autores calcularon que la adopción generalizada del TC-DMCi podría conducir a aproximadamente 300 TC de adultos más cada año en los Estados Unidos.

CONCLUSIONES Este análisis preliminar de TC-DMCi en adultos de los Estados Unidos puso de manifiesto unos resultados iniciales favorables y sugirió un posible aumento sustancial del volumen de TC en adultos con el empleo de donantes DMCI. (J Am Coll Cardiol 2022;79:148-162) © 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 Division of Cardiology, Montefiore Medical Center and Albert Einstein College of Medicine, Bronx, Nueva York, Estados Unidos; y el ^b Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Montefiore Medical Center and Albert Einstein College of Medicine, Bronx, Nueva York, Estados Unidos.

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 28 de septiembre de 2021; aceptado el 18 de octubre de 2021.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

BCIA	= balón de contrapulsación intraaórtico
DAVI	= dispositivo de asistencia ventricular izquierda
DH	= duración de la hospitalización
DMCe	= donación tras muerte cerebral
DMCi	= donación tras muerte circulatoria
ECMO	= oxigenador extracorpóreo de membrana
ETT	= ecocardiografía transtorácica
FPI	= fallo primario del injerto
KM	= Kaplan-Meier
OCS	= <i>Organ Care Systems</i>
PP	= puntuación de propensión
PRN	= perfusión regional normotérmica
RAV	= retirada del apoyo vital
TC	= trasplante de corazón
UNOS	= <i>United Network for Organ Sharing</i>

En la actualidad, en los Estados Unidos el trasplante de corazón (TC) se basa principalmente en donantes en los que se produce una donación tras la muerte cerebral (DMCe) (1,2). El establecimiento y la aceptación ética de los criterios de muerte cerebral fue crucial para el éxito en el campo del TC, ya que permitió reducir al mínimo la hipoxia del órgano (el corazón es perfundido de manera continua en el donante DMCe hasta el momento de aplicar el clampaje en el proceso de obtención del órgano) y permitió una evaluación funcional de un posible corazón donante antes de su obtención (1-4). En cambio, los donantes en los que se realiza la donación tras muerte circulatoria (DMCi) pueden tener una lesión cerebral grave, pero no cumplen los criterios de muerte cerebral. Pasan a ser donantes reales cuando cumplen los criterios de muerte debida a una parada cardiorespiratoria irreversible tras la retirada del apoyo vital (RAV) (2,3). A diferencia de los donantes DMCe, la obtención del órgano de

donantes DMCi se produce después de una parada circulatoria, lo cual expone al corazón donante a una «lesión isquémica caliente-funcional» obligada, que se considera que se inicia al comienzo de la isquemia miocárdica debido a la oxigenación o perfusión insuficientes de un corazón donante tras la RAV y finaliza cuando el corazón donante es irrigado durante la obtención directa o es reperfundido con el empleo de una perfusión regional normotérmica (PRN) (2,3,5).

La imposibilidad de evaluar el corazón donante DMCi en asistolia después de una parada circulatoria y la dificultad de cuantificar el efecto de la lesión de isquemia caliente en un corazón donante DMCi se consideraron los obstáculos principales para el TC-DMCi (2,3,5). Sin embargo, la escasez persistente de donantes de órganos DMCe para el TC, junto con la morbilidad y mortalidad sustanciales en los pacientes que están en la lista de espera para un TC y las mejoras de los protocolos de PRN y de las tecnologías de sistemas de perfusión *ex vivo* para órganos donantes (como la de *Organ Care Systems* [OCS], TransMedics Inc) han vuelto a generar un renovado interés por el TC-DMCi (1,3,5,6). Las recientes presentaciones pioneras de 23 TC-DMCi de Australia y de 79 TC-DMCi del Reino Unido con protocolos de obtención de los órganos diferentes han mostrado unos resultados iniciales prometedores y han abierto el camino a una consideración más amplia de los TC-DMCi en adultos (5,6). Así pues, hemos evaluado la situación actual, las características de los donantes, los resultados iniciales tras el TC y las posibles repercusiones de los TC-DMCi en los Estados Unidos

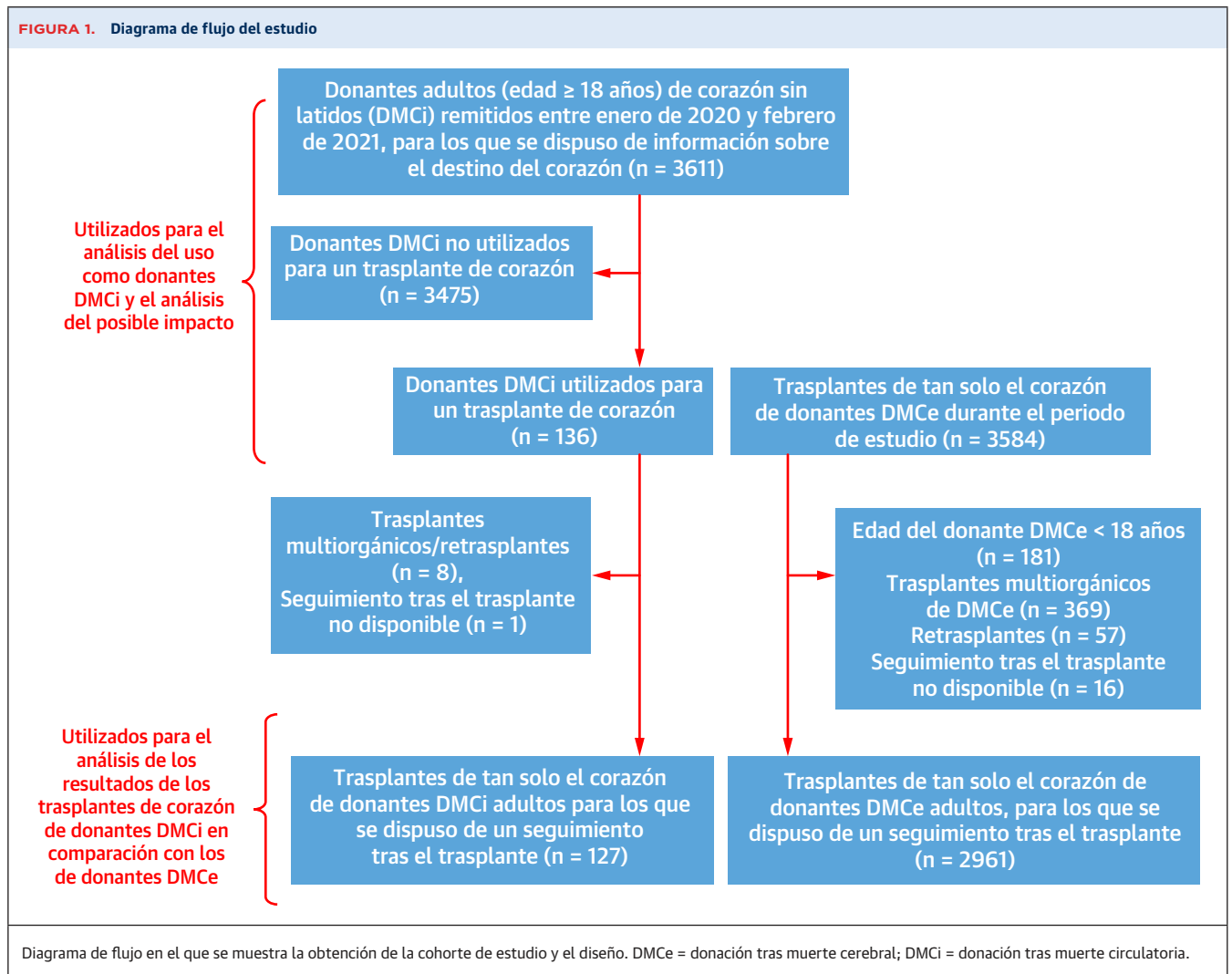
MÉTODOS

Se obtuvo la información a nivel de paciente, con datos anonimizados, a partir de la *Organ Procurement and Transplant Network* de ámbito nacional gestionada por *United Network for Organ Sharing* (UNOS). El estudio fue considerado exento de autorización por el comité de ética de investigación del *Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center*, Bronx, Nueva York.

POBLACIÓN DE ESTUDIO Y DISEÑO. Se identificaron todos los donantes adultos (≥ 18 años) fallecidos tras una muerte circulatoria (DMCi) que fueron remitidos entre enero de 2020 y febrero de 2021 y para los que se dispuso de información sobre los códigos de destino del corazón; y se emplearon los datos para evaluar la utilización de donantes DMCi para TC. Los donantes DMCi se identificaron con el empleo de un código de «donantes de corazón sin latido» tal como se ha hecho también en estudios previos (7,8).

A continuación, se realizó una búsqueda aparte en la base de datos de UNOS para identificar los TC de adultos realizados con el empleo de donantes DMCe tradicionales de adultos durante el período del estudio, y se compararon con los TC-DMCi de adultos en los que se disponía de datos de resultados tras el TC (con un seguimiento hasta julio de 2021). Se excluyeron los trasplantes multiorgánicos, los retrasplantes, los donantes o receptores pediátricos (< 18 años) y los trasplantes en los que faltaba información sobre la supervivencia tras el trasplante (figura 1). Por último, llevamos a cabo también un análisis del posible impacto de una utilización generalizada de TC-DMCi de adultos en los Estados Unidos. Tras la verificación del cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión del estudio, se dispuso de datos de todos los casos, excepto de lo indicado en las tablas del estudio.

DEFINICIONES Y PARÁMETROS DE VALORACIÓN. La disparidad de sexo se definió como el trasplante de un corazón de donante femenino a un receptor masculino (9). La disparidad de tamaño, basada en la masa cardíaca predicha (MCP) se definió como un cociente de MCP entre donante y receptor de $< 0,86$ (10). La variable de valoración principal del estudio fue la mortalidad por cualquier causa en un seguimiento de hasta 30 días y de hasta 6 meses. Las variables de valoración secundarias relativas a los resultados tras el TC evaluadas fueron las de fallo primario del injerto (FPI) en un seguimiento de hasta 30 días; las tasas de ictus intrahospitalarios, hemodiálisis e implante de marcapasos antes del alta; y la duración de la hospitalización (DH) tras el TC. Al igual que en estudios previos, el FPI se definió con criterios de valoración «duros», es decir, el fallo del injerto que comportaba la muerte o un retrasplante, no relacionado con una infección, rechazo o problemas técnicos quirúrgicos



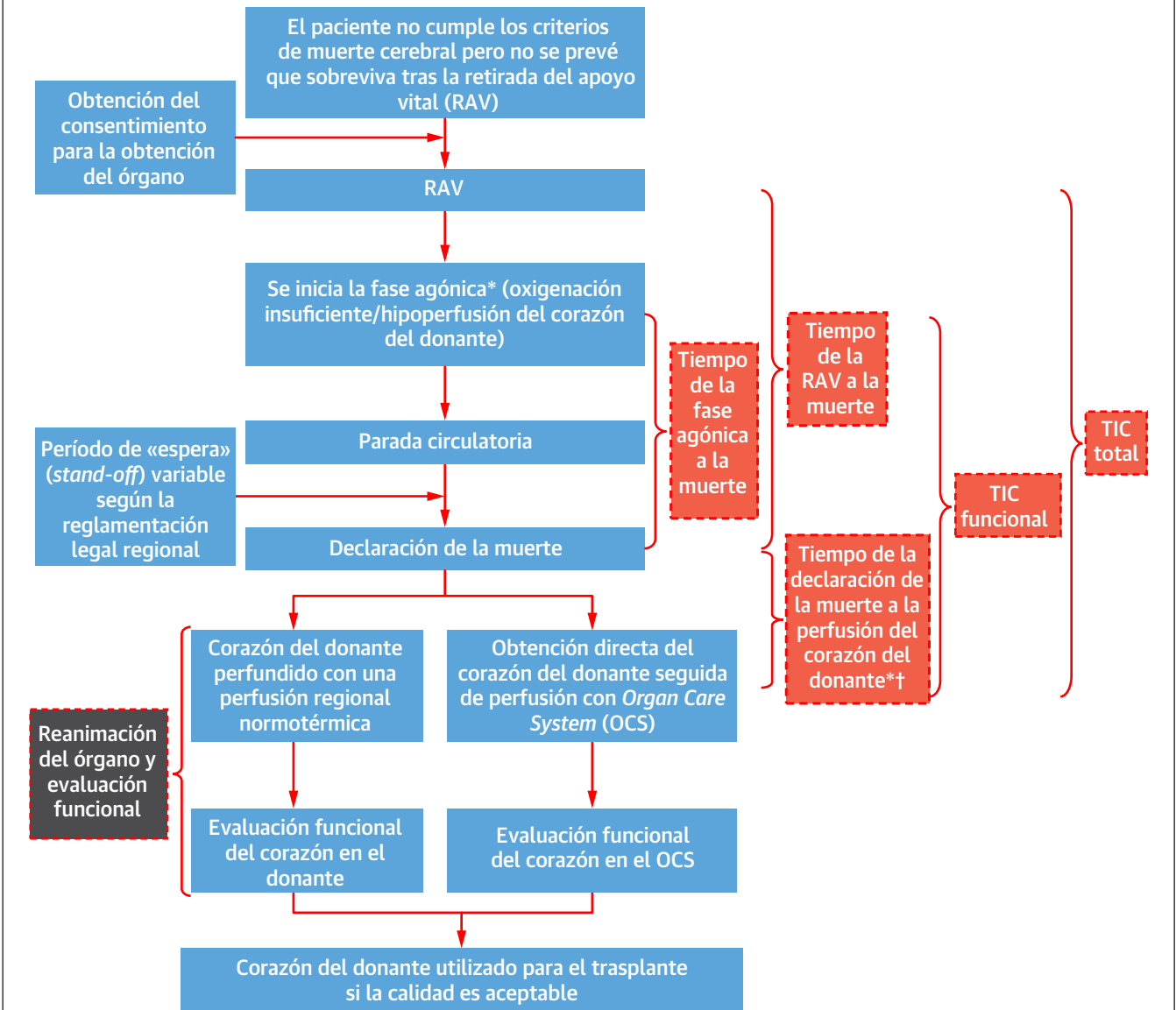
(9,11). En los donantes DMCI para los que se dispuso de una información completa en los puntos temporales cruciales del proceso de DMCI (RAV, fase agónica y declaración de la muerte), evaluamos también diversos intervalos de tiempo como el tiempo entre la RAV y la fase agónica, el tiempo entre la fase agónica y la muerte y el tiempo entre la RAV y la muerte (figura 2). La «fase agónica», tal como se registra en UNOS, se definió por una presión arterial sistólica < 80 mm Hg de forma sostenida o una saturación de oxígeno < 80% de forma sostenida después de la RAV (figura 2) (12).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las características iniciales se expresaron mediante porcentajes para las variables cualitativas y mediante la mediana (rango intercuartílico) para las variables continuas. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparar las variables cualitativas y la prueba de Kruskal-Wallis para las variables continuas. La mortalidad de los receptores en un seguimiento de hasta

30 días y en un seguimiento de hasta 6 meses después del TC se comparó con el empleo de modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox (HR-Cox) sin ajustar y ajustado y con un análisis de Kaplan-Meier (KM). Los modelos de Cox cumplieron el supuesto de riesgos proporcionales, según lo indicado por la evaluación de los residuos de Schoenfeld, y todos los receptores fueron censurados para el análisis a los 6 meses de seguimiento después del TC.

Dadas las diferencias existentes en el tamaño muestral y en las características iniciales entre la cohorte de TC-DMCI y la cohorte de TC-DMCE, y dada la posibilidad de que hubiera factores de confusión, utilizamos también el método de emparejamiento por puntuación de propensión (PP) para crear unas cohortes de TC-DMCI y de TC-DMCE más equilibradas en cuanto a sus características iniciales. Dado que tan solo hubo 1 receptor registrado en UNOS (que cumpliera los criterios del estudio) al

FIGURA 2. Cuadro general del proceso de DMCi para el TC de adultos



En la figura se definen diversos intervalos de tiempo en el proceso de DMCi: de la RAV a la fase agónica, a la parada circulatoria posterior y a la declaración de la muerte. Después de la muerte, el corazón de un posible donante DMCi puede ser reanimado y evaluado funcionalmente con el empleo de diferentes protocolos. *Se considera que la fase agónica empieza al inicio de la perfusión u oxigenación insuficientes para un posible órgano de donante tras la RAV. En el registro UNOS, esto se define como una presión arterial sistólica sostenida de < 80 mm Hg o una saturación de oxígeno sostenida de < 80% después de la RAV. †El tiempo entre la declaración de la muerte y la perfusión del corazón del donante depende del tipo de protocolo de obtención del órgano utilizado y del conocimiento experto del equipo que realiza la extracción. DMCi = donación tras muerte circulatoria; TC = trasplante de corazón; OCS = Organ Care System; UNOS = United Network for Organ Sharing; TIC = tiempo de isquemia caliente; RAV = retirada del apoyo vital.

que se practicó un TC-DMCi partiendo de un nivel 1 de UNOS (apoyo de oxigenador extracorpóreo de membrana [ECMO]) durante el período del estudio, y puesto que hay varios estudios previos que plantean una inquietud respecto a la posibilidad de un peor resultado en los pacientes a los que se practica un TC directamente tras un apoyo de ECMO o tras un nivel 1 de UNOS (13,14), crea-

mos una cohorte con emparejamiento mediante PP tras la exclusión de todos los receptores que se encontraban en un nivel 1 de UNOS (TC-DMCi y TC-DMCe) con objeto de reducir todo posible sesgo. Las PP se calcularon con el empleo de un modelo de regresión logística multivariable basado en los factores del receptor, como los de edad en el momento del trasplante, sexo, raza (negra frente a

otras), disparidad de sexo, disparidad de tamaño, etiología isquémica de la insuficiencia cardíaca, nivel 2 de UNOS en el momento del trasplante, valor de creatinina del receptor en el momento del trasplante, obesidad de receptor (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m²), apoyo vital con fármacos inotrópicos, uso de balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) o uso de dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) duradero en el receptor; y los factores del donante, como los de edad, sexo, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y causa de muerte del donante. Los pacientes en los que faltaba la información relativa a esas variables fueron excluidos del emparejamiento por PP.

El emparejamiento se realizó con el empleo de una relación 1:2 (algoritmo *greedy* ["avaricioso"]) sin reposición y utilizando una amplitud de calibración de 0,2 de la desviación estándar del *logit* de las puntuaciones de propensión. Tras el emparejamiento por PP, todas las diferencias estandarizadas fueron de $< 0,10$ (es decir, $< 10\%$). Una diferencia estandarizada de $< 0,10$ (es decir, $< 10\%$) indica un equilibrio suficiente entre las cohortes emparejadas por PP (15,16). El análisis posterior al emparejamiento se realizó con la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y con la prueba de t de Student para las variables continuas (expresadas mediante la media \pm DE). El análisis de la supervivencia después del TC en la cohorte emparejada por PP se realizó de nuevo con el empleo de un análisis de HR-Cox y de KM. Dado que el registro UNOS no permitía una identificación clara de cuáles eran exactamente los protocolos de obtención del órgano utilizados para los corazones de donantes DMCi (es decir, PRN seguida de conservación en frío o perfusión con máquina utilizando OCS o bien obtención directa seguida de perfusión mediante OCS o bien otros protocolos de obtención), evitamos la suma del tiempo de isquemia total para generar PP, ya que se considera que los sistemas OCS mejoran de manera inherente la capacidad de un órgano de tolerar la lesión isquémica durante el transporte (3,17). Sin embargo, sí creamos modelos de Cox adicionales ajustados respecto al tiempo total de isquemia después del emparejamiento por PP. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el empleo del programa informático Stata, versión 16 (Stata-Corp). Se consideraron significativos los valores de p bilaterales $< 0,05$.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES DMCi. Identificamos a 3611 donantes DMCi adultos que fueron remitidos durante el período del estudio y para los que hubo información sobre el destino del corazón. De este total, 136 donantes DMCi adultos se utilizaron para TC y 3475 no se utilizaron dados sus códigos de destino del corazón

(**figura 1**). Se presentan los códigos de destino del corazón completos de los 3611 donantes DMCi en la **tabla 1 del Suplemento**. En términos generales, la mediana de edad de los donantes DMCi adultos remitidos a lo largo del período de estudio fue de 46 años (rango intercuartílico [RIC]: 35-56 años), con un 33,70% de mujeres y una mayoría (77,85%) de raza blanca y un 47,94% del grupo sanguíneo O. En aquellos en los que se dispuso de información sobre factores de estilo de vida del donante, un 28,10% tenía antecedentes de tabaquismo, un 30,09% antecedentes de un consumo intenso de alcohol, un 24,81% antecedentes de consumo de cocaína y un 13,02% antecedentes de consumo de drogas por vía intravenosa (**tabla 1**).

En comparación con los donantes DMCi que no se utilizaron para un TC los donantes DMCi que sí se usaron para un TC tenían una edad significativamente inferior (mediana de 29 años [RIC: 23-36 años] frente a 47 años [RIC: 36-56 años]); era menos probable que fueran mujeres (10,29% frente a 34,62%); era más probable que fueran del grupo sanguíneo O (79,41% frente a 46,71%); y tenían una menor prevalencia de antecedentes de diabetes (2,21% frente a 12,86%), hipertensión (12,50% frente a 41,49%) y enfermedad coronaria (EC) (0% frente a 7,78%) ($p < 0,001$ en todos los casos). Por lo que respecta a los factores de estilo de vida de los donantes, los donantes DMCi utilizados para un TC tenían unos antecedentes significativamente inferiores de tabaquismo (10,45% frente a 28,79%; $p < 0,001$), pero las 2 cohortes de donantes DMCi tenían unas tasas estadísticamente similares de antecedentes de consumo intenso de alcohol, consumo de cocaína o consumo de drogas por vía intravenosa (**tabla 1**). Se dispuso de información sobre si la parada circulatoria se había producido en unas condiciones controladas tras una RAV planificada en 3423 (de los 3611) donantes DMCi. Es de destacar que todos los donantes de DMCi utilizados para un TC (para los que se disponía de información sobre la RAV controlada) se encontraban en la categoría III de Maastricht (18) (es decir, muerte circulatoria ocurrida tras una RAV planificada [$n = 127$ de 127 (100%)]). De los donantes DMCi no utilizados para un TC, el 98,97% (3262 de 3296) se encontraban en la categoría III de Maastricht.

Se dispuso de información completa en varios puntos temporales durante la RAV en 2970 donantes DMCi ($n = 110$ utilizados para TC y $n = 2860$ no utilizados para TC). En comparación con los donantes DMCi no utilizados para un TC, los donantes DMCi que sí se utilizaron para un TC tuvieron un menor tiempo entre la fase de agonía y la muerte (mediana: 14 minutos [RIC: 11-18 minutos] frente a 16 minutos [RIC: 11-23 minutos]; $p = 0,004$) y por consiguiente también un tiempo entre la RAV y la muerte más breve (mediana 17 minutos [RIC: 14-20 minutos] frente a 19 minutos [RIC: 14-27 minutos]; $p = 0,003$) (**tabla 2**).

TABLA 1. Características iniciales de los donantes DMCi remitidos durante el período de estudio, según su uso para un TC

	Todos los donantes DMCi (N = 3611)	Donantes DMCi utilizados para un TC (n = 136)	Donantes DMCi no utilizados para un TC (n = 3475)	Valor de p
Edad, años	46 (35-56)	29 (23-36)	47 (36-56)	< 0,001
Mujeres	1217 (33,70)	14 (10,29)	1203 (34,62)	< 0,001
Raza				
Blancos	2811 (77,85)	103 (75,74)	2708 (77,93)	0,287
Negros	319 (8,83)	17 (12,50)	302 (8,69)	
Hispanos	355 (9,83)	14 (10,29)	341 (9,81)	
Asiáticos/otros	126 (3,49)	2 (1,47)	124 (3,57)	
FEVI de donante, %	60 (54-65) [1546]	65 (60-65) [136]	60 (50-65) [1410]	< 0,001
Grupo sanguíneo O	1731 (47,94)	108 (79,41)	1623 (46,71)	< 0,001
IMC de donante (kg/m ²)	28,6 (24,4-33,8)	26,6 (23,9-31,1)	28,7 (24,5-33,9)	0,001
Antecedentes médicos del donante				
Antecedentes de cualquier tipo de diabetes	450 (12,46)	3 (2,21)	447 (12,86)	< 0,001
Antecedentes de cualquier hipertensión	1445 (40,39) [3578]	17 (12,50) [136]	1428 (41,49) [3442]	< 0,001
Antecedentes de cualquier EC	267 (7,48) [3568]	0 (0,00) [136]	267 (7,78) [3432]	< 0,001
Riesgo alto de CDC	902 (24,98)	41 (30,15)	861 (24,78)	0,158
Infección hemática en el donante	516 (14,29)	17 (12,50)	499 (14,36)	0,618
Serología del donante				
NAT de VHC +	227 (6,29)	6 (4,41)	221 (6,36)	0,471
NAT de VHB +	13 (0,36)	0 (0,00)	13 (0,37)	0,999
Anticuerpo core del VHB +	171 (4,74)	4 (2,94)	167 (4,81)	0,412
Anticuerpo de CMV +	2057 (56,96)	71 (52,21)	1986 (57,15)	0,490
Factores de estilo de vida del donante				
Antecedentes de cualquier tabaquismo	995 (28,10) [3541]	14 (10,45) [134]	981 (28,79) [3407]	< 0,001
Antecedentes de consumo intenso de alcohol (2+ bebidas/día)	1057 (30,09) [3513]	36 (27,27) [132]	1021 (30,20) [3381]	0,500
Antecedentes de cualquier consumo de cocaína	832 (24,81) [3354]	27 (21,77) [124]	805 (24,92) [3230]	0,460
Antecedentes de cualquier consumo de drogas intravenosas	464 (13,02) [3564]	25 (18,52) [135]	439 (12,80) [3429]	0,066
Causa de muerte del donante				
Anoxia cerebral	1876 (51,95)	63 (46,32)	1813 (52,17)	< 0,001
Accidente vascular cerebral o ictus	770 (21,32)	9 (6,62)	761 (21,90)	
Traumatismo craneal	772 (21,38)	60 (44,12)	712 (20,49)	
Tumores del SNC/otros	193 (5,34)	4 (2,94)	189 (5,44)	

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico), n (%), mediana (rango intercuartílico) [n], o n (%) [n]. Datos disponibles para la cohorte completa excepto cuando se indica con [n].

IMC = índice de masa corporal; EC = enfermedad coronaria; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; CMV = citomegalovirus; SNC = sistema nervioso central; DMCi = donación tras muerte circulatoria; VHB = virus de la hepatitis B; VHC = virus de la hepatitis C; TC = trasplante de corazón; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; NAT = prueba de amplificación de ácido nucleico.

CARACTERÍSTICAS DEL TC SEGÚN SE TRATE DE DONANTES DMCi O DMCE. Un total de 127 TC-DMCi de adultos cumplieron los criterios del estudio y se dispuso de información sobre sus resultados tras el TC. Como se

ha indicado en el diseño del estudio, para los análisis comparativos de los resultados, identificamos 2961 TC-DMCE de adultos durante el mismo período que cumplían los criterios del estudio y para los que se dispuso de información sobre los resultados tras el TC (**figura 1**). En comparación con los receptores de un TC-DMCE, los pacientes receptores de un TC-DMCi tenían una edad ligeramente inferior (mediana 54 años [RIC: 43-61 años] frente a 57 años [RIC: 47-64 años]); una menor prevalencia de disparidad de sexo (1,57% frente a 11,82%); un nivel de urgencia UNOS global inferior en el momento del trasplante; y era más probable que fueran del grupo sanguíneo O (60,63% frente a 39,72%) y que estuvieran siendo tratados con un DAVI duradero (41,73% frente a 27,96%) (p < 0,05 en todos los casos) (**tabla 3**). En los receptores de un TC-DMCi era menos probable el empleo de un apoyo

TABLA 2. Comparación de los intervalos de tiempo críticos en el proceso de la DMCi (según el uso o no para un TC)

	Donantes DMCi utilizados para un TC (n = 110)	Donantes DMCi no utilizados para un TC (n = 2860)	Valor de p
Tiempo de la retirada del apoyo vital a la fase agónica, min	2 (1-4)	2 (1-4)	0,973
Tiempo de la fase agónica a la muerte, min	14 (11-18)	16 (11-23)	0,004
Tiempo de la retirada del apoyo vital a la muerte, min	17 (14-20)	19 (14-27)	0,003

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico).
Abreviaturas como en la **tabla 1**.

vital con fármacos inotrópicos (26,77% frente a 39,31%), BCIA (11,02% frente a 28,84%) o apoyo con ECMO (0,79% frente a 5,03%) en el momento del trasplante, en comparación con lo observado en los pacientes con un TC-DMCe ($p < 0,05$ en todos los casos) (tabla 3).

En comparación con los donantes DMCe, los donantes DMCI eran de menor edad (mediana 29 años [RIC: 23-35 años] frente a 32 años [RIC: 25-40 años]), era menos probable que fueran mujeres (11,02% frente a 28,67%), tenían una FEVI superior pero sin una diferencia clínicamente trascendente (mediana 62% [RIC: 60%-68%] frente a 60% [RIC: 56%-65%]) y tuvieron un tiempo de isquemia total superior (mediana de 5,9 horas [RIC: 4,3-6,8 horas] frente a 3,4 horas [RIC: 2,8-3,9 horas]) ($p < 0,05$ en todos los casos) (tabla 3, figura 3). La distancia entre el hospital del donante y el centro de TC fue significativamente mayor para los TC-DMCI (TC-DMCI frente a TC-DMCe: mediana 406 millas náuticas [RIC: 186-591 millas náuticas] frente a 216 millas náuticas [RIC: 93-390 millas náuticas]; $p < 0,001$) (1 milla náutica: 1852 metros).

MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA Y VARIABLES DE VALORACIÓN SECUNDARIAS. La mediana de seguimiento en la cohorte global fue de 6,1 meses (RIC: 4,8-11,9 meses) (mediana 5,9 meses [RIC: 1,5-11,6 meses] para el TC-DMCI y 6,1 meses [RIC: 5,0-11,9 meses] para el TC-DMCe). La estimación de KM de la supervivencia a 30 días y a 6 meses en la cohorte global de TC fue del 96,8% y del 92,5%, respectivamente. No hubo diferencias significativas en la supervivencia a 30 días o a 6 meses entre los receptores de un TC-DMCI y los receptores de un TC-DMCe con el empleo de los modelos HR-Cox ajustado y sin ajustar (figura 4A, tabla 4). Los modelos de Cox se ajustaron respecto a las diferencias en las características iniciales y respecto a las características del receptor y del donante que se sabe que afectan a los resultados tras el TC según lo indicado por estudios previos (véase la enumeración en la tabla 4).

Hubo 0 (0%) casos notificados de FPI hasta los 30 días que condujeran a la muerte del paciente o a un trasplante en la cohorte de TC-DMCI frente a 30 (1,01%) casos en la cohorte de TC-DMCe ($p = 0,634$). En la evaluación de los resultados intrahospitalarios después del TC antes del alta, las 2 cohortes (TC-DMCI y TC-DMCe) mostraron unas tasas estadísticamente similares de ictus (5,51% frente a 3,94%; $p = 0,352$), hemodiálisis (16,54% frente a 13,52%; $p = 0,354$) e implante de un marcapasos permanente (0,79% frente a 1,87%; $p = 0,729$). También evaluamos la DH tras el TC como indicador indirecto de las complicaciones inmediatas después del TC. No hubo diferencias significativas en la mediana de DH tras el TC entre las cohortes de TC-DMCI y de TC-DMCe (16 días [RIC: 11-23 días] frente a 16 días [RIC: 12-24 días]; $p = 0,214$) (tabla 5).

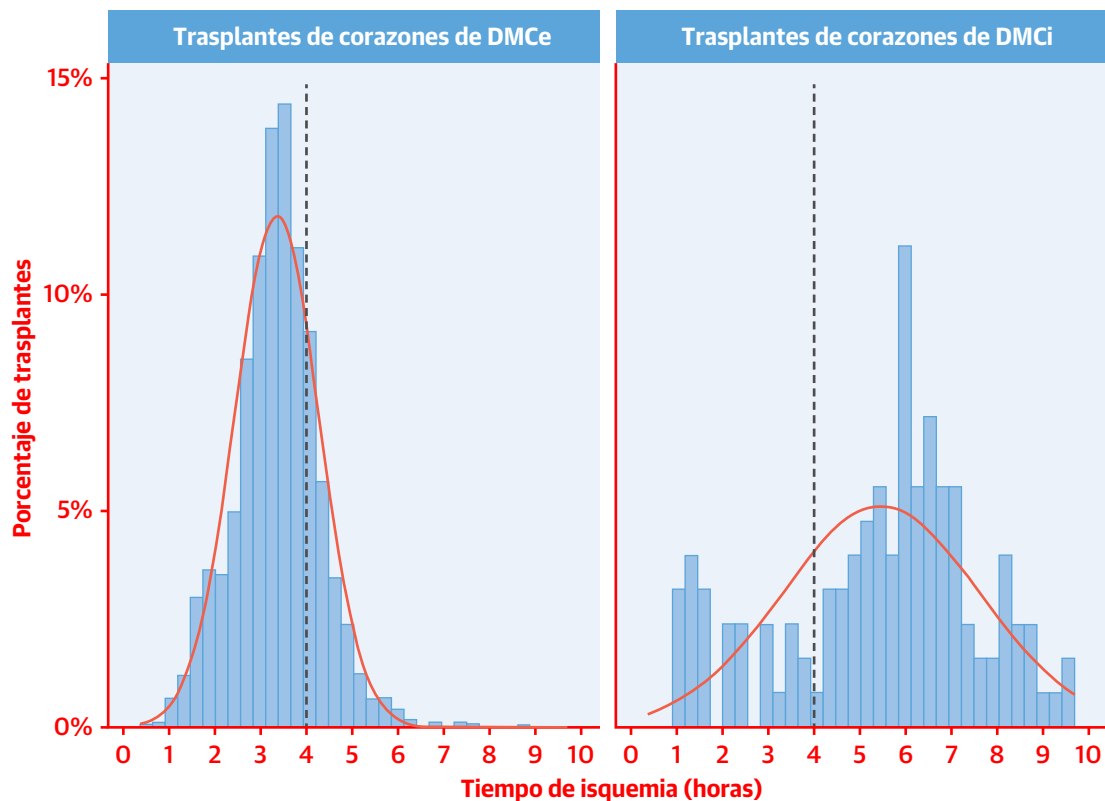
TABLA 3. Características iniciales del TC según el tipo de donante DMCI frente a DMCe

	TC-DMCI (n = 127)	TC-DMCe (n = 2961)	Valor de p
Características del receptor			
Edad en el trasplante, años	54 (43-61)	57 (47-64)	0,015
Mujeres	36 (28,35)	764 (25,80)	0,535
Raza del receptor: Negros frente a otros	29 (22,83)	714 (24,11)	0,832
Disparidad de sexo (donante mujer para receptor varón)	2 (1,57)	350 (11,82)	< 0,001
Disparidad de tamaño (cociente de MCP de donante frente a receptor < 0,86)	10 (7,87)	357 (12,06)	0,206
Etiología de la insuficiencia cardíaca (isquémica)	30 (23,62)	827 (27,93)	0,313
Nivel de UNOS en el momento del trasplante			
Nivel 1	1 (0,79)	239 (8,07)	< 0,001
Nivel 2	22 (17,32)	1409 (47,59)	
Nivel 3	27 (21,26)	526 (17,76)	
Nivel 4	55 (43,31)	620 (20,94)	
Nivel 5 o 6	22 (17,32)	167 (5,64)	
Creatinina del receptor en el trasplante, mg/dl	1,20 (0,94-1,40) [127]	1,15 (0,93-1,41) [2950]	0,470
Grupo sanguíneo O del receptor	77 (60,63)	1176 (39,72)	< 0,001
IMC del receptor en el momento del trasplante, kg/m ²	29,4 (25,7-33,5)	27,5 (24,3-31,4)	< 0,001
Apoyo vital con fármacos inotrópicos	34 (26,77)	1164 (39,31)	0,005
Receptor con DAVI duradero en el momento del trasplante	53 (41,73)	828 (27,96)	0,001
Receptor con BCIA	14 (11,02)	854 (28,84)	< 0,001
Receptor con ECMO	1 (0,79)	149 (5,03)	0,020
Características del donante			
Edad, años	29 (23-35)	32 (25-40)	< 0,001
Mujeres	14 (11,02)	849 (28,67)	< 0,001
Cualquier infección hemática	19 (14,96)	334 (11,28)	0,200
FEVI, %	62 (60-68)	60 (56-65)	0,017
Tiempo total de isquemia, h	5,9 (4,3-6,8) [126]	3,4 (2,8-3,9) [2944]	< 0,001
Causa de muerte del donante			
Anoxia cerebral	63 (49,61)	1388 (46,88)	0,071
AVC/ictus	6 (4,72)	390 (13,17)	
Traumatismo craneal	55 (43,31)	1099 (37,12)	
Tumor del SNC /otros	3 (2,36)	84 (2,84)	

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico), n (%) o mediana (rango intercuartílico) [n]. Datos disponibles para la cohorte completa excepto cuando se indica con [n].

AVC = accidente vascular cerebral; ECMO = oxigenador extracorpóreo de membrana; BCIA = bomba de balón intraaórtico; DAVI = dispositivo de asistencia ventricular izquierda; MCP = masa cardíaca predicha; UNOS = United Network for Organ Sharing; otras abreviaturas como en la tabla 1.

La evaluación del tiempo total en lista de espera para los TC-DMCI y para los TC-DMCe realizados durante el período de estudio y que cumplieran los criterios del estudio indicó que, si bien el tiempo total en lista de espera fue globalmente similar en las cohortes de TC-DMCI y de TC-DMCe (grupo sanguíneo O y grupos sanguíneos distintos del O, $p > 0,05$), el tiempo en lista de espera fue significativamente menor en la cohorte de TC-DMCI

FIGURA 3. Tiempo total de ischemia con el TC-DMCi en comparación con el TC-DMCe

Histogramas de porcentajes del tiempo total de ischemia para los TC-DMCe ($n = 2944$ de 2961) y para los TC-DMCi ($n = 126$ de 127), en los casos en los que se dispuso del tiempo total de ischemia. La **línea roja** indica las curvas de densidad normal. La **línea discontinua negra** indica el tiempo total de ischemia de 4 horas, más allá del cual los tiempos de ischemia se han considerado tradicionalmente prolongados. Abreviaturas como en la **figura 1**.

(tanto para el grupo sanguíneo O como para los grupos sanguíneos distintos del O) después de que los candidatos de la lista de espera fueran incluidos en los que aceptaban un donante DMCI ($p < 0,001$) (**figura 5**, tabla 2 del Suplemento).

COHORTE DE TC-DMCI FRENTE A TC-DMCE CON EMPAREJAMIENTO POR PUNTUACIÓN DE PROPENSIÓN.

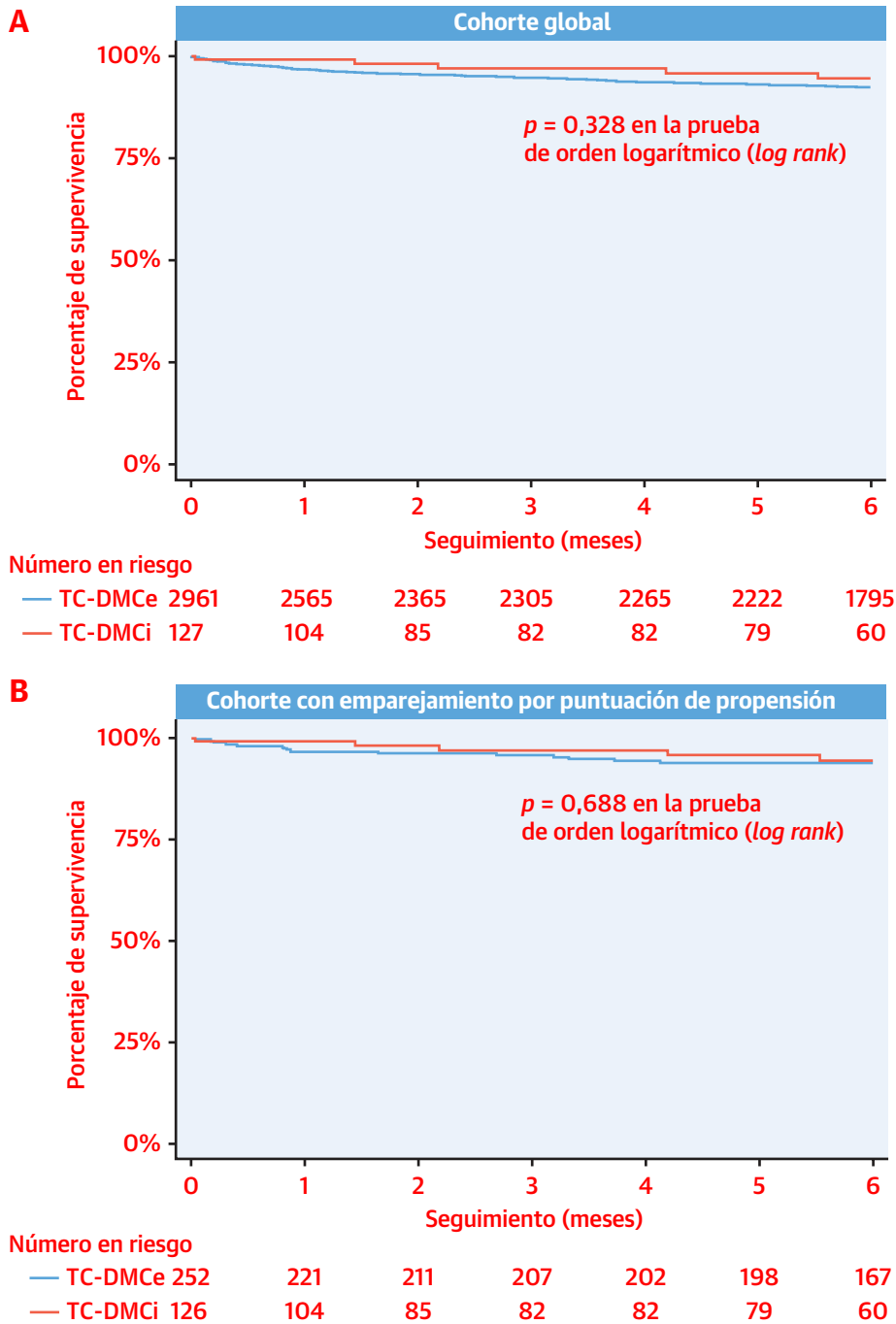
Con el empleo de los valores de PP basados en los factores de donantes y receptores mencionados antes y en la **tabla 6**, se emparejó a un total de 126 TC-DMCi con 252 TC-DMCe. Tras ello, no hubo diferencias significativas en las características iniciales del TC y todas las diferencias estandarizadas fueron $< 0,1$ ($\text{o} < 10\%$), lo cual indicaba una igualdad equilibrada (**tabla 6**). En las **figuras 1A y 1B** del Suplemento se presentan los histogramas de las PP calculadas antes y después del emparejamiento en las 2 cohortes (TC-DMCi y TC-DMCe). Las características iniciales del TC-DMCe ($n = 2709$) tras la exclusión de los pacientes que fueron emparejados con pacientes con TC-DMCi mediante la PP se indican en la **tabla 3** del Suplemento. El análisis tras el emparejamiento por PP mostró

que no había diferencias significativas en la supervivencia tras el TC a los 30 días ni a los 6 meses en los receptores de corazones de donantes DMCI y DMCe tanto al aplicar el modelo de Cox como en el análisis de KM (**tabla 7**, **figura 4B**). Tal como se explica en el apartado de metodología, en el modelo de Cox con ajuste adicional respecto al tiempo total de ischemia tras el emparejamiento por PP se observaron también resultados similares (**tabla 7**). Las tasas de ictus, hemodiálisis, implante de marcapasos permanente y la DH tras el TC fueron también similares en las 2 cohortes emparejadas por PP (**tabla 4** del Suplemento).

POSIBLES REPERCUSIONES DEL TC-DMCI DE ADULTOS EN LOS ESTADOS UNIDOS.

Para valorar las posibles repercusiones de una aceptación y utilización amplias del TC-DMCI en los Estados Unidos, evaluamos todos los donantes DMCI adultos remitidos ($n = 3611$) durante el período de estudio (de enero de 2020 a febrero de 2021) y excluimos los que carecían de una ecocardiografía transtorácica (ETT) para la determinación de la FEVI o de información sobre los antecedentes de enfermedad coro-

FIGURA 4. Curvas de KM para los TC-DMCe frente a los TC-DMCi



Curvas de KM para la ausencia de mortalidad por cualquier causa en **(A)** la cohorte global y **(B)** la cohorte de TC-DMCi y TC-DMCe con emparejamiento por puntuación de propensión. KM = Kaplan-Meier; otras abreviaturas como en las **figuras 1 y 2**.

naria (EC), factores de riesgo de EC importantes (tabaquismo, diabetes, consumo de cocaína) o de los puntos temporales de la DMCI. Con ello identificamos a 1241 donantes DMCI adultos que cumplían esos criterios (**figura 2**

del Suplemento). Dado que la coronariografía invasiva para evaluar la EC no se considera ética o aceptable para los donantes DMCI (antes de la RAV), muchos centros pueden no aceptar a donantes DMCI con grados diversos de

TABLA 4. Mortalidad después del trasplante en la cohorte de TC-DMCi en comparación con la cohorte de TC-DMCe

	TC-DMCi (n = 127) Estimaciones de KM acumuladas (IC del 95%)	TC-DMCe (n = 2961) Estimaciones de KM acumuladas (IC del 95%)	Regresión de Cox sin ajustar, HR (IC del 95%)	Valor de p	Regresión de Cox ajustada, HR ^a (IC del 95%)	Valor de p	Regresión de Cox ajustada, HR ^b (IC del 95%)	Valor de p
Mortalidad a 30 días	0,8% (0,1%-5,6%)	3,3% (2,6%-4,0%)	0,26 (0,04-1,90)	0,181	0,29 (0,04-2,11)	0,222	0,14 (0,02-1,13)	0,069
Mortalidad a 6 meses	5,4% (2,3%-12,7%)	7,6% (6,7%-8,7%)	0,64 (0,27-1,56)	0,332	0,68 (0,28-1,68)	0,403	0,49 (0,18-1,32)	0,158

Modelos de Cox ajustados para las diferencias en las características iniciales y en otros factores que se sabe que se asocian a los resultados tras el trasplante. ^a Ajustado respecto a edad del receptor, disparidad de sexo, nivel de urgencia del *United Network for Organ Sharing* (UNOS) en el momento del trasplante, índice de masa corporal, receptor tratado con fármacos inotrópicos, apoyo de dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) duradero, receptor tratado con balón de contrapulsación intraaórtico, edad del donante y sexo. ^b Ajustado respecto a edad del receptor, disparidad de sexo, nivel de urgencia de UNOS en el momento del trasplante, grupo sanguíneo O, apoyo de DAVI duradero, receptor tratado con balón de contrapulsación intraaórtico, receptor tratado con oxigenador extracorpóreo de membrana, edad del donante, fracción de eyección ventricular izquierda del donante y tiempo total de isquemia.

IC = intervalo de confianza; DMCe = donación tras muerte cerebral; HR = *hazard ratio*; KM = Kaplan-Meier; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

factores de riesgo para la EC (6,17). En consecuencia, excluimos los donantes DMCi que tenían una edad > 40 años, una FEVI del donante < 50%, antecedentes de EC previa o presencia de cualquier factor de riesgo de EC significativo (tabaquismo, diabetes insulínica o consumo de cocaína), con lo que se obtuvo un total de 329 posibles donantes DMCi para un TC (sobre la base de una edad ≤ 40 años y una ausencia de antecedentes de EC y de factores de riesgo de EC significativos, junto con una FEVI del donante ≥ 50%). En 228 de ellos se declaró la muerte en un plazo de 20 minutos de fase agónica (escenario 1) y en 282 en un plazo de 30 minutos de fase agónica (escenario 2). Partiendo del supuesto de que pueden ser necesarios 10 minutos para el restablecimiento de la perfusión, ya sea mediante PRN o mediante la obtención directa y perfusión con máquina *ex vivo* de un corazón de donante DMCi, y sobre la base de lo que se considera un «tiempo de isquemia caliente-funcional aceptable» (**figura 2**), calculamos que entre el 18,37% (228 de 1241) y el 22,72% (282 de 1241) de los corazones de donantes DMCi podrían utilizarse para un TC (**figura 2 del Suplemento**).

El número de posibles donantes DMCi adultos (≥ 18 años) remitidos ha aumentado de manera continuada a lo largo de la última década (pasando de n = 871 en 2010 a n = 3045 en 2020; p < 0,001 para la tendencia) (**figura 6**). Si aplicamos la proporción antes indicada de

donantes de DMCi potencialmente utilizables para un TC (18,37%-22,72%) al número de donantes DMCi remitidos en 2020 (n = 3045 y suponiendo que se realiza una ETT en todos ellos), esto podría traducirse en aproximadamente 559-692 donantes DMCi potencialmente utilizables para un TC cada año. Aun en el caso de que tan solo la mitad de estos donantes DMCi apropiados llegarán a ser utilizados finalmente para un TC, esto podría traducirse en un aumento anual de aproximadamente 300 TC de adultos adicionales en los Estados Unidos.

El simple hecho de disponer de una ETT para un posible donante DMCi se asoció a una mayor utilización para los TC (**tabla 5 del Suplemento**). Observamos también que de todos los donantes DMCi que no fueron utilizados para un TC durante el período de estudio (n = 3475 de 3611), se trasplantó ≥ 1 órgano de un total de 2828 donantes DMCi (**figura 3 del Suplemento**). Es importante señalar que observamos que se realizaron 821 trasplantes de hígado a partir de donantes DMCi que no se utilizaron para un TC durante el período de estudio (**tabla 6 del Suplemento**). Esto es importante ya que, como ocurre en el TC, el trasplante de hígado de donante DMCi también puede sufrir una lesión de isquemia caliente que comporta un fallo del injerto relacionado con una colangiopatía isquémica (19,20).

DISCUSIÓN

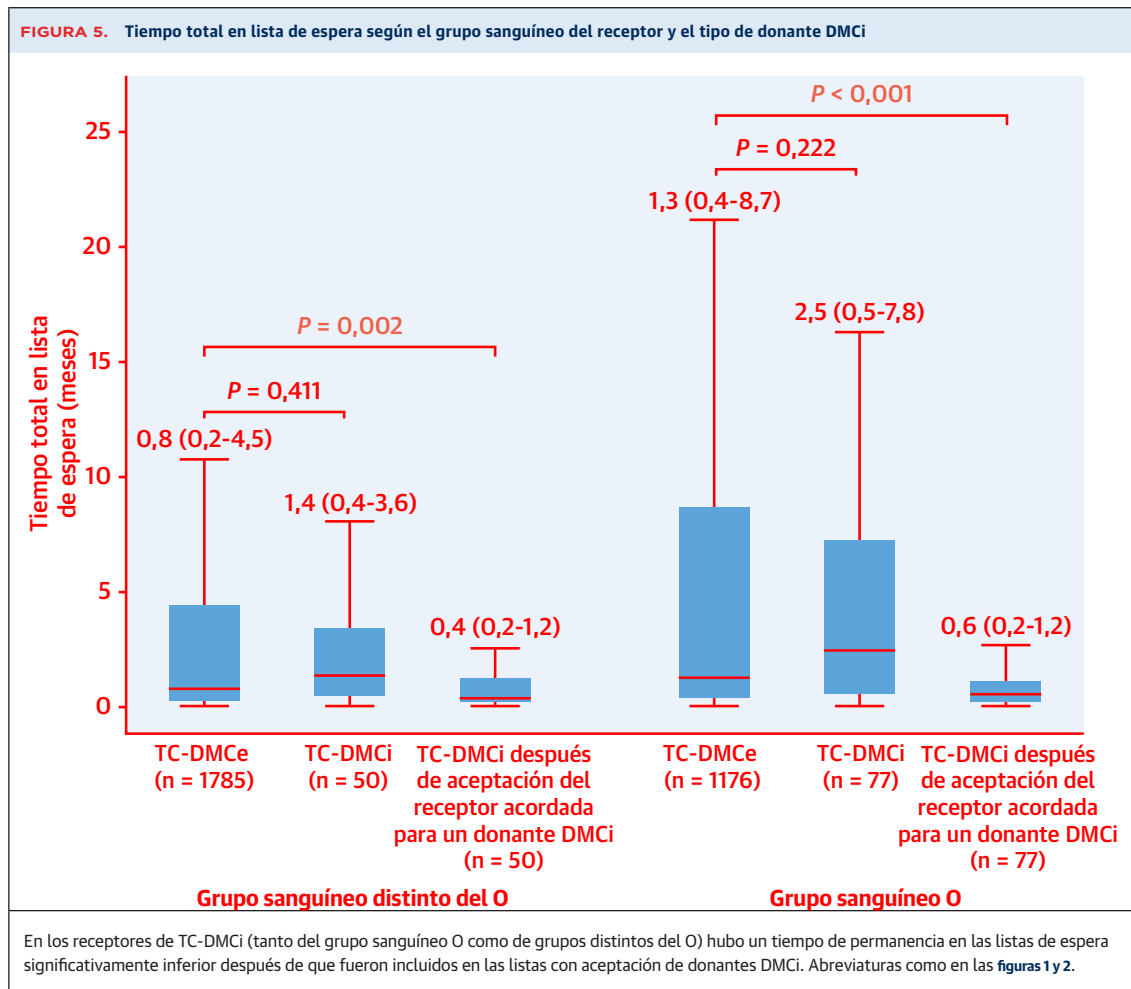
Presentamos nuestro análisis con el empleo de la base de datos UNOS y evaluando las características del donante y del receptor y el estado actual de los TC-DMCi de adultos en los Estados Unidos. Nuestros resultados principales son los siguientes: en primer lugar, los donantes DMCi que se utilizan actualmente para el TC de adultos en los programas de trasplantes de los Estados Unidos son (como es de prever) muy selectivos; e incluyen principalmente a donantes jóvenes (mediana de edad, 29 años), varones (cerca del 90%), de grupo sanguíneo O (~80%), y con una baja prevalencia de factores de riesgo de EC. En segundo lugar, en comparación con los receptores de un TC-DMCe, los receptores de un TC-DMCi se encontraban en general a un nivel de urgencia de UNOS inferior en el momento del

TABLA 5. Variables de valoración secundarias para los TC-DMCi en comparación con los TC-DMCe durante el período de estudio

	TC-DMCi (n = 127)	TC-DMCe (n = 2961)	Valor de p
FPI hasta los 30 días (conducente a la muerte o al retraspante)	0 (0,00)	30 (1,01)	0,634
Ictus antes del alta	7 (5,51) [127]	116 (3,94) [2946]	0,352
Hemodiálisis antes del alta	21 (16,54) [127]	399 (13,52) [2951]	0,354
Marcapasos permanente antes del alta	1 (0,79) [127]	55 (1,87) [2948]	0,729
Duración de la hospitalización antes del trasplante, días	16 (11-23) [n = 124]	16 (12-24) [2873]	0,214

Los valores corresponden a n (%), n (%) [n] o mediana (rango intercuartílico). Se dispuso de los resultados para la cohorte completa excepto cuando se indica con [n].

FPI = fallo primario del injerto; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.



trasplante, y era más probable que fueran del grupo sanguíneo O; estos 2 factores se asocian a un mayor tiempo de permanencia en las listas de espera en los Estados Unidos. En tercer lugar, en comparación con los receptores de un TC-DMCe, los receptores de un TC-DMCi presentaron unos resultados iniciales similares, incluidos los de mortalidad por cualquier causa a 30 días y a 6 meses, el FPI hasta los 30 días conducente a la muerte o a un retrasplante, y otros criterios de valoración secundarios como las tasas de ictus intrahospitalario, implante de marcapasos o uso de hemodiálisis. La DH después del TC fue también similar en las cohortes de TC-DMCi y de TC-DMCe. Por último, y ello tiene la máxima importancia, el número de posibles donantes DMCI adultos remitidos ha aumentado de manera continuada a lo largo de la última década, y calculamos que si se realizara una ETT del donante en todos los donantes DMCI potenciales en los Estados Unidos, una amplia aceptación y utilización del TC-DMCi podría traducirse en aproximadamente casi 300 TC de adultos más cada año en los Estados Unidos.

Aunque los donantes DMCI se han utilizado para el trasplante de otros órganos en los Estados Unidos (como los de hígado, pulmón y riñón) (21,22), los donantes DMCI se han considerado en gran parte excluidos del TC de adultos en los Estados Unidos hasta hace muy poco (2,3). La inquietud existente respecto al efecto de la «lesión isquémica caliente» obligada en los corazones donantes después de la RAV, junto con las dificultades éticas y técnicas de la reanimación y la evaluación funcional de un corazón de donante DMCI en asistolia tras la «declaración de la muerte circulatoria» han sido los obstáculos principales (2,3). Sin embargo, desde el primer informe presentado por Dhital *et al* (23) de los TC de adultos realizados con éxito utilizando corazones de donantes DMCI obtenidos a distancia en Australia, ha habido un impulso creciente para la mejora de los protocolos de obtención del órgano en los donantes DMCI y de las técnicas de perfusión *ex vivo* (como la de OCS) para limitar la lesión isquémica en el corazón de DMCI. La investigación pionera en este campo, liderada principalmente por los centros de TC-DMCI de

TABLA 6. Características iniciales del TC en la cohorte con emparejamiento por puntuación de propensión

	TC-DMCi (n = 126)	TC-DMCe (n = 252)	Valor de p	DE absoluta
Receptor				
Edad en el trasplante, años	51,9 ± 12,3	52,3 ± 12,3	0,763	0,033
Mujeres	35 (27,78)	64 (25,40)	0,622	0,054
Raza del receptor: Negros frente a otros	28 (22,22)	58 (23,02)	0,897	0,019
Disparidad de sexo (donante mujer para receptor varón)	2 (1,59)	3 (1,19)	0,999	0,034
Disparidad de tamaño (cociente de MCP de donante frente a receptor < 0,86)	10 (7,94)	24 (9,52)	0,705	0,056
Etiología de la insuficiencia cardiaca (isquémica)	30 (23,81)	61 (24,21)	0,999	0,009
Nivel 2 de UNOS en el momento del trasplante	22 (17,46)	47 (18,65)	0,888	0,031
Creatinina del receptor en el trasplante, mg/dl	1,26 ± 0,50	1,33 ± 0,50	0,612	0,062
Receptor obeso (IMC ≥ 30 kg/m ²)	58 (46,03)	118 (46,83)	0,913	0,016
Apoyo vital con fármacos inotrópicos	34 (26,98)	62 (24,60)	0,618	0,054
Receptor con DAVI duradero en el momento del trasplante	53 (42,06)	102 (40,48)	0,825	0,032
Receptor con BCIA	14 (11,11)	26 (10,32)	0,860	0,026
Donante				
Edad del donante, años	29,6 ± 7,5	29,8 ± 8,6	0,754	0,035
Mujeres	14 (11,11)	28 (11,11)	0,999	0,000
FEVI, %	63 ± 7	63 ± 6	0,755	0,034
Causa de muerte del donante				
Anoxia cerebral	62 (49,21)	121 (48,02)	0,429	0,024
AVC/ictus	6 (4,76)	24 (9,52)		
Traumatismo craneal	55 (43,65)	101 (40,08)		
Tumor SNC /otros	3 (2,38)	6 (2,38)		

Los valores corresponden a media ± DE o n (%), salvo que se indique lo contrario.
Abreviaturas como en las tablas 1 y 3.

Europa y Australia, ha llevado a la puesta en marcha con éxito de programas de TC-DMCi allí y ha impulsado también los TC-DMCi en los Estados Unidos (2,3,5,6).

Aunque los primeros informes de TC-DMCi indicaron unas tasas elevadas de fallo del injerto en el período postoperatorio inmediato, con necesidad de utilizar un ECMO u otro tipo de apoyo circulatorio mecánico (ACM), una selección más cuidadosa de los donantes y los receptores y el perfeccionamiento de los protocolos de obtención de órganos han conducido a una reducción de esta complicación (3,5,6,17). El intento de reducir al mínimo el riesgo de FPI podría explicar la mayor evitación de la disparidad de sexo en la cohorte de TC-DMCi de los programas de trasplantes de los Estados Unidos (1,57% en la cohorte de TC-DMCi frente a 11,82% en la cohorte de TC-DMCe) (tabla 3) ya que la disparidad de sexo se ha asociado a un aumento del riesgo de FPI en estudios anteriores

(24,25). Aunque no pudimos evaluar el riesgo de FPI que requiriera un ACM o una prolongación del uso de fármacos inotrópicos (dado que la base de datos UNOS no registra esta información) (9), en esta cohorte preliminar, no observamos un aumento significativo del riesgo de FPI causante de muerte o retrasplante. No obstante, mientras no se disponga de más datos de resultados, los centros que inicien programas de TC-DMCi deberán disponer de la capacidad de aplicar técnicas de ACM transitorias si son necesarias para un FPI temprano después del TC.

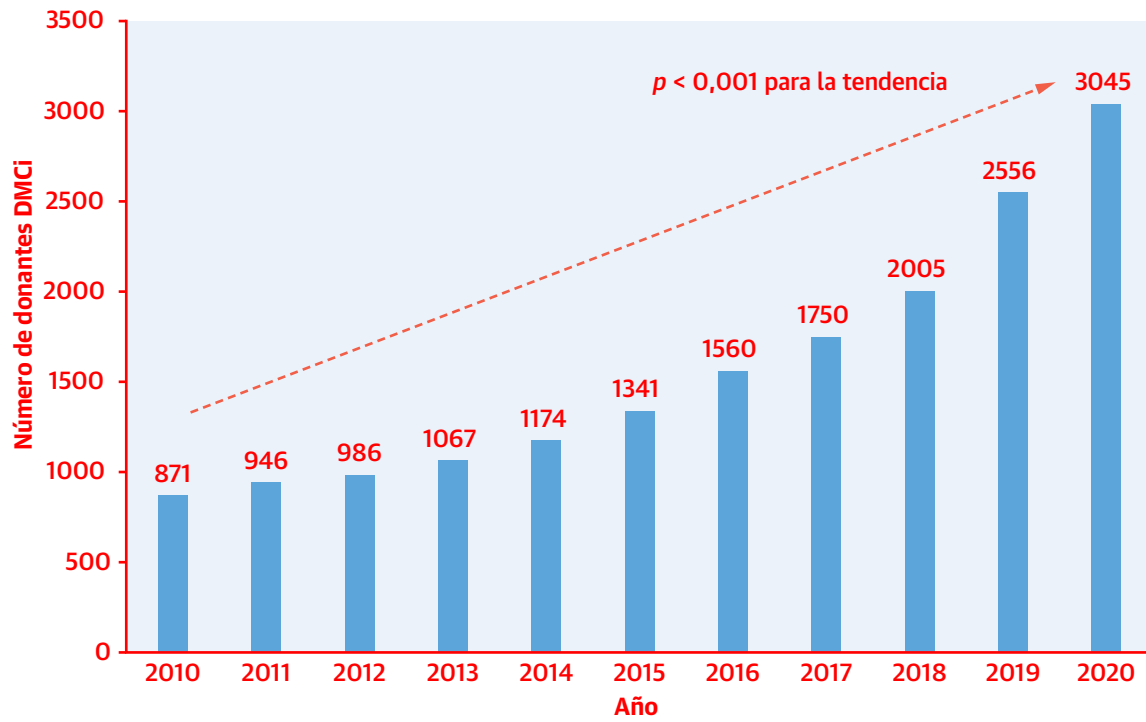
Existe una cierta controversia respecto a lo que debe considerarse un umbral óptimo para la presión arterial o la saturación de oxígeno en sangre arterial por debajo del cual un corazón de donante sufre una lesión isquémica tras la RAV (3,5,6). Esto se ve complicado por la incertidumbre existente en torno a la progresión de un posible donante DMCi de la RAV a la fase agónica y a la parada circulatoria

TABLA 7. Mortalidad después del trasplante en una cohorte de TC-DMCi frente a TC-DMCe con emparejamiento por puntuación de propensión

	TC-DMCi (n = 126) Estimaciones de KM acumuladas (IC del 95%)	TC-DMCe (n = 252) Estimaciones de KM acumuladas (IC del 95%)	Regresión de Cox sin ajustar, HR (IC del 95%)	Valor de p	Regresión de Cox ajustada HR ^a (IC del 95%)	Valor de p
Mortalidad a 30 días	0,8% (0,1%-6,5%)	3,3% (1,6%-6,5%)	0,26 (0,03-2,09)	0,206	0,11 (0,01-1,88)	0,127
Mortalidad a 6 meses	5,5% (2,3%-12,7%)	6,1% (3,6%-10,5%)	0,81 (0,29-2,25)	0,688	0,47 (0,10-2,14)	0,331

^a Emparejamiento por puntuación de propensión y ajuste para el tiempo de isquemia.
TC-DMCe = trasplante de corazón con donación tras muerte cerebral; TC-DMCi = trasplante de corazón con donación tras muerte circulatoria; otras abreviaturas como en la tabla 4.

FIGURA 6. Donantes DMCI adultos remitidos a donación de órganos entre 2010 y 2020

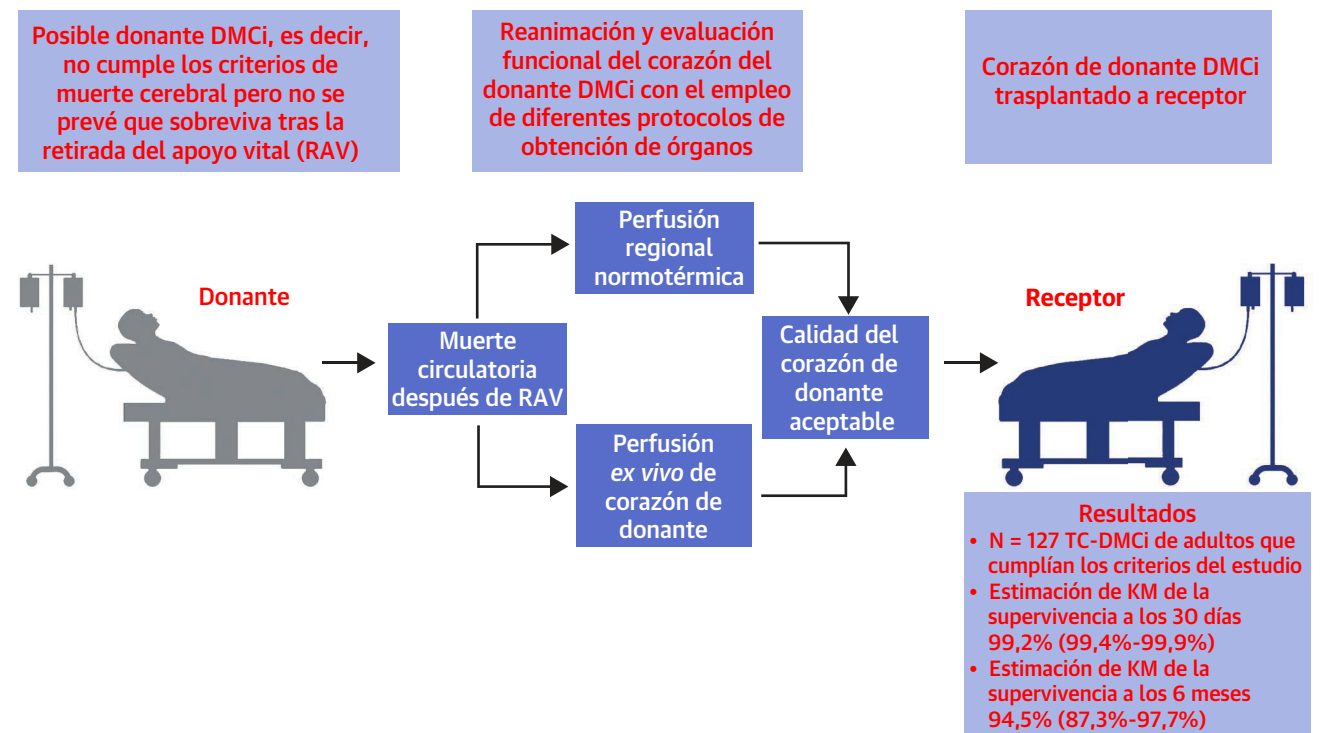


El número total de donantes DMCI adultos remitidos aumentó sustancialmente entre 2010 y 2020 en los Estados Unidos. DMCI = donación tras muerte circulatoria.

posterior (figura 2). Además, tras la declaración de la muerte circulatoria, la reanimación del corazón del donante DMCI, la evaluación funcional y la obtención del órgano pueden diferir en función del tipo de protocolo de obtención del órgano que se emplee y que permita la reglamentación local (figura 2). Sin embargo, existe un conjunto cada vez mayor de bibliografía que sugiere que los corazones de donantes DMCI cuidadosamente seleccionados tienen unos resultados tras el TC comparables a los de los donantes DMCe (2,5,6). Los resultados del ensayo de TC-DMCI actualmente en marcha con el empleo de la tecnología de OCS de Transmedics en los Estados Unidos y los informes de centros concretos de TC de alto volumen con datos más granulares que especifiquen sus protocolos de obtención de órganos para donaciones DMCI deberán aportar una evidencia más concluyente (3,26).

Mientras tanto, nuestro análisis preliminar de los TC-DMCI de adultos en los Estados Unidos correspondiente a un período contemporáneo sugieren que los TC-DMCI (con una selección cuidadosa de receptores y donantes) tienen unos resultados iniciales tras el TC (mortalidad a 30 días y a 6 meses, FPI a 30 días conducente a la muerte o al retrasplante y variables de valoración intrahospitalarias secundarias), que son equivalentes a los de los TC-

DMCe (ilustración central). Estos resultados debieran ser tranquilizadores y facilitar la ampliación de la práctica de los TC-DMCI en los Estados Unidos. También señalamos que la adopción generalizada del TC de donantes DMCI en los Estados Unidos podría conducir a aproximadamente 300 TC de adultos adicionales cada año, y que esto debiera facilitar también la reducción de los tiempos de permanencia en las listas de espera para el TC. Asimismo, es importante mencionar que el presente estudio incluyó un período en el que amplias zonas de los Estados Unidos se vieron afectadas por la pandemia de COVID-19; lo cual comportó restricciones y dificultades graves para las organizaciones de obtención de órganos y los programas de TC. Así pues, cabría prever que el volumen de TC-DMCI de adultos fuera sustancialmente mayor en los próximos años, en especial con la actual tendencia al aumento de los donantes DMCI (figura 6). Un análisis previo sugirió una posible repercusión mucho mayor de los donantes DMCI, aunque ese estudio partió del supuesto de unos criterios de aceptación más liberales (27). Aunque se podría argumentar que aproximadamente 300 TC-DMCI de adultos adicionales cada año pueda ser una infravaloración o una sobreestimación, cualquier aumento de los TC de donantes que actualmente son descartados debiera

ILUSTRACIÓN CENTRAL Trasplante de corazón procedente de donación tras muerte circulatoria y resultados iniciales

Madan, S. et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(2):148-162.

Después de la retirada del apoyo vital y de la muerte circulatoria, un donante DMCI puede pasar por diferentes protocolos de obtención de órganos. Los resultados iniciales sugieren que los trasplantes de corazón de donantes DMCI cuidadosamente seleccionados proporcionan unos resultados alentadores. DMCI = donación tras muerte circulatoria; TC = trasplante de corazón; KM = Kaplan-Meier; RAV = retirada del apoyo vital.

considerarse un paso en la dirección correcta, en especial teniendo en cuenta que los resultados iniciales son equivalentes. Estas proyecciones elevan también las expectativas para el ensayo en curso del TC-DMCI, y podrían conducir a un aumento generalizado de las tasas de TC-DMCI si los resultados del ensayo son favorables (26). Por último, cabría prever que la aplicación con éxito del TC-DMCI en los Estados Unidos tuviera un efecto proporcionalmente aún mayor en el TC pediátrico, ya que los corazones de donantes de menor edad tienen de forma intrínseca una mayor resistencia a la lesión isquémica.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Nuestro estudio debe interpretarse en el contexto de varias limitaciones importantes. En primer lugar, se trata de un análisis basado en un registro (que depende de la entrada de datos realizada por cada uno de los centros de TC), con un tamaño de la muestra limitado y un seguimiento a corto plazo. Sin embargo, aun así es la serie de casos más grande de TC-DMCI de adultos publicada hasta la fecha. En segundo lugar, el registro UNOS no tenía una granularidad de los datos respecto a características importantes del proceso de obten-

ción del corazón de los donantes DMCI. Por ejemplo, no dispusimos de información relativa a los posibles cambios de sedación/anestesia antes de la muerte, ni de las intervenciones de «asistencia de confort» (caso de que las hubiera habido) aplicadas por los médicos de la unidad de cuidados intensivos a los posibles donantes DMCI. Tampoco pudimos determinar qué tipo de protocolo de obtención del órgano se utilizó tras la declaración de la muerte circulatoria, si se aplicó al donante una PRN, si se utilizó un sistema de perfusión *ex vivo* como el OCS, ni el tiempo pasado por el corazón del donante en el OCS. Así pues, no pudimos comparar los resultados de diferentes protocolos de obtención del órgano de DMCI. Es de la máxima importancia el hecho de que no dispusiéramos de información detallada respecto a las intervenciones de reanimación aplicadas ni respecto a la evaluación funcional del corazón del donante tras la parada circulatoria. Por la misma razón, evitamos especular sobre el efecto exacto del tiempo total de isquemia en el TC-DMCI. Los resultados del ensayo de TC-DMCI actualmente en curso y de los informes de los diversos centros de TC deberán aportar nueva luz sobre estas preguntas todavía sin respuesta. En tercer lugar,

como se ha señalado antes, el registro UNOS no capta la información relativa al FPI que requiere ACM o un mayor uso de fármacos inotrópicos (9), por lo que presentamos el FPI medido con variables de valoración «duras» (FPI causante de muerte o retrasplante). Esto podría haber comportado una infravaloración de la prevalencia del FPI en nuestro análisis. En cuarto lugar, aunque utilizamos tanto análisis tradicionales como análisis con emparejamiento por PP para comparar los resultados del TC-DMCi con los del TC-DMCe, hay muchos factores relativos a la función del corazón del donante o al estado clínico del receptor y el conocimiento experto de cada centro concreto de TC que pueden afectar a los resultados tras el TC pero que no pueden captarse con exactitud mediante los análisis de grandes bases de datos. En quinto lugar, hay varios factores aparte del grupo sanguíneo del receptor y del nivel de urgencia del UNOS que pueden afectar a los tiempos de permanencia en las listas de espera para el TC, como la edad del receptor, el sexo, la altura, el IMC, la región del UNOS para la lista de espera o las prácticas habituales de aceptación de donantes del centro de TC. Dado el tamaño limitado de la muestra, en este análisis preliminar no evaluamos la interacción entre todos esos factores y los tiempos de permanencia en las listas de espera para el TC-DMCi. Por último, este estudio tiene un seguimiento a corto plazo (mediana ~6 meses). Es crucial la realización de estudios a largo plazo con un mayor tamaño muestral, y la obtención de datos más granulares (incluidos los de episodios de rechazo y vasculopatía de aloinjerto cardíaco) para disponer de más información sobre la seguridad de los TC-DMCi en los Estados Unidos.

CONCLUSIONES

Este análisis de la base de datos UNOS sugiere unos resultados iniciales favorables de los TC de adultos realizados con el uso de donantes DMCi cuidadosamente

seleccionados en los Estados Unidos. Además, calculamos que puede haber un aumento sustancial en el número de TC con el uso y la adopción generalizados de los donantes DMCi. La confirmación de los resultados clínicos en los ensayos actualmente en curso deberá ayudar a apreciar el inmenso potencial de los donantes DMCi en el TC.

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 Shivank Madan, Center for Advanced Cardiac Therapy, Division of Cardiology, Montefiore Medical Center/Albert Einstein College of Medicine, 111 East 210th Street, Bronx, New York 10467, Estados Unidos. Correo electrónico: smadan@montefiore.org. Twitter: @ShivankMadanMD.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

BASADA EN SISTEMAS: La experiencia inicial con el TC de donantes DMCi adultos cuidadosamente seleccionados sugiere unos resultados similares a los obtenidos con donantes DMCE.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Los resultados iniciales prometedores tras el TC, junto con el número creciente de posibles donantes DMCi en los Estados Unidos hace que sean necesarios nuevos estudios sobre los métodos para optimizar la obtención y la asignación de los órganos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kittleson MM, Kobashigawa JA. Cardiac transplantation: current outcomes and contemporary controversies. *J Am Coll Cardiol HF*. 2017;5:857-868.
2. Rajab TK, Singh SK. Donation after cardiac death heart transplantation in America is clinically necessary and ethically justified. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004884.
3. Scheuer SE, Jansz PC, Macdonald PS. Heart transplantation following donation after circulatory death: expanding the donor pool. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40:882-889.
4. Beecher H. Report of the ad hoc committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death: The definition of irreversible coma. *Transplantation*. 1969;7: 204.
5. Messer S, Cernic S, Page A, et al. A 5-year single-center early experience of heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:1463-1475.
6. Chew HC, Iyer A, Connellan M, et al. Outcomes of donation after circulatory death heart transplantation in Australia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73: 1447-1459.
7. Uemura T, Ramprasad V, Hollenbeak C, Bezinover D, Kadry Z. Liver transplantation for hepatitis C from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN/UNOS data. *Am J Transplant*. 2012;12:984-991.
8. Siskind E, Akerman M, Maloney C, et al. Pancreas transplantation from donors after cardiac death: an update of the UNOS database. *Pancreas*. 2014;43:544-547.
9. Madan S, Saeed O, Shin J, et al. Donor troponin and survival after cardiac transplantation: an analysis of the United Network of Organ Sharing Registry. *Circ Heart Fail*. 2016;9: e002909.
10. Kransdorf EP, Kittleson MM, Benck LR, et al. Predicted heart mass is the optimal metric for size match in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:156-165.

11. Madan S, Saeed O, Vlismas P, et al. Outcomes after transplantation of donor hearts with improving left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1248-1258.
12. Organ Procurement and Transplantation Network. Accessed April 30, 2021. <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/glossary/>
13. Moonsamy P, Axtell AL, Ibrahim NE, et al. Survival after heart transplantation in patients bridged with mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2892-2905.
14. Cogswell R, John R, Estep JD, et al. An early investigation of outcomes with the new 2018 donor heart allocation system in the United States. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39:1-4.
15. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med.* 2015;372:1213-1222.
16. Austin PC. Using the standardized difference to compare the prevalence of a binary variable between two groups in observational research. *Communications in Statistics-Simulation and Computation.* 2009;38:1228-1234.
17. Messer S, Page A, Axell R, et al. Outcome after heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:1311-1318.
18. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transplant Int.* 2016;29:749-759.
19. Chan EY, Olson LC, Kisthard JA, et al. Ischemic cholangiopathy following liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Liver Transplant.* 2008;14:604-610.
20. Hong JC, Yersiz H, Kositamongkol P, et al. Liver transplantation using organ donation after cardiac death: a clinical predictive index for graft failure-free survival. *Arch Surg.* 2011;146:1017-1023.
21. Hart A, Lentine K, Smith J, et al. OPTN/SRTR. 2019 annual data report: kidney. *Am J Transplant.* 2021;21:21-137.
22. Kwong A, Kim W, Lake J, et al. OPTN/SRTR. 2019 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2021;21:208-315.
23. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, et al. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. *Lancet.* 2015;385:2585-2591.
24. Singh SSA, Banner NR, Rushton S, Simon AR, Berry C, Al-Attar N. ISHLT primary graft dysfunction incidence, risk factors, and outcome: a UK national study. *Transplantation.* 2019;103:336-343.
25. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. Elsevier; 2014.
26. Donors After Circulatory Death Heart Trial. Accessed May 1, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03831048>
27. Jawitz OK, Raman V, DeVore AD, et al. Increasing the US heart transplant donor pool with donation after circulatory death. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159:e307

PALABRAS CLAVE DMCE, DMCi, donación tras muerte cerebral, donación tras muerte circulatoria, trasplante de corazón, resultados del trasplante

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