

LAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS CENTRALES TEMPRANAS POST-TRASPLANTE CARDÍACO SE ASOCIAN A MAYOR MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA

PEDRO E. COLLA MACHADO¹, AGUSTÍN PAPPOLLA¹, NATALIA R. BALIAN¹, CLARISA CEA¹, RICARDO MARENCHINO², CÉSAR BELZITI³, MARÍA C. ZURRÚ¹¹Servicio de Neurología, ²Servicio de Cirugía Cardiovascular, ³Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen Las complicaciones neurológicas posteriores al trasplante cardíaco representan una causa importante de morbimortalidad. La meta del presente estudio fue evaluar las complicaciones neurológicas (CN) en la evolución clínica de pacientes sometidos a trasplante cardíaco. Se evaluaron retrospectivamente todos los trasplantados cardíacos en el Hospital Italiano de Buenos Aires de noviembre del 2014 hasta agosto del 2018. Se evaluaron variables demográficas y clínicas, y se compararon entre los pacientes con y sin CN. Se incluyeron 193 adultos (edad ≥ 18 años). La edad media fue de 51 ± 12 años, y 74% (n = 143) fueron varones. Las dos causas más frecuentes que llevaron a la indicación de trasplante fueron la miocardiopatía idiopática en 34% (n = 65) y la isquémica en 29% (n = 56). El 92% (n = 176) presentó inestabilidad hemodinámica al momento del trasplante. El 12% (n = 23) presentó CN centrales en la primer semana post-trasplante. Las más frecuentes fueron encefalopatía (5%), hematoma subdural (2%), hemorragia subaracnoidea (2%), convulsiones (2%), y accidente cerebrovascular isquémico (1%). En 4% se observó neuropatía periférica. La mortalidad hospitalaria fue del 11%, y 88% de los pacientes fueron dados de alta a domicilio. Los que presentaron CN centrales tuvieron mayor mortalidad intrahospitalaria en comparación a quienes no las presentaron (32% vs. 9%, p = 0.002).

Palabras clave: complicaciones neurológicas, trasplante cardíaco, mortalidad post-trasplante

Abstract *Early central neurologic complications after heart transplantation are associated with higher intra-hospital mortality.* Neurological complications in orthotopic heart transplantation represent a major cause of morbidity and mortality despite successful transplantation. The aim of our study was to evaluate neurological complications on the outcome of patients with heart transplantation. We retrospectively studied 193 adult patients (aged ≥ 18 years) who underwent heart transplant at Hospital Italiano in Buenos Aires from November 2014 to August 2018. We evaluated demographic and clinical variables and outcome of patients with and without neurological complications. We included 193 patients with a mean age of 51 ± 12 years of which 74% (n = 143) were men. The two most frequent causes that led to heart transplantation were idiopathic cardiomyopathy in 34% (n = 65) and ischemic cardiomyopathy in 29% (n = 56). Hemodynamic instability was present at the moment of transplant in 92% (n = 176) of the cases. Central neurological complications in the first week post-transplant occurred in 12% (n = 23). The most frequent were: encephalopathy (5%), subdural hematoma (2%), subarachnoid hemorrhage (2%), seizures (2%) and ischemic stroke (1%). Peripheral neuropathy was observed in 4% of cases. Hospital mortality was 11% (n = 22) and 88% (n = 170) was discharged at home. Those who presented central neurological complications had higher in-hospital mortality compared to those who did not (32% vs. 9%, p = 0.002).

Key words: neurologic complications, heart transplantation, post-transplant mortality

El trasplante cardíaco representa en la actualidad el tratamiento de elección para pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico¹. Dicho procedimiento acarrea riesgo de complicaciones no neurológicas (principalmente de origen hemodinámico, infecciosas y relacionadas a procesos de rechazo agudo) y neurológicas (entre ellos, encefalopatía, eventos cerebrovasculares, convulsiones, leucoencefalopatía posterior reversible, como las más frecuentes). La incidencia de complicaciones neurológicas (CN) post trasplante varía de acuerdo con la serie analizada, y el efecto que ejercen sobre la evolución clínica es controversial. El objetivo de este estudio fue describir la frecuencia de complicaciones neurológicas tempranas post-trasplante cardíaco, y comparar la evolución clínica entre pacientes trasplantados con y sin ellas.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes sometidos a trasplante cardíaco en el Hospital Italiano de Buenos Aires entre noviembre de 2014 y agosto de 2018. Se excluyeron aquellos con trasplante multiorgánico. Se definió como complicación neurológica precoz a cualquier signo o síntoma neurológico no presente en la evaluación prequirúrgica, que ocurriera desde la cirugía hasta 7 días posteriores al trasplante. Fueron incluidos mayores de 18 años que pudieron ser evaluados en forma completa. Fueron excluidos aquellos a quienes no se hubiera llegado a un diagnóstico de certeza. Todos fueron evaluados clínicamente a diario por un neurólogo. Se analizaron variables clínicas y demográficas. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia absoluta y relativa. Las variables continuas se expresaron como media y desvío estándar para las que presentaban una distribución normal, y como mediana y rango intercuartil cuando la distribución no era normal. Las comparaciones de las variables categóricas se realizaron empleando la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher según correspondiera. Las comparaciones de las variables continuas se realizaron utilizando el test de t de Student para datos de distribución normal o el *Wilcoxon rank sum test* en caso de no tenerla. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de p era inferior a 0.05. El análisis estadístico se realizó con STATA 10.0. La conducción de esta investigación se desarrolló cumpliendo los principios éticos acorde a las normas regulatorias de la investigación en salud humana a nivel nacional e internacional, en concordancia con la Resolución del Ministerio de La Nación Número 1.480/2011, la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial

y todas sus enmiendas, Normas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Ley 3311) y la Revisión Ética de Estudios Epidemiológicos del *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS). Los datos se recogieron de la historia clínica electrónica institucional del Hospital Italiano de Buenos Aires, en el cual los pacientes, en todos los casos al momento de empadronarse, han firmado de forma voluntaria y certificada el consentimiento informado para la utilización de sus datos. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido solo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326/00 (Ley de *Habeas data*) y la Ley 26.529 /09. Se mantuvo bajo absoluta confidencialidad y anonimato los datos personales. Dado que se trató de un estudio caso-control retrospectivo que utilizó datos de bases secundarias (la historia clínica electrónica), no requirió consentimiento informado adicional del paciente.

Resultados

Se incluyeron 193 pacientes adultos (edad ≥ 18 años) sometidos a trasplante cardíaco. En la Tabla 1 se resumen sus factores de riesgo vascular. En la Tabla 2 se detallan las causas más frecuentes que llevaron a la indicación de trasplante y en la Tabla 3 se describe la incidencia de complicaciones neurológicas. En la Tabla 4 pueden leerse las características de los pacientes con y sin CN.

Tabla 1.– Características iniciales de la población

Variable	Pacientes con trasplante cardíaco N = 193 [%(n)]
Edad (años) Media DS	51 \pm 12
Sexo masculino % (n)	74 (143)
HTA	47 (90)
DLP	30 (58)
DBT	15 (28)
IRC	7 (14)
FA	31 (59)
Enfermedad coronaria	27 (53)
EPOC	3 (6)
ACV o AIT previo	7 (14)
Tabaquismo	40 (77)

DS: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia; DBT: diabetes; IRC: insuficiencia renal crónica; FA: fibrilación auricular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio

TABLA 2.– Etiología del trasplante cardíaco

Etiología del trasplante	Pacientes con trasplante cardíaco n = 193 [% (n)]
Idiopática	34 (65)
Isquémica	29 (56)
Congénita	5 (9)
Amiloidosis	3 (6)
Re-trasplante	1 (1)
Cardiomiopatía hipertrófica	3 (5)
Post-infecciosa	6 (11)
Chagas	7 (14)
Otras	13 (26)

TABLA 3.– Tipo de complicación neurológica

Complicación neurológica [% (n)]	Pacientes con trasplante cardíaco n = 193 [% (n)]
Encefalopatía	5 (10)
Hematoma subdural	2 (4)
Hemorragia subaracnoidea	2 (4)
Convulsiones	2 (4)
Ictus isquémico	1 (2)
Sin complicación neurológica	88 (169)

TABLA 4.– Evolución en pacientes con y sin complicaciones neurológicas

Variable	Con complicación neurológica (n: 24)	Sin complicación neurológica (n: 169)	p
Tiempo de internación [Mediana (RIC)]	49 (23-71)	29 (18-49)	0.03
Tiempo de bomba >120 minutos [% (n)]	56 (13)	45 (77)	0.06
PCR intra o post operatorio [% (n)]	17 (4)	2 (3)	0.01
FA perioperatoria [% (n)]	43 (10)	12 (21)	0.01
IRA postoperatoria [% (n)]	69 (16)	9 (15)	0.001
ICC postoperatoria [% (n)]	26 (6)	29 (50)	0.10
Egreso a domicilio con Rankin 0-2 [% (n)]	43 (10)	85 (145)	0.001
Mortalidad hospitalaria [% (n)]	32 (7)	9 (15)	0.002

RIC: rango intercuartil; PCR: paro cardiorrespiratorio; IRA: insuficiencia renal aguda; FA: fibrilación auricular; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

Los que tuvieron CN centrales presentaron mayor mortalidad intrahospitalaria y discapacidad al alta. La mortalidad hospitalaria fue del 11% y el 88% fue dado de alta a domicilio (el 1% restante fue externado a un centro de tercer nivel). Los pacientes con CN presentaron mayor tiempo de internación (mediana 49 vs. 29 días), mayores complicaciones sistémicas como paro cardiorrespiratorio intra o postoperatorio (17% vs. 2%), fibrilación auricular perioperatoria (43% vs. 12%), e insuficiencia renal aguda postoperatoria (69% vs. 9%).

Discusión

La historia del trasplante cardíaco se da por iniciada en el año 1967, cuando el Dr. Christian Barnard realizó el primero en Sudáfrica. Al año siguiente, el Dr. Miguel Bellizi realizó en Lanús (Provincia de Buenos Aires) el primer trasplante cardíaco en Argentina (siendo éste el decimoveno a nivel mundial). A la fecha se han registrado en el mundo 126 204 trasplantes en pacientes adultos, y de ellos 34 451 fueron realizados entre enero del 2009 y junio del 2017. Actualmente, las principales causas que llevan a requerir trasplante en adultos son cardiopatías idiopáti-

cas (50%) seguidas de enfermedad isquémica-necrótica (33%)². El Hospital Italiano de Buenos Aires es el centro que actualmente realiza más trasplantes cardíacos en Argentina: en los últimos 5 años 1 de cada 4 se realizaron en nuestra institución (el 28.6% del total). La incidencia de CN post trasplante varía de acuerdo con la serie y el efecto que ejercen sobre la evolución clínica es controversial. En 1976 Hotson y Pedley fueron los primeros en comunicar su experiencia con 87 pacientes sometidos a trasplante cardíaco en Stanford, en la cual el 54% de ellos presentaron CN³, pero este trabajo no informó la mortalidad. Una serie presentada en 1990 reportó que de 90 trasplantados, 6 pacientes (7%) presentaron CN y 1 de ellos falleció⁴, pero no se comparó la mortalidad con pacientes sin CN. Adair y col.⁵ informaron las complicaciones cerebrovasculares en una cohorte prospectiva de 275 trasplantes cardíacos; tras un seguimiento promedio de 18.5 meses constataron 24 ACV, 13 de ellos atribuibles al procedimiento del trasplante o a terapias asociadas al mismo. Si bien en el cuerpo del artículo mencionan algunos casos de óbito, no establecen claramente la tasa de mortalidad, ni discuten otras complicaciones no cerebrovasculares. En la serie de Pérez-Miralles se observaron CN post-trasplante en 13.7% de los pacientes. En este estudio la mortalidad global de la cohorte fue de 27.6%, siendo de 29.5% en pacientes con CN y 27.3% en aquellos sin CN ($p = 0.76$)⁶. Van de Beek comunicó CN perioperatorias en el 23% de los trasplantados, siendo la más frecuente el delirium (9%) y en segundo lugar las complicaciones cerebrovasculares (5%), pero solo las últimas demostraron aumentar la mortalidad al primer año (OR 4.17, IC 95% 1.04-16.76, $p = 0.04$)⁷. En la serie de Malheiros y col. en 62 pacientes trasplantados se registraron 19 CN de los cuales solo uno falleció (5.2% de los pacientes con CN)⁸. En una serie de casos de Argentina⁹ presentada en el congreso americano de neurología del 2017 se informó la prevalencia de CN en una cohorte de 279 pacientes sometidos a trasplante cardíaco, de los cuales el 24% (67 casos) presentó CN, pero sin describir la mortalidad. En nuestro estudio, el 12% de los trasplantados presentó complicaciones centrales. La presencia de esas complicaciones se asoció a una mortalidad intrahospitalaria más de 3 veces superior. Es interesante observar que a pesar del riesgo perioperatorio de enfermedad cerebrovascular, según un metaanálisis reciente, el trasplante cardíaco se asocia con una reducción de la incidencia de accidente cerebrovascular: la incidencia anual de eventos cerebro-

vasculares fue de 0.7% en trasplantados vs. 2.4% en aquellos que aguardan trasplante¹⁰. Notamos asimismo que no se registraron casos de leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR), la cual es una conocida y temida complicación del uso de inhibidores de calcineurina (como el tacrolimus y la ciclosporina), aunque no hay estudios que releven tendencias en incidencia de LEPR post-trasplante, suponemos que esto puede deberse a que actualmente la tendencia es usar varias drogas (ej. corticoides, inhibidores de la calcineurina) en dosis bajas¹¹, lo cual puede reducir el riesgo de LEPR. Adicionalmente, solo se registraron complicaciones durante los primeros 7 días post-trasplante, lo cual también pudo haber incidido en la LEPR relevada. Una de las limitaciones de nuestro estudio es el número reducido de pacientes, que no permitió realizar un análisis retrospectivo multivariado. Esto es importante cuando se considera que los pacientes con CN presentaron también complicaciones no neurológicas (como paro cardiorrespiratorio intra o postoperatorio, fibrilación auricular e insuficiencia renal aguda perioperatoria), las cuales pueden haber contribuido en forma independiente a la mayor morbimortalidad de este grupo. Como todo estudio retrospectivo la información volcada a la historia clínica puede ser incompleta y particularmente el *delirium* puede hallarse sub-registrado si no se emplean las herramientas de tamizaje oportunas (ej. método para la evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos, CAM-ICU). Sin embargo, a pesar de las limitaciones, creemos que es de utilidad presentar un registro de complicaciones y pronóstico en pacientes sometidos a trasplante cardíaco a fines de optimizar la detección temprana de las complicaciones y poder ofrecer así oportuno tratamiento. Resumiendo, en nuestra cohorte de 193 pacientes sometidos a trasplante cardíaco en una institución de alta complejidad a lo largo de 45 meses, el 16% presentó complicaciones, siendo en el 12% complicaciones centrales. Éstas se asociaron con una morbi-mortalidad intrahospitalaria más de 3 veces superior.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Mancini D. Indications and contraindications for cardiac transplantation in adults. En: *Uptodate.com*; consultado enero 2020.

2. Edición 2018 de Diapositivas del Registro Internacional de Trasplante de Órganos Torácicos. En: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>; consultado marzo 2019.
3. Hotson JR, Pedley TA. The neurological complications of cardiac transplantation. *Brain* 1976; 99: 673-94.
4. Andrews BT, Hershon JJ, Calanchini P, Avery GJ 2nd, Hill JD. Neurologic complications of cardiac transplantation. *West J Med* 1990; 153: 146-8.
5. Adair JC, Call GK, O'Connell JB, Baringer JR. Cerebrovascular syndromes following cardiac transplantation. *Neurology* 1992; 42: 819-23.
6. Pérez-Miralles F, Sánchez-Manso JC, Almenar-Bonet L, Sevilla-Mantecón T, Martínez-Dolz L, Vilchez-Padilla JJ. Incidence of and risk factors for neurologic complications after heart transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 4067-70.
7. van der Beek D, Kremers W, Daly RC, et al. Effect of neurologic complications on outcome after heart transplant. *Arch Neurol* 2008; 65: 226-31.
8. Malheiros SM, Almeida RD, Massaro AR, et al. Neurologic complications after heart transplantation. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 192-7.
9. Vazquez G, Thomson A, Molina Melendres J, et al. Stroke versus non-stroke neurological complications after cardiac transplant. *Neurology* 2017; 88: P4.299.
10. Merkler AE, Chen ML, Parikh NS, et al. Association between heart transplantation and subsequent risk of stroke among patients with heart failure. *Stroke* 2019; 50: 583-7.
11. Pham MX. Induction and maintenance of immunosuppressive therapy in cardiac transplantation in adults. En: *Uptodate.com*; consultado octubre 2019.

La ciencia, la técnica y la investigación son la base de la salud, bienestar, riqueza, poder e independencia de los pueblos modernos. Hay quienes creen que la investigación científica es un lujo o un entretenimiento interesante pero dispensable. Grave error, es una necesidad urgente, inmediata e ineludible para adelantar. La disyuntiva es clara, o bien se cultiva la ciencia, la técnica y la investigación y el país es próspero, poderoso y adelanta; o bien no se la practica debidamente y el país se estanca y retrocede, vive en la pobreza y la mediocridad. Los países ricos lo son porque dedican dinero al desarrollo científico tecnológico. Y los países pobres lo siguen siendo si no lo hacen. La ciencia no es cara, cara es la ignorancia.

Bernardo A. Houssay (1887-1971)

Fuente: Historia de una voluntad. En: <http://www.youtube.com/watch?v=Ptp-PGdORII>, consultado 3/1/2017