



**Características clínicas y diferencias de tamaño donante-receptor en trasplante cardíaco de adultos**

**Jaime Andrés Parra Puerto, MD**

Médico Internista

**Diego Alejandro Rangel Rivera, MD**

Médico Internista

Trabajo presentado como requisito para optar por el

Título de Cardiología

Bogotá D.C. Colombia

2023

**Características clínicas y diferencias de tamaño donante-receptor en trasplante cardíaco de adultos**

**Jaime Andrés Parra Puerto, MD**

Médico Internista

Fellow de Cardiología

**Diego Alejandro Rangel Rivera, MD**

Médico Internista

Fellow de Cardiología

**María Juliana Rodríguez González, MD**

Especialista en Medicina Interna, Cardiología y falla cardíaca.

Tutor Temático

**Danna Cruz Reyes, PhD**

Doctora en Estadística

Tutor Metodológico

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Cardiología

Universidad del Rosario

Bogotá D.C. – Colombia 2023

## **Identificación del proyecto**

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Título de la investigación: Características clínicas y diferencias de tamaño donante-receptor en trasplante cardíaco de adultos

Instituciones participantes: Universidad del Rosario; laCardio-Instituto de Cardiología.

Tipo de investigación: Observacional de cohorte retrospectivo

Investigador principal: Jaime Andrés Parra Puerto, MD

Investigadores asociados: Diego Alejandro Rangel Rivera, MD

Asesor clínico o temático: María Juliana Rodríguez González, MD

Asesor metodológico: Danna Cruz-Reyes, PhD

## Tabla de contenido

Resumen	6
Abstract	7
1. Introducción	8
1.1. Planteamiento del problema	8
2. Justificación	10
3. Marco Teórico	11
3.1. Implicaciones médicas del trasplante cardíaco	11
3.2. Epidemiología	12
3.3. Sobrevida e impacto en calidad de vida	12
3.4. Factores de sobrevida	13
3.5. Discordancia (mismatch)	13
3.5.1. Discordancia por edad y sexo	14
3.5.2. Discordancia por medidas antropométricas	15
3.5.3. Discordancia basado masa predicha del corazón (MPC)	15
4. Pregunta de investigación	17
4. Objetivos	18
4.1. Objetivo general	18
4.2. Objetivos específicos	18
5. Formulación de hipótesis	18
5.1. Hipótesis nula	18
5.2. Hipótesis alterna	18
6. Metodología	19
6.1. Diseño metodológico	19
6.2. Población	19
6.3. Criterios de inclusión:	19
6.4. Criterios de exclusión:	19
6.5. Tamaño de muestra:	19
6.6. Definición y operacionalización de variables	21
6.7. Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos	24
6.8. Plan análisis de datos	25
6.9. Alcances y límites de la investigación	25
7. Aspectos éticos	27

7.1	Categoría de la investigación	28
7.2	Uso de datos personales	28
8.	Administración del proyecto	29
8.1.	Presupuesto	29
8.2.	Cronograma	30
9.	Resultados	31
10.	Discusión	40
11.	Alcances y límites	43
12.	Conclusiones	44
13.	Referencias	45

## **Resumen**

**Introducción:** El trasplante de corazón (TC) es una opción bastante sustentada en la evidencia que debe considerarse en los pacientes con falla cardíaca avanzada el adecuado emparejamiento del donante y receptor se ha asociado con menores tasas de mortalidad y disfunción del injerto, en la actualidad el estándar para definir en emparejamiento es el peso se considera que la valoración por masa cardíaca predicha podría tener un mayor impacto en el emparejamiento para los trasplantes cardíacos. **Objetivo:** Determinar las características clínicas de la población llevada a primer trasplante cardíaco la Fundación CardioInfantil durante el período de 2005-2022 y evaluar si hay diferencia porcentual en el tamaño predicho de masa ventricular entre donante y receptor de trasplante cardíaco en comparación con la diferencia porcentual de peso corporal entre estos mismos grupos. **Métodos:** Será un estudio observacional de corte transversal analítico. **Resultados esperados:** Determinar las características de la población llevada a TC en la Fundación CardioInfantil – Instituto de Cardiología para compartir la experiencia institucional. **Conclusión esperada:** detectar si existen algunas diferencias entre el emparejamiento del donante receptor por peso corporal frente al emparejamiento por masa cardíaca predicha.

**Palabras claves:** Trasplante de Corazón, Insuficiencia Cardíaca, mortalidad, Rechazo de Injerto.

## **Abstract**

**Introduction:** Heart transplantation is an option that is well supported by evidence to consider in patients with advanced heart failure. **Objective:** To determine the clinical characteristics of the population that underwent the first heart transplant at the Fundación CardioInfantil during the period 2005-2022 and to evaluate whether there is a difference in percentage for the predicted size of ventricular mass between donor and recipient of heart transplant compared to the percentual difference in body weight between these same groups. **Methods:** This will be an observational, cross-sectional, analytical study. **Results:** Between 2005-2022, information was collected from 92 patients receiving a CT scan along with the respective donor data, with a median follow-up of 38.8 months, with an all-cause mortality rate of 17.4%. Weight-matching was documented in 20.6% of patients with a median age of 44 years and weight of 64.7 kg. Most of these patients were men and had a mortality at one-year follow-up of 15.8%. According to predicted heart mass matching, the distribution found was paired 13.0% lower than the recipient, 65.2% greater than the recipient, the matched group had an average matching of 17.3% and the one-year mortality rate was much lower than the other two groups, at 1%.

**Key words:** Heart transplantation, Heart failure, mortality, Graft rejection.

## **1. Introducción**

En diciembre de 1967, Christiaan Neethling Barnard realiza el primer trasplante cardíaco (TC) en Ciudad del Cabo (Sudáfrica), siendo considerado un hito en la medicina moderna(1). Inicialmente hubo un crecimiento exponencial en el número de casos reportados pero el pronóstico de vida a 1 año era pobre (cerca al 20%), cambiando sustancialmente con la introducción de la ciclosporina a mediados de los años 80s(2). Desde entonces el TC se ha constituido como el estándar de tratamiento en pacientes con falla cardíaca avanzada (FCA) pero encuentra restringido en la mayoría de las ocasiones por el número limitado de donadores(3).

En Colombia existen 8 programas de trasplante cardíaco en Bogotá, Medellín, Cali y Bucaramanga. La unidad de Trasplante Cardíaco de la Cardio-Fundación Cardiointantil fue fundada en el 2005 y hasta el 2022 ha realizado un total de 103 de trasplantes cardíacos en pacientes adultos. Para septiembre de 2021 un total de 24 personas se encuentra en lista de trasplante cardíaco en Colombia según datos del Instituto Nacional de Salud. Desde 1985 hasta el 2017, se realizaron un total de 1182 trasplantes de corazón en Colombia, con un promedio en el último lustro de cerca de 70 casos por año en el territorio nacional(4).

En la actualidad la selección de órgano en trasplante cardíaco se basa en el peso del donante y el receptor con una diferencia máxima aceptada del 30% de acuerdo a las guías ISALT del 2022 (5), sin tener una correlación estrecha con el tamaño del corazón. De esta manera, se plantea establecer la correlación entre las variables antropométricas, entre donante y receptor, en comparación con la masa predicha del corazón y la diferencia porcentual entre los sujetos. Por lo anterior, conocer las características y los resultados de los pacientes de nuestra institución se considera un tema relevante de investigación clínica.

### **1.1. Planteamiento del problema**

El TC representa una opción terapéutica esperanzadora en los pacientes con FCA. Sin embargo, el manejo y seguimiento de estos pacientes es complejo y debe ser realizado por expertos en el área. Cada institución con la capacidad de realizar TC debería realizar un análisis del tipo de paciente sometido a este procedimiento y conocer los resultados en el corto y largo plazo, al comparar con otras instituciones.

En la Fundación Cardiointantil-Instituto de Cardiología se realizan de forma constante TC, incluso durante el período de pandemia asociada al COVID-19. El trabajo realizado por el equipo

multidisciplinario de la Unidad de Trasplante Cardíaco y falla durante el análisis de los candidatos a TC es minucioso y aborda diferentes esferas del paciente incluyendo el aspecto médico, social, psicológico y nutricional. Cada uno de estos aspectos es registrado en la historia clínica antes y después del TC, por lo cual ofrece una fuente confiable de información.

El objetivo de este protocolo de trabajo es extraer la información de cada paciente que ha recibido un TC en la institución, evaluando las diferencias entre las variables antropométricas de los receptores en comparación con los donantes con base en las diferencias de peso y masa cardíaca predicha para así compartir nuestra experiencia y resultados de manera nacional e internacional, fomentando la discusión y el crecimiento académico. Asimismo, se desea evaluar si existen variables para la elección de un adecuado emparejamiento donante-receptor (D-R) que impliquen cambios en el pronóstico y su impacto en mortalidad por todas las causas.

## 2. Justificación

El TC es una opción bastante sustentada en la evidencia recolectada en las últimas décadas. Se debe considerar su uso en los pacientes con falla cardíaca avanzada en quien se ha documentada de forma objetiva una reducción de la capacidad funcional pese al uso de la terapia convencional o en presencia de condiciones que no permitan su uso(3). También, se debe considerar en el escenario agudo en presencia choque cardiogénico que no responde a la terapia máxima farmacológica, el uso de dispositivos mecánicos o en presencia de arritmias ventriculares refractarias(6). El paciente candidato a trasplante debe cumplir una serie de factores clínicos, sociales, económicos y psicológicos para su ingreso a lista descartando siempre contraindicaciones como: hipertensión pulmonar irreversible, cirrosis, enfermedad renal avanzada, consumo de alcohol, entre otras(3).

La evaluación previa al trasplante debe incluir un análisis de sensibilización, definida como la presencia de anticuerpos del receptor frente a diversos antígenos producto de la exposición previa en transfusiones de sangre, embarazo, trasplantes previos, homoinjertos o el uso de dispositivos de asistencia ventricular previo al trasplante(7). Su detección está relacionada con falla del injerto, rechazo y mortalidad(7). Este aspecto es de particular importancia en mujeres donde se ha descrito una mayor prevalencia de anticuerpos contra el sistema del antígeno leucocitario humano (HLA)(8). Toda esta información es recolectada y analizada por el grupo de la Unidad de Trasplante y Falla cardíaca de la FCI en los candidatos a TC.

La Fundación CardioInfantil-instituto de Cardiología se considera un centro de referencia en falla y trasplante cardíaco. Se inicio la recolección de información sistematizada en RedCap para conocer los datos de los pacientes que han recibido TC en cuanto a sus características demográficas, clínicas, ecocardiográficas y del postoperatorio inmediato. De igual forma, evaluar los desenlaces en el seguimiento facilita la realización de un diagnóstico institucional permitiendo comparar nuestros resultados con el resto del mundo y verificar si existen diferencias que requieran modificar las políticas y protocolos que actualmente se usan durante el manejo de estos pacientes.

### 3. Marco Teórico

#### 3.1. Implicaciones médicas del trasplante cardíaco

La mejoría en los protocolos para el transporte y conservación de órganos, el tratamiento para la hepatitis C y los problemas crecientes de adicción a opiáceos han permitido establecer un panorama más alentador para el paciente en espera de un órgano(6). Lo anterior sumado a cambios realizados en los criterios de priorización de la United Network for Organ Sharing (UNOS) han favorecido una reducción de la mortalidad en lista de espera de TC(9). De esta manera, la Sociedad Internacional del Trasplante del Corazón y Pulmón (International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHTL) lleva un registro superior 140.000 pacientes con TC en más de 400 programas alrededor del mundo.

La evaluación del donador es un ejercicio crítico para garantizar un número suficiente de órganos con buenos resultados en el seguimiento. El primer dato para considerar es la edad y actualmente pacientes hasta los 60-65 año son considerados potencialmente como donantes(10). En Colombia el ministerio de salud y protección social a través del decreto 2493 de agosto de 2004 determina los aspectos técnicos relacionados con la oferta, rescate, traslado y trasplante cardiaco indicando que dentro de la información mínima para la oferta de un corazón se incluyan variables antropométricas como edad, peso, talla y sexo. El análisis también debe involucrar una revisión de la historia cardiovascular previa, la búsqueda de enfermedades infecciosas transmisibles, cáncer diseminado y datos relacionados al evento que llevó a la muerte cerebral incluyendo la necesidad de vasopresores, inotrópicos y reanimación cardiopulmonar(6).

Se debe incluir el ecocardiograma transtorácico y en mayores de 40-45 años se recomienda realizar una arteriografía coronaria en caso de ecocardiograma anormal. De esta manera, se ha descrito que los no donadores usualmente son mayores de 50 años, mujeres, hipertensos, diabéticos, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor a 50% y la causa de muerte estaba relacionada con enfermedad cerebrovascular(11). Otro factor clave a considerar es el tiempo de isquemia, considerando que un valor mayor a 4-5 horas es de mal pronóstico, especialmente cuando el donador tiene más de 60 años o está asociado a septum interventricular mayor a 1,3 cm(12).

La decisión final sobre el uso del corazón del donante -es tomada durante la recolección del órgano, donde se valoran las arterias coronarias y se descarta la presencia de hipertrofia o dilatación(6). Una vez se ha logrado con éxito el procedimiento, el uso de la terapia inmunosupresora con un protocolo de inducción tiene el objetivo de favorecer la tolerancia inmunológica al injerto dado que el mayor

riesgo de rechazo ocurre en los primeros meses(13). No obstante, esta terapia no está libre de efectos negativos por lo que se requiere un seguimiento estrecho que permita ajustar los medicamentos a una dosis baja que garantice un efecto inmunosupresor suficiente pero con el riesgo mínimo de eventos como infecciones, lesión renal o neoplasias(14).

### **3.2. Epidemiología**

De acuerdo con datos de los Estados Unidos se estima que la prevalencia de falla cardíaca estadio D en ese país se localiza entre 200.000-300.000 personas(15). Los avances en las terapias farmacológicas y no farmacológicas junto con el envejecimiento poblacional favorecen un número creciente de pacientes con falla cardíaca en estadios avanzados pese a que el número de potenciales donadores permanece relativamente estable en el tiempo, con lo cual se realizan aproximadamente 4000-5000 trasplantes de corazón alrededor del mundo cada año(6). Según datos reportados en el Registro Internacional de Trasplante de Órganos Torácicos (The International Thoracic Organ Transplant Registry) del ISHLT, entre el 2010-2018 cerca de 33.800 personas recibieron un trasplante cardíaco, siendo la mayoría realizados en los Estados Unidos (54,9%) con una edad promedio de 57 años y un ligero predominio del sexo masculino (58%)(16).

### **3.3. Sobrevida e impacto en calidad de vida**

La selección del paciente candidato a trasplante cardíaco requiere un proceso metódico de selección tomando en cuenta algunos factores ya mencionados como la limitación de donantes, los riesgos quirúrgicos y el estricto régimen de manejo médico posterior a éste. Aun así, un caso exitoso de trasplante garantiza un mejor pronóstico que la historia natural de la falla cardíaca avanzada dependiente de inotrópicos, cuya mortalidad es cercana al 100% a 1 año mientras que en pacientes estadio D ambulatorios no dependiente de inotrópicos la mortalidad a 1 año puede oscilar entre el 20-30% de acuerdo con la situación clínica(17).

Los datos del registro del ISTHL muestran una tendencia a mejoría de sobrevida al años en comparación con las décadas pasadas, con una sobrevida a 1 año superior al 85% en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco entre el 2012-2017(16). Asimismo, lo anterior se traduce en una sobrevida a 5 años cercana al 70% y una esperanza de vida promedio de 12 años posterior al trasplante(16). Lo anterior, se suma al claro beneficio documentado en la vida diaria. Al comparar con controles sanos, los pacientes con trasplante tienen menor capacidad funcional pero es sustancialmente mejor frente a su condición previa al trasplante al igual que en existe una notoria mejoría en los cuestionarios de calidad de vida(18).

### **3.4. Factores de sobrevida**

Un metaanálisis publicado en el 2018 evaluó el riesgo de mortalidad a 1 año e incluyó 62 estudios observacionales con más de 280.000 pacientes mayores de 18 años receptores de trasplante cardíaco realizados entre 1983 a 2013(19). Este trabajo mostró que la mayoría de receptores son hombres (67-91%) con una edad entre 29-44 años mientras que los donadores también en su mayoría son hombres (49-72%) pero cuya edad oscilaba entre 32-55 años. En cuanto a las características del receptor asociados a mortalidad a 1 año, se encontraron las siguientes: mayor edad, la causa de falla cardíaca estuviera en relación con una enfermedad congénita, valores de creatinina más altas, diabetes mellitus, diálisis, ventilación mecánica invasiva y la necesidad de soporte mecánico circulatorio. Mientras que los factores relacionados con el donador, se vinculó a peor pronóstico una mayor edad y un mayor tiempo de isquemia(19).

Los desenlaces a largo plazo por el contrario han sido menos estudiados. Sin embargo, un trabajo observacional de un centro de Alemania con más de 172 pacientes describe la mortalidad a largo plazo y los factores asociados en pacientes con trasplante cardíaco al dividir los pacientes en sobrevivientes y no sobrevivientes(20). Los autores describen que no existía asociación en el desenlace de mortalidad de algunas condiciones como la edad, el sexo, la FEVI y la extensión del compromiso aterosclerótico de los lechos carotídeos, coronarios y de arterias periféricas. Por otro lado, se encontraron algunas condiciones vinculadas a los no sobrevivientes: una peor clase funcional, un inicio más temprano de vasculopatía del injerto, una peor función del ventrículo derecho, el menor uso de betabloqueadores, mayor frecuencia de inicio de diálisis y los donantes respectivos eran más obesos. Otros factores que se vincularon a mortalidad fueron una menor cantidad de linfocitos CD4 (frente a un aumento proporcional de linfocitos CD8) y valores de proteína C reactiva más altos(20).

### **3.5. Discordancia (mismatch)**

Varios factores modifican el pronóstico del paciente con trasplante cardíaco y su identificación debe ir acompañado de conductas terapéuticas para la corrección, buscando mejorar el escenario para el paciente en búsqueda un donante. Una de las características críticas a la hora de proceder en la recepción de un donante, es un adecuado emparejamiento (matching) entre el receptor y el donante (D-R)(21). Consiste en el proceso mediante el cual se revisan algunas variables del donante y receptor determinado compatibilidad(22). Este requisito ha sido bastante estudiado en el pasado y las guías refuerzan su uso para tratar de maximizar la utilización de órganos(6).

Clásicamente, el emparejamiento D-R era evaluado a través de las características antropométricas (peso y Talla), especialmente basado en el peso. Así, las guías recomiendan utilizar donantes con una relación del peso (mayor o menor) del 30 % del peso del receptor (10 % si se realiza con donante mujer/receptor hombre)(23). Sin embargo, la sumatoria de evidencia ha permitido establecer algunas limitaciones de este único parámetro para uso en la práctica clínica al no tomar en cuenta la composición corporal y asumir una relación directa entre el tamaño corporal y el del corazón(24). Lo anterior ha obligado a explorar otras opciones en relación con fórmulas alométricas y el uso de variables inmunológicas que tienen mayor precisión y capacidad pronóstica a la hora de tomar una decisión sobre la compatibilidad de un trasplante cardíaco.

### **3.5.1. Discordancia por edad y sexo**

La mejoría de los programas de trasplante y el cambio de la composición poblacional ha llevado a la modificación del umbral para considerar el trasplante cardíaco como terapia para pacientes incluso mayores a los 70 años basado en una evaluación integral. También, como parte de ampliar el pool de los donadores la edad se ha ido aumentando hasta los 60-65 años. La edad del donante se ha vinculado principalmente a desenlaces tempranos al trasplante mientras que la edad del receptor suele afectar típicamente los desenlaces a largo plazo(25). Un estudio observacional de 509 pacientes dividió los pacientes de acuerdo con la edad en cuatro grupos: donante joven si menor a 50 años; donador viejo si mayor a 50 años; receptor joven si menor a 60 años; y receptor viejo si mayor a 60 años(26). Este trabajo encontró que la mejor supervivencia correspondía a la combinación de donador y receptor joven. Sin embargo, otras condiciones como la vasculopatía del injerto grado 2 o más fue más frecuente en los receptores jóvenes, sobre todo al recibir un trasplante de donador viejo(26).

El corazón entre mujeres y hombres es diferente en términos de masa, tamaño y función ventricular. Diferentes estudios han mostrado un peor pronóstico en la incompatibilidad de sexo, probablemente por la diferencia en las medidas antropométricas asociándose al sobrecrecimiento del injerto y fallas de la contractilidad(27). Esto se traduce en mayores tasas de rechazo agudo, falla primaria del injerto y vasculopatía del injerto. Este factor tiene mayor relevancia en los pacientes que son trasplantados como extrema urgencia(28).

### **3.5.2. Discordancia por medidas antropométricas**

La recomendación actual de las guías internacionales está basada en la utilización de la compatibilidad usando el peso corporal dado que el uso de un corazón proveniente de un donador con un tamaño menor al 70% del receptor se ha vinculado a peor pronóstico(23). No obstante, se ha demostrado que hay pobre asociación entre hay pobre correlación entre el peso y el ventrículo izquierdo tanto para hombres como mujeres. De esta manera, estudios de pacientes de UNOS han fallado en demostrar asociación entre un peso por debajo o por encima del receptor y desenlaces duros como mortalidad por todas las causas(24). Asimismo, se ha evaluado la importancia del índice de masa corporal (IMC) dentro de la evaluación de la compatibilidad de pacientes pre-trasplante. De acuerdo con el registro del ISHLT entre 1994 a 2013 con 52,455 pacientes encontró que un peso menor al 70% del peso del donante frente al receptor se asoció con un aumento de la mortalidad (29).

Otros grupos de trabajo han explorado de forma reciente la compatibilidad de tamaño basado en la altura. Un trabajo que incluyó a pacientes del registro UNOS entre 1990 a 2016 (n=44 877) clasificó los pacientes de acuerdo con la diferencia mayor a 10% o mayor a 15% en la altura corporal para considerar discordancia moderado o severo, respectivamente, evaluando un desenlace primario de mortalidad a 1 año. Se encontró que tanto la diferencia moderada (HR= 1,15; 95% IC, 1,02-1,30) como la severa (HR= 1,38; 95% IC, 1,10-1,74) estuvieron asociadas de forma significativa con peores desenlaces(30). Esta asociación fue incluso más fuerte en pacientes que recibían un retrasplante.

### **3.5.3. Discordancia basado masa predicha del corazón (MPC)**

Ante las dificultades del uso de medidas como el peso al determinar la compatibilidad D-R de trasplante cardíaco (sobre todo al comparar mujer donante frente a receptor masculino), se han desarrollado diferentes formas para mejorar la precisión de esta evaluación. De esta manera, el MCP ha surgido como una herramienta con mayor precisión que toma en cuenta la edad, género, peso y talla y se calcula a partir de fórmulas basadas en resonancias cardíacas de individuos sanos(31,32). Estas ecuaciones suelen infraestimar la masa cardíaca, pero se ha demostrado una correlación moderada cuando se compara con la masa cardíaca real al extraer el órgano(33). Así, se ha encontrado asociación significativa cuando se toma un umbral menor a 0,85 para evaluar compatibilidad basado en MCP.

Uno de los estudios que ha evaluado este concepto fue realizado en los Estados Unidos (n=19,168) e incluyó a receptores de trasplante cardíaco del registro UNOS entre el 2007 al 2016, encontrando que un corte inferior a 0,86 identificaba a pacientes con mayor mortalidad en el seguimiento(34). Este mismo estudio encontró que con este corte, aproximadamente el 30% de los pacientes no aceptados por discordancia de peso podrían ser compatibles con el uso de PMC. El segundo estudio evaluó a pacientes pertenecientes al registro de trasplante cardíaco del Reino Unido entre 1995-2017 encontrando que un corazón de tamaño menor por MCP se asoció con una disminución de la supervivencia a 1 año, una asociación que fue especialmente significativa para los receptores con hipertensión pulmonar(35). Se documentó además que los receptores tenían mejores resultados si recibían un órgano con un ventrículo derecho sobredimensionado en >10% basada en la estimación específica de masa predicha de esta cavidad(35). A la par de los anteriores estudios, un trabajo reciente documentó que una incompatibilidad por MCP tanto inferior o superior se asocia de forma significativa a peores desenlaces(36).

#### **4. Pregunta de investigación**

¿Existen diferencias en el porcentaje de emparejamiento D-R basado en su peso corporal frente al emparejamiento por la masa cardíaca predicha en la población adulta llevada a trasplante cardíaco en la Fundación CardioInfantil-Instituto de Cardiología De Bogotá?

## **4. Objetivos**

### **4.1. Objetivo general**

Comparar la concordancia del emparejamiento D-R según el peso corporal y masa cardíaca predicha en la población adulta llevada a trasplante cardíaco en la Fundación CardioInfantil-Instituto de Cardiología de Bogotá en el período de 2005-2022.

### **4.2. Objetivos específicos**

Describir de manera detallada las características sociodemográficas, clínicas y ecocardiográficas de los adultos sometidos a trasplante cardíaco en la Fundación CardioInfantil-Instituto de Cardiología de Bogotá, durante el periodo de 2005 a 2022.

Estimar la tasa de mortalidad a los 30 días en la cohorte de pacientes sometidos a trasplante cardíaco en la Fundación CardioInfantil entre 2005 y 2022.

Evaluar la discordancia entre donantes y receptores (D-R) utilizando diversas variables basales de los pacientes antes del trasplante cardíaco (TC).

Realizar un análisis exploratorio para examinar la relación entre el emparejamiento donante-receptor (D-R) por peso, la masa ventricular predicha y la mortalidad por todas las causas en la población de trasplante cardíaco.

Realizar un análisis exploratorio único utilizando un árbol de decisión para evaluar cómo el emparejamiento donante-receptor (D-R) por peso, la masa ventricular predicha, el tiempo en lista de espera, el desajuste de masa corporal predicha (MCP mismatch) y el peso del receptor, se relacionan con la mortalidad por todas las causas en pacientes de trasplante cardíaco.

## **5. Formulación de hipótesis**

### **5.1. Hipótesis nula**

No existen diferencias en el porcentaje de emparejamiento D-R basado en su peso corporal frente al emparejamiento por la masa cardíaca predicha en la población adulta llevada a trasplante cardíaco en la Fundación CardioInfantil-Instituto de Cardiología de Bogotá con respecto a otras partes del mundo.

### **5.2. Hipótesis alterna**

Existen diferencias en el porcentaje de emparejamiento D-R basado en su peso corporal frente al emparejamiento por la masa cardíaca predicha en la población adulta llevada a trasplante cardíaco en la Fundación CardioInfantil-Instituto de Cardiología de Bogotá con respecto a otras partes del mundo.

## 6. Metodología

### 6.1. Diseño metodológico

Estudio observacional descriptivo longitudinal.

### 6.2. Población

Pacientes referidos a clínica de Falla cardíaca con diagnóstico de insuficiencia cardíaca avanzada llevados a primer trasplante ortotópico de corazón en la Fundación CardioInfantil – Instituto de Cardiología en el período comprendido en el periodo de 2005-2022.

### 6.3. Criterios de inclusión:

- Paciente hombre o mujer  $\geq 18$  años
- Trasplante cardíaco realizado o derivado a la Fundación CardioInfantil entre los años 2005-2022
- Primer trasplante cardíaco
- Contar con registros completos de paciente receptor y donante.

### 6.4. Criterios de exclusión:

- Embarazo o lactancia
- Pacientes en terapia de reemplazo renal.
- Falta de datos de cateterismo derecho pre-trasplante institucional
- Cáncer en recaída

### 6.5. Tamaño de muestra:

Para calcular el tamaño de la muestra en un estudio como el que describes, donde se estima la mortalidad a los 30 días, se puede utilizar la fórmula para estimar el tamaño de la muestra en estudios de proporciones. La fórmula general es:

$$n = (Z^2 \times P \times (1 - P)) / E^2$$

Donde:

n es el tamaño de la muestra. (37)

Z es el valor Z correspondiente al nivel de confianza deseado (por ejemplo, 1.96 para un 95% de confianza).

P es la proporción esperada (en este caso, la tasa de mortalidad o supervivencia esperada).

E es el margen de error aceptable.

Luego el cálculo del tamaño de la muestra, estimamos que la mortalidad a los 30 días sería del 4% entre los receptores de un corazón (38), Se requeriría un tamaño muestral de aproximadamente 59 pacientes para estimar la tasa de mortalidad y una tasa de supervivencia esperada del 96% con un margen de error del 5%. Se incluyeron todos los pacientes que podrían haberse perdido durante el seguimiento, que cumplen los criterios de elegibilidad, el tamaño de la muestra de 95 pacientes.

## 6.6. Definición y operacionalización de variables

La siguiente tabla discrimina las variables que el estudio pretende recopilar. Estas se incluirán en la herramienta de captura para su diligenciamiento por parte de los investigadores.

**Tabla 1. Operacionalización de variables.**

VARIABLE	DEFINICIÓN	NIVEL OPERATIVO	TIPO
<b>Variables generales.</b>			
Edad al ingreso	Número de años de vida al momento del trasplante.	Años cumplidos	Cuantitativa de razón
Sexo	Fenotipo de características sexuales secundarias.	2. Masculino 3. Femenino	Cualitativa nominal
<b>Antecedentes</b>			
Diagnóstico etiológico de falla cardiaca	Causa de falla cardiaca de acuerdo con etiología.	2. Isquémica 3. Valvular 4. Dilatada 5. Congenita 6. Depósito 7. Hipertrófica (Fase dilatada) 8. Malformaciones 9. Infiltrativa 10. Idiopática 11. Chagásica	Cualitativa nominal
FEVI	Valor reportado de fracción de eyección en ecocardiograma	Valor de FEVI en %	Cuantitativa de razón
Clasificación FEVI	Clasificación de falla cardiaca según la fracción de eyección en porcentaje según la clasificación de guías AHA 2022. (1)  (HFimpEF = Evidencia de aumento espontáneo o provocable de las presiones de llenado del VI)	2. ≥ 50% (HFpEF) 3. 40-49% (HFmrEF) 4. ≤ 40% (HFrEF) 5. > 40% con un valor previo < 40% (HFimpEF)	Cuantitativa ordinal
<b>Variables clínicas receptor</b>			
Talla	Medida convencional usada para determinar la estatura del individuo.	Metros	Cuantitativa razón
Peso	Medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto.	Kilogramos	Cuantitativa razón
IMC	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.	Kilogramos/m <sup>2</sup>	Cuantitativa razón

BSA	área de superficie corporal medida por fórmula de Du Bois en m <sup>2</sup>	m <sup>2</sup>	Cuantitativa razón
MCP(VI)	Masa ventricular izquierda predicha del ventrículo izquierdo de acuerdo a las variables antropométricas del receptor previo al trasplante (2)  Masa (g)= a · talla <sup>0.54</sup> (m) · peso <sup>0.61</sup> (kg)  a = 6.82 para mujeres y 8.25 para hombres.	g	Cuantitativa razón
MCP(VD)	Masa ventricular derecha predicha del ventrículo izquierdo de acuerdo a las variables antropométricas del receptor previo al trasplante (3)  Masa (g)= a · edad <sup>-0.32</sup> (años) · talla <sup>1.135</sup> (m) peso <sup>0.315</sup> (kg)  a = 10.59 para mujeres y 11.25 para hombres.	g	Cuantitativa razón
MCP	Masa ventricular predicha del corazón de acuerdo a las variables antropométricas del receptor previo al trasplante (4)  MCP(VI) + MCP(VD)	g	Cuantitativa razón
Diferencia en MCP	Diferencia de masa cardíaca esperada entre donante y receptor  [(MCPreceptor – MCPdonante)/(MCPreceptor)]*100	%	Cuantitativa ordinal
Grupo Sanguíneo	Grupo sanguíneo registrado en historia clínica,	1. O+ 2. O- 3. A+ 4. A- 5. B+ 6. B- 7. AB+ 8. AB-	Cualitativa nominal
<b>VARIABLES DONANTE</b>			
Edad al ingreso	Número de años de vida al momento del trasplante.	Años cumplidos	Cuantitativa de razón
Sexo	Fenotipo de características sexuales secundarias.	2. Masculino 3. Femenino	Cualitativa nominal
Causa de muerte	Causa de muerte del donante	2. Anoxia 3. Ictus 4. Trauma	Cualitativa nominal

		5. Tumor SNC 6. Otro	
Talla	Medida convencional usada para determinar la estatura del individuo.	Metros	Cuantitativa razón
IMC	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.	Kilogramos/m <sup>2</sup>	Cuantitativa razón
BSA	área de superficie corporal medida por fórmula de Du Bois en m <sup>2</sup>	m <sup>2</sup>	Cuantitativa razón
MCP(VI)	Masa ventricular izquierda predicha del ventrículo izquierdo de acuerdo con las variables antropométricas del donante previo al trasplante (2)  Masa (g) = a · talla <sup>0.54</sup> (m) · peso <sup>0.61</sup> (kg)  a = 6.82 para mujeres y 8.25 para hombres.	g	Cuantitativa razón
MCP(VD)	Masa ventricular derecha predicha del ventrículo izquierdo de acuerdo con las variables antropométricas del donante previo al trasplante (3)  Masa (g) = a · edad <sup>-0.32</sup> (años) · talla <sup>1.135</sup> (m) · peso <sup>0.315</sup> (kg)  a = 10.59 para mujeres y 11.25 para hombres.	g	Cuantitativa razón
MCP combinada	Masa ventricular predicha del corazón de acuerdo con las variables antropométricas del donante previo al trasplante (4)  MCP(VI) + MCP(VD)	g	Cuantitativa razón
<b>Variables Trasplante</b>			
Año de trasplante	Año en que se realiza trasplante de corazón	Año	Cuantitativa ordinal
<b>Desenlaces</b>			
Mortalidad por todas las causas	Muerte registrada en historia clínica o registro institucional de falla cardíaca	1. No 2. Si	Cualitativa dicotómica

### **6.7. Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos**

La información recolectada por parte de los investigadores se obtendrá de las historias clínicas en un formulario diseñado a partir de las variables aquí descritas. El estudio contará con una herramienta de recolección de información electrónica, diseñada para el estudio de manera exclusiva y confidencial a través de RedCap. Se capacitará a los investigadores o el personal que este designe frente al manejo de esta herramienta y el registro de la información.

El investigador o el personal designado, ingresará los datos que requiere el estudio a la herramienta de captura de información. La herramienta genera una validación automática permitiendo un control en el formato, en busca de discrepancias de los datos, y en caso de ser identificados, generará mensajes de error permitiendo la modificación o verificación de los datos ingresados, antes de la transferencia para gestión de datos. El investigador debe certificar que los datos registrados están completos y son precisos. La institución y los investigadores deben mantener un archivo de documentos originales en medio físico o digital de cada uno de los pacientes del estudio.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentada en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999. Todos los integrantes del grupo de investigación estarán listos para informar sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo, siempre que sean académicos y científicos, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular. Además, no se tomarán datos que permitan identificarlos. Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional. El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

Posterior a la realización del análisis de los datos, y la publicación de estos, se dejará la base de datos a disposición de la Fundación CardioInfantil – Instituto de Cardiología y el grupo de investigación de Cirugía Vascul, se guardará la base de datos un periodo no inferior a 5 años y posteriormente será destruida.

## 6.8. Plan análisis de datos

En este estudio, se llevará a cabo un análisis descriptivo observacional utilizando R. Se aplicarán medidas de tendencia central, ubicación y dispersión para las variables continuas, y se calcularán frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. Los resultados se presentarán en tablas y gráficos para facilitar la interpretación.

Para evaluar la incidencia de condiciones clínicas, se realizarán estimaciones puntuales y de intervalo. Las variables continuas se analizarán mediante la prueba t-student o la prueba no paramétrica de suma de rangos de Wilcoxon, dependiendo de si se cumplen los supuestos de normalidad. En el caso de las variables categóricas, se utilizarán tablas de contingencia, calculando el estadístico Ji-cuadrado o aplicando la prueba exacta de Fisher cuando sea necesario.

Como parte esencial de este análisis, se realizará un estudio bivariado exploratorio para identificar posibles factores de riesgo asociados a la mortalidad, incluyendo el análisis del emparejamiento según diferentes criterios antropométricos.

Además, se evaluará la concordancia entre el emparejamiento basado en peso y el emparejamiento basado en la masa cardíaca predicha. Para ello, se usará el coeficiente de Correlación de Pearson ( $r$ ) con el objetivo de examinar la relación lineal entre estas dos variables. Esto proporcionará una evaluación completa de la concordancia entre las variables estudiadas.

Como complemento a estos métodos, se incorporará un análisis de árbol de decisión, realizado en R utilizando el paquete **rpart**. Este análisis explorará de manera detallada la relación entre variables clave, como el tiempo en lista, el desajuste de masa corporal predicha y el peso del receptor, y su impacto en la mortalidad. Este enfoque permite visualizar patrones y relaciones complejas dentro de los datos, ofreciendo una perspectiva única y valiosa en el contexto de este estudio de trasplante cardíaco.

## 6.9. Alcances y límites de la investigación

La realización de este estudio de investigación favorece el conocimiento sobre el TC y la falla cardíaca en nuestro medio. La Fundación CardiInfantil al considerarse un centro de referencia nacional se constituye como una institución que refleja la situación del país y arroja datos que se acercan al comportamiento de estos pacientes. Así, permite comparar con datos de otros países y establecer diferencias, si es que las hay.

Al ser un estudio observacional, este trabajo no está libre de limitaciones. En primer lugar, el sesgo de información dado que se incluye la información registrada en la historia clínica o registrada previamente por profesional en salud especialista. Sin embargo, esta información es obtenida por especialistas en falla cardíaca con experiencia en TC y cada paciente requiere una evaluación exhaustiva dentro del proceso de candidatura para terapias avanzadas en falla cardíaca. De igual

forma, dado que se trata de pacientes con Enfermedades de alto costo, el registro y seguimiento por parte de la Unidad de Falla cardíaca es estricto y la no asistencia a controles pone en marcha diferentes estrategias para la localización del paciente para establecer su estado vital e invitarlo a continuar con los controles. Así, se garantiza una fuente con un nivel de confianza aceptable.

## **7. Aspectos éticos**

El estudio se realiza dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008, Pautas CIOMS y las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (GPC/ICH en sus siglas en inglés). Se tiene en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”. Esta investigación se clasifica en la categoría de sin riesgo. Ya que es un estudio retrospectivo en el que no se realizará ninguna intervención. Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud. Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de esta, reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán disponibles a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular. Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional. Por lo anterior, este estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable garantizará la confidencialidad de los datos mediante enmascaramiento con código creado por los investigadores, la custodia de los datos será responsabilidad del grupo de investigación y se almacenarán en el equipo de cómputo del departamento de investigación por el periodo propuesto y hasta cinco años después de finalizarla, de manera que no se revelarán duplicados o publicados a instituciones externas, y solo se usarán para el fin propuesto en este documento.

El protocolo de investigación propuesto por el estudio debe revisarse y aprobarse por un/a Junta de Revisión Institucional/Comité de Ética Independiente/Junta de Ética de Investigación, constituidos antes del inicio del estudio. Por lo anterior, se solicitará la aprobación del comité de ética de la Fundación CardioInfantil-Instituto de cardiología para poder llevar a cabo este estudio.

## **7.1 Categoría de la investigación**

Según resolución No 008430 de 1993: 1) investigación sin riesgo

## **7.2 Uso de datos personales**

La información recolectada por parte de los investigadores se obtendrá de las historias clínicas en un formulario diseñado a partir de las variables aquí descritas. El estudio contará con una herramienta de recolección de información electrónica, diseñada para el estudio de manera exclusiva y confidencial. Se capacitará a los investigadores o el personal que este designe frente al manejo de esta herramienta y el registro de la información.

El investigador o el personal designado, ingresará los datos que requiere el estudio a la herramienta de captura de información. La herramienta genera una validación automática permitiendo un control en el formato, en busca de discrepancias de los datos, y en caso de ser identificados, generará mensajes de error permitiendo la modificación o verificación de los datos ingresados, antes de la transferencia para gestión de datos. El investigador debe certificar que los datos registrados están completos y son precisos. La institución y los investigadores deben mantener un archivo de documentos originales en medio físico o digital de cada uno de los pacientes del estudio. Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999. Todos los integrantes del grupo de investigación estarán listos para informar sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo, siempre que sean académicos y científicos, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular. Además, no se tomarán datos que permitan identificarlos. Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional. El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

Posterior a la realización del análisis de los datos, y la publicación de estos, se dejará la base de datos a disposición de la Fundación CardioInfantil – Instituto de Cardiología y el grupo de investigación de Cirugía Vascular, se guardará la base de datos un periodo no inferior a 5 años y posteriormente será destruida.

## 8. Administración del proyecto

### 8.1. Presupuesto

RUBROS	CONTRAPARTIDA		TOTAL
	Recursos propios	Otras fuentes	
Equipos	\$ 3.600.000	\$ 0	\$ 3.600.000
Software	\$ 500.000	\$ 0	\$ 500.000
<b>TOTAL</b>	<b>\$ 4.100.000</b>	<b>\$ 0</b>	<b>\$ 4.100.000</b>

## 8.2. Cronograma

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Realización Protocolo de Investigación	■	■	■	■	■																				
Sometimiento del protocolo al comité técnico científico y de ética						■																			
Piloto de formatos de recolección de información							■	■																	
Recolección de información									■	■	■														
Tabulación de los datos											■	■	■	■											
Análisis de los datos														■	■	■									
Redacción de informe final																	■	■							
Entrega de primer borrador de artículo																		■	■						
Entrega Artículo final																							■	■	

## 9. Resultados

Entre 2005-2022 se recolectó la información de 92 pacientes receptores de un TC junto con los respectivos datos del donante con una mediana de seguimiento de 38,8 meses registrando una mortalidad por todas las causas del 17,4%. Se documentó una mortalidad en el primer mes del 6,0%. El 80,4% de los receptores correspondían a hombres y la mediana de edad fue de 46 años. La mediana para los datos de talla, peso y superficie corporal fueron los siguientes respectivamente: 65,3 kg, 166,6 cm y 1,7 m<sup>2</sup>. Las causas más frecuentes de etiología de la falla cardíaca en orden descendente fueron las siguientes: cardiopatía dilatada no chagásica no isquémica (31,5%), cardiopatía isquémica (27,1%) y la cardiopatía chagásica (21,7%). La mediana de la FEVI fue del 17% para todos los pacientes receptores. Por otro lado, la mayoría de los donantes también correspondían a hombres (79,3%) y la mediana de edad fue de 29,7 años. Los valores de media para talla, peso y superficie corporal fueron los similares a los receptores: 69,4 kg, 169,3 cm y 1,8 m<sup>2</sup> (ver tabla 1).

**Tabla 1. Características basales de los pacientes receptores de TC y los donantes en la Fundación CardiInfantil entre el 2005-2022.**

Variable	Receptor (n=92) (IC 95%)	Donante (n=92) (IC 95%)
Hombres (%)	74 (80,4)	73 (79,3)
Mujeres (%)	18 (19,6)	19 (20,7)
Edad en años	46,8 (18-69)	29,67 (13-56)
Edad de los hombres	47,09 (18 -69)	29,5 (13 a 56)
Edad de las mujeres	45,72 (29 a 67)	30,39 (18 a 46)
<b>Antropometría</b>		
Peso (Kg)	65,5 (44,2-107)	69,44 (45-90)
Talla (cm)	166,6 (135-183)	169,26(147-183)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23,52 (16,84-34,94)	24,32 (10,15-34,93)
BSA (m <sup>2</sup> )	1,73 (1,40-2,28)	1,80 (1,37-2,14)
<b>Grupo Sanguíneo</b>		
A (%)	44	26
B (%)	6	2
O (%)	40	63
AB (%)	2	1
<b>Rh</b>		
Positivo (%)	85	86
Negativo (%)	7	5
<b>Masa cardíaca predicha</b>		
MPVI (g)	134,5 (88,72-193,0)	140,4 (86,56-172,6)

MPVD (g)	22,0 (15,4-32,2)	26,5 (18,1-34,6)
MCP (g)	156,5 (106,7-221,6)	166,8 (106,8-199,4)
<b>Diagnostico</b>		
Cardiopatía isquémica (%)	25	NA
Cardiopatía Valvular (%)	3	NA
Cardiopatía Dilatada (%)	29	NA
Cardiopatía Congénita (%)	3	NA
Cardiopatía hipertrófica en fase dilatada (%)	2	NA
Cardiopatía chagásica (%)	20	NA
FEVI (%)	17%	NA
Mediana de seguimiento en meses (IQR)	38,8 (62,1)	NA

Se documentó un emparejamiento D-R por género en el 75% de los pacientes. La discordancia de sexo fue similar en ambos sentidos (tabla 2). Los pacientes emparejados tuvieron una mortalidad del 15,9% mientras que, en los pacientes con discordancia de sexo, la mortalidad por todas las causas durante el seguimiento fue de 21,7%.

Se documentó un emparejamiento por peso en el 20,6% de los pacientes con una mediana de edad de 44 años y de peso de 64,7 kg (ver tabla 3). La mayoría de estos pacientes eran hombres y tenían una mortalidad al año de seguimiento de 15,8%. Por otro lado, aquellos pacientes con una discordancia por peso menor al 15% del receptor correspondieron al 59,8% de los pacientes, tenían una edad mayor y el peso era inferior a los emparejados por dicha variable. En este grupo de pacientes, la relación peso del donador/receptor era cercana al 8% y la mortalidad al año fue del 14,5%, con mayor mortalidad documentada en aquellos casos donde el peso del receptor era menor que el del donante con un rango de diferencia porcentual de peso entre 4.2% y 31.3% y un mismatch con valores entre el 24% y 60%. Finalmente, la relación D-R por peso superior al 19% estuvo presente en el 19,6% de los pacientes, con una mediana de edad del receptor de 45 años y un peso de 65 kg. La mortalidad al año de este grupo fue más alta con un valor del 27,7%.

Tabla 2. Emparejamiento por género.

Emparejamiento	n	%
<b>Sexo</b>		
Diferente sexo	<b>23</b>	<b>25,0</b>
(D)Hombre-(R)Mujer	11	11,9
(D)Mujer-(R)Hombre	12	13,0
Mismo Sexo	<b>69</b>	<b>75,0</b>
(D)Hombre-(R)Hombre	62	67,4
(D)Mujer-(R)Mujer	7	7,6

Tabla 3. Diferenciación de grupos según porcentaje de emparejamiento basado en el peso.

	Peso		
	Bajo peso < 15%	Emparejados 15-19%	Sobrepeso >19%
	n=55 (59,8%)	n=19 (20,6%)	n=18 (19,6%)
	7,9% (0% a 14,7%)	17,2% (15% a 19,8%)	28,2% (20,1% a 52,9%)
<b>Hombres (n)</b>	48,0	14,0	12,0
	42,0	17,0	14,0
<b>Mujeres (n)</b>	7,0	5,0	6,0
	13,0	1,0	4,0
<b>Edad (años)</b>	47,0	44,5	45,1
	29,6	30,6	
<b>Antropometría</b>			
<b>Peso (Kg)</b>	65,6	64,8	65,1
	69,5	72,0	
<b>Talla (cm)</b>	166,6	168,8	164,6
	169,2	172,0	
<b>IMC (Kg/m2)</b>	23,6	22,7	23,8
	24,4	24,3	
<b>BSA (m2)</b>	1,7	1,7	1,7
	1,8	1,9	
<b>Grupo Sanguineo</b>			
<b>A</b>	25,0	11,0	8,0
	14,0	9,0	
<b>B</b>	3,0	1,0	2,0
	1,0	0,0	
<b>O</b>	25,0	6,0	8,0
	39,0	9,0	
<b>AB</b>	2,0	0,0	0,0
	1,0	0,0	

<b>Rh</b>			
<b>Positivo</b>	50,0	18,0	16,0
	52,0	18,0	
<b>Negativo</b>	5,0	0,0	2,0
	3,0	0,0	
<b>Masa cardiaca predicha</b>			
<b>MPVI (g)</b>	134,8	134,0	130,2
	140,8	148,7	142,7
<b>MPVD (g)</b>	22,0	22,9	22,0
	26,6	27,0	26,3
<b>MCP (g)</b>	156,8	156,8	152,1
	167,3	175,7	169,0
<b>Mortalidad por todas las causas (%)</b>	<b>8,0 (14,5%)</b>	<b>3,0 (15,8)</b>	<b>5,0 (27,7)</b>
<b>Diagnóstico</b>			
<b>Cardiopatía isquémica</b>	16,0	6,0	3,0
<b>Cardiopatía Valvular</b>	3,0	0,0	0,0
<b>Cardiopatía Dilatada</b>	22,0	8,0	10,0
<b>Cardiopatía Congénita</b>	2,0	1,0	0,0
<b>Cardiopatía hipertrófica</b>	0,0	0,0	2,0
<b>Cardiopatía chagastica</b>	12,0	3,0	3,0

**Tabla 4. Diferenciación de grupos según porcentaje de emparejamiento basado en el MCP.**

	<b>MCP</b>		
	bajo MCP < 15%	MCP 15 a 20%	MCP >20%
	n=60 (65,2%)	n=12 (13,0%)	n=20 (21,7%)
	7,42% (0,20% a 14,67%)	17,39% (15,35% a 19,28%)	33,32% (20,05% a 66,66%)
<b>Hombres (n)</b>	54,0	10,0	10,0
	47,0	10,0	16,0
<b>Mujeres (n)</b>	6,0	2,0	10,0
	13,0	2,0	4,0
<b>Edad (años)</b>	47,8	46,6	44,4
	29,6	28,9	
<b>Antropometría</b>			
<b>Peso (Kg)</b>	68,1	66,9	56,4
	69,8	69,4	68,2
<b>Talla (cm)</b>	169,0	166,8	159,5
	167,7	172,7	171,8
<b>IMC (Kg/m2)</b>	23,9	24,0	22,3
	24,8	23,2	23,6
<b>BSA (m2)</b>	1,8	1,8	1,6
	1,8	1,8	1,8

<b>Grupo Sanguineo</b>			
<b>A</b>	27,0	8,0	9,0
	16,0	6,0	4,0
<b>B</b>	4,0	1,0	1,0
	2,0	0,0	0,0
<b>O</b>	27,0	3,0	10,0
	41,0	6,0	16,0
<b>AB</b>	2,0	0,0	0,0
	1,0	0,0	0,0
<b>Rh</b>			
<b>Positivo</b>	54,0	12,0	19,0
	55,0	12,0	20,0
<b>Negativo</b>	6,0	0,0	1,0
	5,0	0,0	0,0
<b>Masa cardiaca predicha</b>			
<b>MPVI (g)</b>	141,1	137,0	113,7
	140,2	143,3	140,4
<b>MPVD (g)</b>	22,7	22,1	20,0
	26,3	27,9	26,5
<b>MCP (g)</b>	163,8	159,1	133,7
	166,4	171,2	166,9
<b>Mortalidad por todas las causas (%)</b>	<b>9 (15,0)</b>	<b>1 (0,8)</b>	<b>6 (30,0)</b>
<b>Diagnostico</b>			
<b>Cardiopatía isquémica</b>	21,0	2,0	2,0
<b>Cardiopatía Valvular</b>	1,0	1,0	1,0
<b>Cardiopatía Dilatada</b>	36,0	5,0	9,0
<b>Cardiopatía Congénita</b>	1,0	1,0	1,0
<b>Cardiopatía hipertrófica</b>	0,0	0,0	2,0
<b>Cardiopatía chagastica</b>	1,0	3,0	5,0

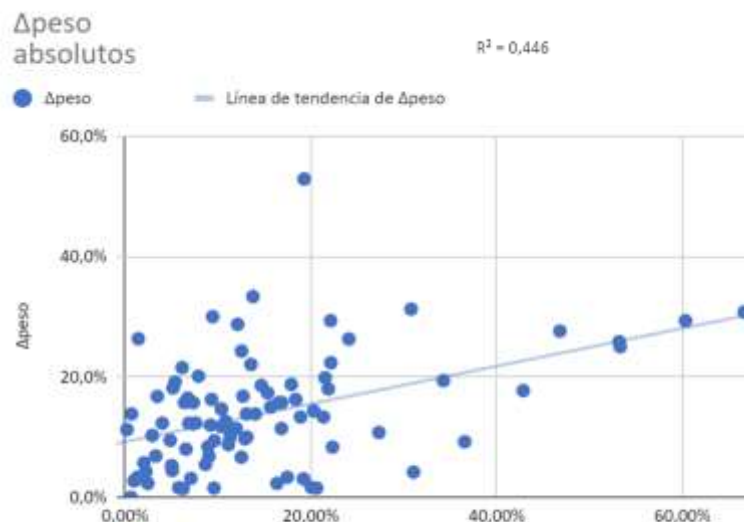
La tabla 4 muestra la distribución según el porcentaje de emparejamiento de MCP con las respectivas características. La masa del VI y el VD estimada para los receptores fue de 134,5 g y 22,0 g, frente a los valores de los donantes fueron de 140,4 g y 26,5 g. De esta manera, la MCP de los receptores fue de 156,3 g y de los donantes fue de 166,8. Al separar los grupos según el emparejamiento por MCP se encontró la siguiente distribución: emparejado: 13,0%; MCP menor al receptor: 65,2%; y MCP mayor al receptor: 21,7%. En el grupo emparejado, la mediana de edad fue de 46,5 años y el peso de 66,9 kg. El grupo emparejado tuvo un match del 17,3% en promedio y la mortalidad a un año fue muy inferior a los otros dos grupos, siendo del 1%.

En el grupo de tamaño menor al receptor, la edad promedio fue de 47,8 años con un peso de 68,1 kg. En este grupo, el emparejamiento por MCP tuvo un valor medio de 7,42% y la mortalidad al año fue de 15%. En el grupo con MCP mayor al receptor se presentó una mayor proporción de mujeres (50%) (con respecto a los grupos anteriores de emparejamiento), con una mediana de edad de 44,4 años, un promedio de match de 33,3% de mayor MCP del donante y presentó la mayor mortalidad a 1 año de los 3 grupos, correspondiendo al 30% de los pacientes.

De los pacientes con emparejamiento basado en peso, sólo 31,6% tenían un emparejamiento por MCP (tabla 5). Se realizó un análisis por prueba de Spearman entre el grado de emparejamiento por peso y por MCP encontrando un bajo grado de correlación entre ambas variables (ver figura 1).

**Tabla 5. Diferencia por % de peso y discordancia de masa cardíaca predicha.**

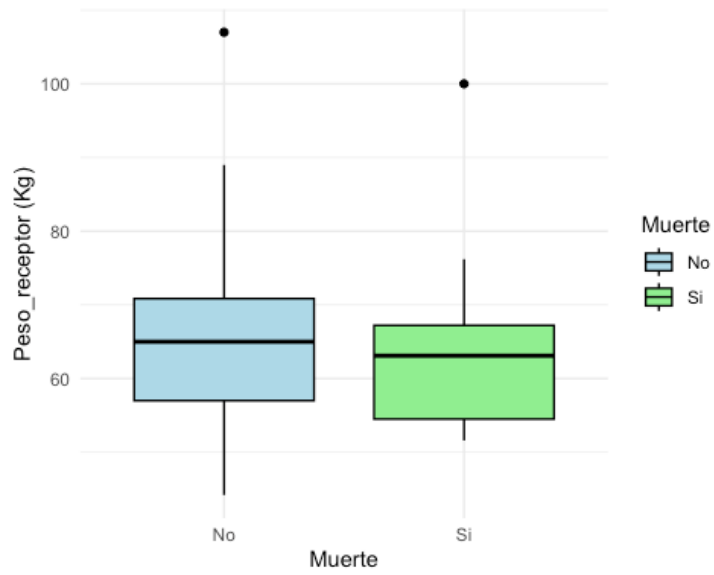
MISMATCH POR PESO	MISMATCH POR MCP			TOTAL
	15-20%	<15%	>20%	
<15% (%)	5 (9,1)	42 (76,4)	8 (14,5)	55
15-20% (%)	6 (31,6)	9 (47,6)	4 (21,1)	19
>20% (%)	1 (5,6)	8 (44,4)	9 (50,8)	18
<b>TOTAL</b>	12	59	21	92



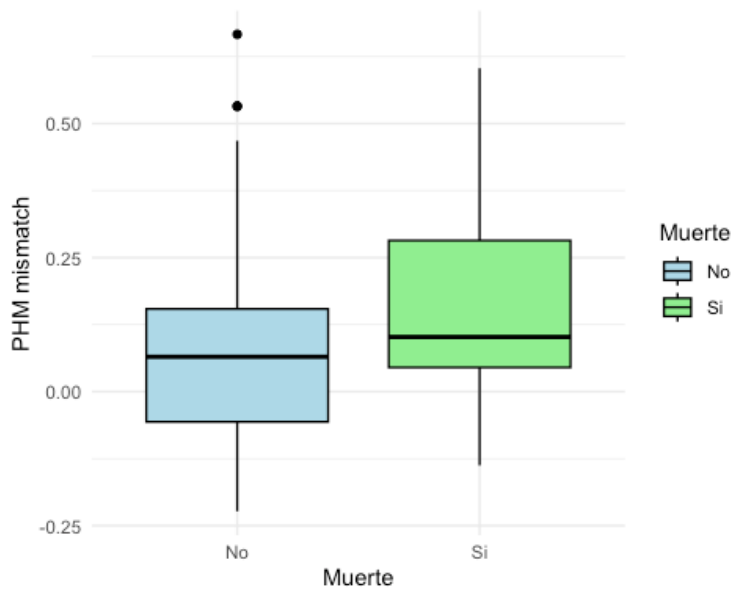
**Figura 1.** Histograma de correlación entre diferencia de % de peso y diferencia de % de MCP entre pacientes receptores de TC en la Fundación CardiInfantil entre 2005-2022.

Se efectuó una representación gráfica de las curvas de supervivencia, específicamente en relación con el emparejamiento por peso corporal o MCP, como se muestra en las figuras 2 y 3. Además, se llevó a cabo una evaluación detallada de diversas variables y su impacto en la mortalidad de los pacientes durante el seguimiento, cuyos detalles se incluyen en los anexos. Para investigar la relación entre varios factores asociados al trasplante cardíaco y la mortalidad, se empleó un análisis mediante árbol de decisión, presentado en la figura 4. Este árbol de decisión se construyó utilizando variables predictoras disponibles, tales como el tiempo en lista de espera teniendo en cuenta que un mayor tiempo de espera está asociado a más riesgo de mortalidad, posteriormente se evalúa la discrepancia de MCP (MCP mismatch) y el peso del receptor y a partir de esta se intenta predecir el riesgo de muerte. Es importante destacar que este análisis es puramente exploratorio. El árbol de decisión resultante ilustra la asociación entre estas variables y las predicciones de mortalidad. Por ejemplo, se evidencia que los pacientes con un tiempo en lista de espera inferior a 221 días presentan un riesgo menor de mortalidad. En contraste, para aquellos con un tiempo en lista igual o superior a 221 días, la variable del peso del receptor adquiere mayor relevancia en las predicciones de mortalidad. Estos resultados ofrecen un panorama detallado de cómo estas variables podrían influir en las predicciones de mortalidad en contextos de trasplante cardíaco. De esta forma, el árbol utiliza información sobre el tiempo en lista de espera, la discrepancia de MCP y el peso del receptor para predecir el resultado de mortalidad, clasificando los casos como "Sí" (fallecimiento) o "No" (supervivencia), y basando dichas predicciones en estas características específicas. Para una interpretación más efectiva:"

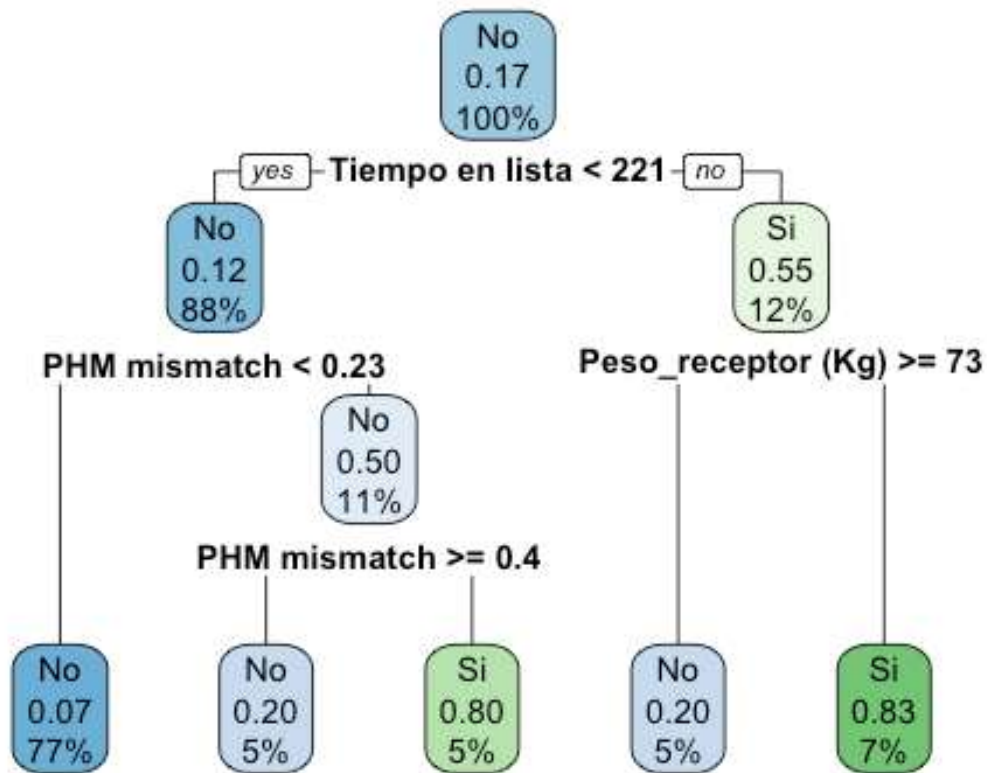
1. **Primer Nodo:** En el 82.6% de los casos, se predice sobrevida, mientras que en el 17.4% restante, se predice mortalidad.
  2. **Segundo Nodo:** En situaciones donde el tiempo en lista es menor a 220.5 días, más del 87% de los casos tienen una predicción de sobrevida. Dentro de este grupo, se realiza una subdivisión basada en el valor de MCP (mismatch de masa corporal predicha): a. Si el MCP mismatch es bajo, hay una alta probabilidad de sobrevida del paciente. b. Si el MCP mismatch es alto, se incrementa la probabilidad de mortalidad durante el seguimiento.
  3. **Tercer Nodo:** Para casos donde el tiempo en lista es igual o superior a 220.5 días: a. En más del 50% de estos casos, se predice mortalidad. b. La subdivisión adicional se basa en el peso del receptor: si el peso es alto, la probabilidad de sobrevida es mayor; por otro lado, si el peso es bajo, aumenta la probabilidad de fallecimiento.
- Primer nodo. En 82,6% de los casos se predice sobrevida, y en 17,4% de los casos, se predice mortalidad.
  - Segundo nodo. Si el tiempo en lista es menor a 220.5, en más del 87% de estos casos, se predice sobrevida. Dependiendo del valor de MCP mismatch de este grupo, se divide aún más.
    - Si MCP mismatch es bajo, es probable que el paciente sobreviva.
    - Si el mismatch es alto, existe mayor probabilidad de fallecer en el seguimiento.
  - Tercer nodo. Si el tiempo en lista es mayor o igual a 220.5
    - En más del 50% de estos casos, se predice mortalidad.
    - Dependiendo del peso del receptor, se divide en si el peso es alto, probablemente sobrevida mientras que, si el peso es bajo, la probabilidad de fallecimiento es mayor.



**Figura 2.** Sobrevida match vs discordancia por peso.



**Figura 3.** Sobrevida match vs discordancia por masa cardíaca predicha.



**Figura 4.** Árbol de decisión basado en la información sobre el tiempo en lista, el MCP mismatch y el peso del receptor para predicción de mortalidad por todas las causas en el seguimiento.

## 10. Discusión

En este estudio, evaluamos los efectos diferenciales de la compatibilidad donante-receptor según las diferencias de peso del estándar actual en el emparejamiento de donante-receptor y la masa cardíaca predicha según la formulada por Reed et al. (39) Considerándolo como una variable directa sobre el riesgo de fracaso del injerto tras el trasplante cardíaco.

Se documentó que en pacientes con trasplante cardíaco la mortalidad fue del 17,3% con una mediana de seguimiento de aproximadamente 3 años. El emparejamiento D-R por sexo, peso y MCP fue del 75%, 19,5% y 13,0%, respectivamente. Se documentó que, entre los

pacientes emparejados por peso corporal, sólo se registra un emparejamiento por MCP en el 31,6%, sin existir correlación estadística. La menor mortalidad a 1 año correspondió a los pacientes emparejados por MCP con un valor menor al 1%.

Los pacientes de este trabajo tenían un promedio de edad menor frente a otros trabajos que han investigado el uso del emparejamiento basado en MCP, sin embargo, la distribución por sexo es similar(17,36). La mortalidad de trasplante cardíaco de nuestra institución fue similar a lo reportado recientemente en pacientes de cohortes de Europa y Registro Thoracic Organ Transplant(33,36,40).

La evaluación del emparejamiento basado en MCP es un tema novedoso que fue introducido a mediados de la década pasada(39). El emparejamiento tiene utilidad para predecir mortalidad y la falla del injerto(41). *Reed et al.* demostraron que los pacientes con el percentil más pequeño del emparejamiento basado en MCP tenían un aumento de la mortalidad cercano al 25% frente al mejor match según este mismo parámetro. Este hallazgo no fue documentando al usar el emparejamiento basado en el peso y de hecho, no tuvo la capacidad predictiva de mortalidad(39). De manera similar, el emparejamiento basado en algunas variables como el peso o la talla por sí mismas no tienen buena correlación con el emparejamiento por MCP(40).

Por otra parte, *Miller et al.* demostraron que basado en MCP, los pacientes con corazones demasiados pequeños o muy grandes (con discordancia mayor al 30%) aumentan el riesgo de mortalidad por todas las causas en un 16% y 21%, respectivamente. Este comportamiento es similar a lo encontrado en nuestro trabajo, donde la mortalidad en el grupo de MCP 15-19% fue muy inferior a los otros dos grupos y siendo inferior a lo reportado por otros autores(4,42).

Nuestro estudio sugiere que el uso de un modelo de coincidencia de tamaño donante-receptor que analice las diferencias de MCP del VI y del VD individualmente puede mejorar la estratificación del riesgo después del trasplante, esta práctica podría conducir a una mejor evaluación de la supervivencia predicha y a mejorar la selección del corazón del donante mediante la identificación de compatibilidad donante-receptor más eficiente.

Incluso, al tomar receptores que recibieron corazones proporcionalmente más grandes, quienes tuvieron una mortalidad cercana a 2 veces por encima de los que tenían un corazón más pequeño. Esto es similar a lo publicado por *Yoon et al.* que reportó un aumento de 60% mortalidad por todas las causas en los pacientes con discordancia basada en MCP. La mayoría de discordancia de D-R se ha enfocado en una menor relación del órgano del donante frente al receptor, dado que se ha mostrado de forma consistente aumento en la mortalidad. Es así que, en la edad pediátrica, los corazones más grandes dentro de la cavidad torácica presentan un proceso inicial de reducción en el tamaño y posteriormente se ajustan al crecimiento del niño(43). En este sentido, en ese grupo etario, el uso de órganos más grandes parece no traducirse en un problema en términos de pronóstico a corto y mediano plazo(44). En adultos, la sobredimensión basada en el emparejamiento por peso no parece tener impacto clínico hasta un valor cercano al 40%(45). Sin embargo, recientemente se ha explorado que corazones de mayor tamaño también se han asociado a mayor mortalidad por todas las causas basado en emparejamiento por MCP para mortalidad a 1 y 5 años(40).

A partir de los datos obtenidos en el estudio fue posible establecer un modelo de predicción de mortalidad (Fig. 4) basado en el emparejamiento por MCP y el tiempo de espera en lista de trasplante.

Un análisis exploratorio permitió establecer un árbol de decisiones, mostrando que el tiempo en lista de espera tiene un carácter clave en la sobrevida de los pacientes receptores de TC, representando mayor mortalidad posterior al trasplante, al igual que la reducción en el tiempo de espera, incluso en pacientes más enfermos, se asocia a una reducción de la mortalidad y de la falla del injerto luego del TC(46). Este dato se puede integrar el uso de MCP basado en los datos obtenidos, que como se mencionó previamente tienen un sustento en la evidencia en su capacidad predictiva de pronóstico. Este árbol de decisiones muestra diversas variables que modifican el pronóstico y pueden servir como elementos adicionales en la valoración de un paciente para TC. Aun así, estos datos requieren confirmación mediante de estudios basados en una pregunta de investigación dirigida a esta hipótesis.

## **11. Alcances y límites**

Este estudio representa el registro y el análisis de un centro de referencia en cardiología. Se incluyeron pacientes con falla cardíaca que tienen acceso a servicios de salud, incluyendo terapias avanzadas. Tomando en cuenta el bajo número de centros cardiovasculares que realizan TC alrededor del país, puede considerarse como un reflejo de la situación actual del país y permite realizar una comparación con otras regiones del mundo.

En el diseño, se destaca su carácter prospectivo con un seguimiento estricto en el tiempo dado que la institución genera una relación estrecha con cada paciente basado en un equipo multidisciplinario que incluye especialistas en cardiología, enfermería, psicología, nutrición y químicos farmacéuticos. De esta manera, se tiene conocimiento de la evolución y destino de cada paciente de forma precisa basado en el registro clínico y llamadas telefónicas, realizadas de forma rutinaria en el cuidado de los pacientes con TC.

Si bien el número de pacientes podría considerarse bajo, debe entenderse en el contexto social y del sistema de salud colombiano. Aun así, la muestra usada para el presente trabajo de investigación corresponde más a un período de pacientes que recibieron TC por más de una década e involucra la atención médica de una región amplia del territorio nacional. Por lo tanto, es un número proporcionalmente significativo que nuevamente, puede representar el comportamiento de los pacientes a través de todo el territorio nacional, conociendo su historia natural y sus desenlaces en el tiempo.

Sin embargo, el número bajo de pacientes limitó la posibilidad de realizar cálculos de muestra para comparaciones de tipo analíticas. No obstante, permite observar tendencias en el comportamiento de los pacientes según una nueva herramienta de emparejamiento, que previamente no se había evaluado en pacientes colombianos. Asimismo, se constituye en la formulación de nuevas hipótesis que requieren de un trabajo de varias instituciones aportando de manera conjunto un número mayor de pacientes.

## 12. Conclusiones

En conclusión, En este estudio, observamos que la combinación de desproporción condicionada por MCP tanto en subdimensión (<15%) y sobredimensión (>15%) podría tener una mejor asociación para determinar la falla del injerto en comparación en el estándar actual de estimación por peso. Una evaluación de riesgo que considere la MCP podría reclasificar el emparejamiento de donante-receptor en una categoría de menor riesgo.

Por lo tanto, consideramos que se debe tener en cuenta tanto la masa cardíaca predicha incluyendo la valoración individual del VD como el VI al evaluar la falta de coincidencia entre el tamaño del donante y el receptor para disminuir la falla del injerto sin comprometer la supervivencia del receptor.

En pacientes con TC de una sola institución la mortalidad en el seguimiento fue similar a lo reportado en otros registros. El uso de emparejamiento por MCP identificó al grupo de pacientes con un valor numéricamente más bajo de mortalidad por todas las causas. Al implementar diversas variables como el tiempo en lista de trasplante, el match por MCP y el peso del paciente, se pudo establecer un árbol de decisión según el estado vital al final del seguimiento.

### 13. Referencias

1. Martinod E, Soubrane O, van Glabeke E, Drouin S, Barrou B, Zarzavadjian Le Bihan A, et al. History of first transplantations: Nothing is ever written. Part II. *J Visc Surg.* 2021;158(5).
2. Stehlik J, Kobashigawa J, Hunt SA, Reichenspurner H, Kirklin JK. Honoring 50 Years of Clinical Heart Transplantation in *Circulation*. *Circulation.* 2018;137(1).
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Vol. 42, *European Heart Journal.* 2021.
4. Nino-Murcia A, Pinto Ramirez JL, Nino-Torres L. Organ transplantation in Colombia. *Transplantation.* 2018;102(11).
5. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, Lyster H, Zdenka R. The international Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Hear Lung Transplant.* 2022;42(5):E1–141.
6. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR, et al. Evaluation for Heart Transplantation and LVAD Implantation: JACC Council Perspectives. Vol. 75, *Journal of the American College of Cardiology.* 2020.
7. Nunoda S. Impact of pretransplant antibodies on outcomes after heart transplantation. Vol. 24, *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2019.
8. Zhu Y, Shudo Y, Lingala B, Joseph Woo Y. The impact of donor sex on heart transplantation outcomes—a study of over 60,000 patients in the United States. *J Hear Lung Transplant.* 2021;40(8).
9. Jawitz OK, Fudim M, Raman V, Bryner BS, DeVore AD, Mentz RJ, et al. Reassessing Recipient Mortality Under the New Heart Allocation System: An Updated UNOS Registry Analysis. *JACC Hear Fail.* 2020;8(7).
10. Hsich EM. Matching the market for heart transplantation. *Circ Hear Fail.* 2016;9(4).
11. Khush KK, Zaroff JG, Nguyen J, Menza R, Goldstein BA. National decline in donor heart utilization with regional variability: 1995-2010. Vol. 15, *American Journal of Transplantation.* 2015.
12. Wever Pinzon O, Stoddard G, Drakos SG, Gilbert EM, Nativi JN, Budge D, et al. Impact of donor left ventricular hypertrophy on survival after heart transplant. *Am J Transplant.* 2011;11(12).
13. Wood KJ, Bushell A, Hester J. Regulatory immune cells in transplantation. Vol. 12, *Nature Reviews Immunology.* 2012.
14. Furiasse N, Kobashigawa JA. Immunosuppression and adult heart transplantation: emerging therapies and opportunities. Vol. 15, *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* 2017.
15. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart

- disease and stroke statistics—2020 update a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9).
16. Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes Jr D, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report — 2021; Focus on recipient characteristics. *J Hear Lung Transplant*. 2021;40(10):1060–72.
  17. Samman-Tahhan A, Hedley JS, McCue AA, Bjork JB, Georgiopoulou V V., Morris AA, et al. INTERMACS Profiles and Outcomes Among Non-Inotrope-Dependent Outpatients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC Hear Fail*. 2018;6(9).
  18. Tackmann E, Dettmer S. Health-related quality of life in adult heart-transplant recipients—a systematic review. *Herz*. 2020;45(5).
  19. Foroutan F, Alba AC, Guyatt G, Duero Posada J, Ng Fat Hing N, Arseneau E, et al. Predictors of 1-year mortality in heart transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018 Jan;104(2):151–60.
  20. Alyaydin E, Welp H, Reinecke H, Tuleta I. Predisposing factors for late mortality in heart transplant patients. *Cardiol J*. 2021 Sep;28(5):746–57.
  21. Coniglio AC, Patel CB, Kittleson M, Schlendorf K, Schroder JN, DeVore AD. Innovations in Heart Transplantation: A Review. *J Card Fail*. 2022 Mar;28(3):467–76.
  22. Lo BD, Suarez-Pierre A, Zhou X, Lui C, Hunt MF, Whitman GJ, et al. Matchmaking Just Got Easier: Impact of Phenotypic Donor-Recipient Likeness in Heart Transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2020 Jan;109(1):102–9.
  23. Costanzo MR, Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Hear Lung Transplant*. 2010 Aug;29(8):914–56.
  24. Patel ND, Weiss ES, Nwakanma LU, Russell SD, Baumgartner WA, Shah AS, et al. Impact of Donor-to-Recipient Weight Ratio on Survival After Heart Transplantation. *Circulation*. 2008 Sep;118(14\_suppl\_1).
  25. Bergenfeldt H, Lund LH, Stehlik J, Andersson B, Höglund P, Nilsson J. Time-dependent prognostic effects of recipient and donor age in adult heart transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2019;38(2):174–83.
  26. Lechiancole A, Vendramin I, Sponga S, Guzzi G, Ferrara V, Nalli C, et al. Donor-recipient age interaction and the impact on clinical results after heart transplantation. *Clin Transplant*. 2020 Oct;34(10).
  27. Ayesta A, Urrútia G, Madrid E, Vernooij RWM, Vicent L, Martínez-Sellés M. Sex-mismatch influence on survival after heart transplantation: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Transplant*. 2019;33(12).
  28. Weiss ES, Allen JG, Patel ND, Russell SD, Baumgartner WA, Shah AS, et al. The Impact of Donor-Recipient Sex Matching on Survival After Orthotopic Heart Transplantation. *Circ Hear Fail*. 2009 Sep;2(5):401–8.
  29. Bergenfeldt H, Stehlik J, Höglund P, Andersson B, Nilsson J. Donor–recipient size matching

and mortality in heart transplantation: Influence of body mass index and gender. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2017;36(9):940–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.002>

30. Rudasill SE, Sanaiha Y, Mardock AL, Xing H, Khoury H, Kwon M, et al. Height mismatch: An overlooked component of adult heart transplant outcomes. *Clin Transplant*. 2020 Jun;34(6).
31. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JAC, Liu K, Olson J, Burke GL, et al. The Relationship of Left Ventricular Mass and Geometry to Incident Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec;52(25):2148–55.
32. Kawut SM, Lima JAC, Barr RG, Chahal H, Jain A, Tandri H, et al. Sex and Race Differences in Right Ventricular Structure and Function. *Circulation*. 2011 Jun;123(22):2542–51.
33. Cheshire C, Quigley R, Claydon S, Von Joel S, Osman M, Kaul P, et al. Validation of predicted heart mass equations by measurement of donor heart mass at time of heart transplantation. *Clin Transplant*. 2022 Aug;36(8):1–4.
34. Kransdorf EP, Kittleson MM, Benck LR, Patel JK, Chung JS, Esmailian F, et al. Predicted heart mass is the optimal metric for size match in heart transplantation. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2019;38(2):156–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.09.017>
35. Cheshire C, Kydd A, Nerlekar N, Catarino P, Brown A, Parameshwar J, et al. Size matching in heart transplantation: Is predicted heart mass the optimal method in a United Kingdom cohort? *Clin Transplant*. 2021;35(3):1–10.
36. Miller RJH, Hedman K, Amsallem M, Tulu Z, Kent W, Fatehi-Hassanabad A, et al. Donor and Recipient Size Matching in Heart Transplantation With Predicted Heart and Lean Body Mass. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;34(1):158–67.
37. Santabárbara, J., López, R., Aranda, E. R., Lobo, E., & Aragüés GM. *Calculo del tamaño de la muestra e estudios biomédicos*. 2015.
38. Colvin M, Smith JM, Ahn Y, Skeans MA, Messick E, Bradbrook K, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Heart. *Am J Transplant* [Internet]. 2022;22(S2):350–437. Available from: <https://doi.org/10.1111/ajt.16977>
39. Reed RM, Netzer G, Hunsicker L, Mitchell BD, Rajagopal K, Scharf S, et al. Cardiac Size and Sex Matching in Heart Transplantation: Size Matters in Matters of Sex and the Heart. 2014;
40. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2019;38(10):1056–66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.004>
41. Ródenas-Alesina E, Foroutan F, Fan CP, Stehlik J, Bartlett I, Tremblay-Gravel M, et al. Predicted Heart Mass: A Tale of 2 Ventricles. *Circ Hear Fail*. 2023;16(9).
42. Yoon M, Oh J, Lee CJ, Park JJ, Cho HJ, Choi JO, et al. Impact of predicted heart mass-based size matching on survival after heart transplantation in Korea: Analysis of the Korean Organ Transplant Registry. *J Hear Lung Transplant*. 2022;41(12).

43. Fukushima N, Gundry SR, Razzouk AJ, Bailey LL. Growth of oversized grafts in neonatal heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(6).
44. Kanani M, Hoskote A, Carter C, Burch M, Tsang V, Kostolny M. Increasing donor-recipient weight mismatch in pediatric orthotopic heart transplantation does not adversely affect outcome. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2012;41(2).
45. Jayarajan SN, Taghavi S, Komaroff E, Mangi AA. Impact of low donor to recipient weight ratios on cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(6).
46. Goldstein BA, Thomas L, Zaroff JG, Nguyen J, Menza R, Khush KK. Assessment of heart transplant waitlist time and pre- and post-transplant failure: A mixed methods approach. *Epidemiology.* 2016;27(4).

# ANEXO 1

**Análisis de correlación entre peso del corazón donado, masa ventricular predicha y mortalidad de los receptores**

