

## **Título del comentario en formato de pregunta de investigación:**

*¿La levotiroxina intravenosa aumenta la tasa de corazones trasplantados de donantes de órganos en muerte encefálica inestables hemodinámicamente?*

## **Autores:**

Nicolás Rocchetti<sup>1</sup>, Pablo Centeno<sup>2</sup>, Ender Alberto Duarte Azuaje<sup>2</sup>, Mariela Fumale<sup>3</sup>, Ernesto Jesús Montiel Nuñez<sup>2</sup>, Ana Belén Murguía Mogro<sup>2</sup>, Eilen Dane Ortega Rodríguez<sup>2</sup>

## **Afiliaciones:**

<sup>1</sup> Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina <sup>2</sup> Hospital del Bicentenario de Esteban Echeverría, Monte Grande, Buenos Aires, Argentina <sup>3</sup> Hospital Castro Rendón, Neuquén, Neuquén, Argentina

## **Dirección para correspondencia:**

[procuracionytrasplantesati@gmail.com](mailto:procuracionytrasplantesati@gmail.com)

## **Referencia del Artículo Seleccionado:**

Dhar, R., Marklin, G. F., Klinkenberg, W. D., Wang, J., Goss, C. W., Lele, A. V., Kensinger, C. D., Lange, P. A., and Lebovitz, D. J. "Intravenous Levothyroxine for Unstable Brain-Dead Heart Donors." *New England Journal of Medicine* 389, no. 22 (November 30, 2023): 2029-2038. doi: 10.1056/NEJMoa2305969.

## **Resumen del Artículo**

### *Justificación:*

La mayoría de los corazones trasplantados provienen de donantes fallecidos bajo criterios neurológicos, es decir, debido a muerte encefálica. Este evento a menudo conlleva trastornos sistémicos que pueden tener un impacto negativo en el proceso de procuración de órganos, posiblemente debido a la teoría de la insuficiencia neurohormonal que se activa en estas circunstancias.

Principalmente, existe un déficit de hormona tiroidea, lo que puede resultar en una depleción energética del miocardio y provocar shock. Esto hace que menos de la mitad de los corazones de los donantes puedan considerarse aptos para trasplante.

A pesar de la escasa evidencia de calidad, las guías de consenso siguen recomendando el uso de hormona tiroidea en donantes con inestabilidad hemodinámica o a los potenciales donantes cardíacos. Sin embargo, existen riesgos asociados para el donante, y algunos

estudios incluso sugieren índices más altos de falla temprana del injerto. Estudios observacionales sugieren que el tratamiento con hormona tiroidea aumenta el número de órganos aptos para trasplante, lo que ha llevado a una extensión de la resucitación hormonal como parte importante del tratamiento de los donantes. No obstante, los pocos estudios randomizados que evaluaron la administración de hormona tiroidea se centraron en resultados inmediatos, como los parámetros hemodinámicos del donante, y no en la tasa de órganos aptos para trasplante

*Objetivos:*

- Investigar el efecto de la levotiroxina intravenosa en el trasplante cardíaco en donantes con inestabilidad hemodinámica.
- Evaluar si la levotiroxina aumenta el número de corazones trasplantados.
- Analizar la estabilidad hemodinámica y la función cardíaca del donante.

*Diseño, Lugar y Participantes:*

- Ensayo multicéntrico, de grupos paralelos y aleatorizado realizado en 15 Organizaciones de Procuración de Órganos (OPOs) en Estados Unidos.
- Se incluyeron pacientes (14-55 años y peso >45 Kg) con certificación de muerte bajo criterios neurológicos e inestabilidad hemodinámica, que requerían uno o más vasopresores o inotrópicos después de la reanimación con fluidos (excepto vasopresina exclusivamente para el manejo de diabetes insípida) y autorización para la donación de órganos.
- Se excluyeron pacientes que no eran considerados como donantes cardíacos y aquellos que habían recibido hormona tiroidea en el último mes.
- El comité de revisión institucional de la Universidad de Washington (St. Louis) consideró que el ensayo no involucraba sujetos no humanos, obteniendo una exención de consentimiento informado para los datos, aunque los participantes habían manifestado su autorización para la donación de órganos.

*Intervención:*

- Asignación aleatoria en donantes de corazón, hemodinámicamente inestables para recibir levotiroxina intravenosa (30 mcg/hora) o placebo (solución fisiológica de cloruro de sodio) dentro de las 24 horas posteriores a la certificación de muerte bajo criterios neurológicos.

*Recogida y análisis de datos:*

Se recopilaron datos de 3,259 donantes de órganos, de los cuales 852 fueron inscritos en el estudio. Las OPOs supervisaron la recopilación de datos, incluyendo características demográficas y clínicas, estabilidad hemodinámica, función cardíaca, necesidad de vasopresores y dosajes hormonales. Se realizaron análisis estadísticos pre-especificados para evaluar el trasplante de corazón y la supervivencia del injerto a los 30 días, utilizando modelos de regresión ajustados para covariables iniciales pre-especificadas. Además, se llevaron a cabo análisis por protocolo y post hoc para evaluar los efectos de la levotiroxina en diferentes subgrupos de donantes. La evaluación global del estudio incluyó 453 corazones trasplantados.

*Principales medidas de resultados:*

El resultado primario de eficacia fue el trasplante de corazón del donante. El resultado primario de seguridad fue la supervivencia del injerto a los 30 días después del trasplante. Los resultados secundarios incluyeron trasplante de pulmones y otros órganos, y la duración del soporte vasopresor.

*Resultados:*

De los 852 donantes aleatorizados, se incluyeron 838 en el análisis primario: 419 en el grupo de levotiroxina y 419 en el grupo de solución salina. Se trasplantaron 230 corazones en el grupo de levotiroxina (54.9%) y 223 en el grupo de solución salina (53.2%); hazard ratio ajustado 1.01 (IC del 95%: 0.97-1.07,  $p = 0.57$ ). La supervivencia del injerto a los 30 días fue del 97.4% en el grupo de levotiroxina y del 95.5% en el grupo de solución salina (diferencia absoluta 1.9 puntos porcentuales (IC 95%: -2.3 a 6.0;  $p < 0.001$  para la no inferioridad). No hubo diferencias significativas entre los grupos en destete de terapia vasopresora, fracción de eyección por ecocardiografía, ni cantidad de órganos trasplantados por donantes, pero se observaron más casos de hipertensión grave y taquicardia en el grupo de levotiroxina.

*Conclusiones:*

La infusión intravenosa de levotiroxina no resultó en un número significativamente mayor de corazones trasplantados respecto a la infusión de solución salina en potenciales donantes de corazón con muerte encefálica hemodinámicamente inestables.

*Entidad financiadora de la investigación:*

Mid-America Transplant y otros.

*Declaración de conflictos de interés:*

Rajat Dhar declara ser consultor de Marinus Pharmaceuticals y Mid-America Transplant. Paul Lange declara ser empleado de Donor Alliance. El resto de los autores declaran no tener conflictos de interés.

*Email de correspondencia a los autores:*

[dharr@wustl.edu](mailto:dharr@wustl.edu)

*Palabras clave:*

HEMODINÁMICA; MUERTE ENCEFÁLICA; OBTENCIÓN DE TEJIDOS Y ÓRGANOS; TIROXINA; TRASPLANTE DE CORAZÓN.

**Comentario crítico:**

*a) Calidad metodológica:*

El estudio siguió la guía CONSORT. Se detallaron claramente el título, resumen e introducción. El apartado Material y Métodos explicó adecuadamente el diseño, participantes, intervenciones y resultados. Sin embargo, no se mencionó si hubo cambios en los resultados del ensayo después de su inicio. El análisis principal se realizó según el principio de intención de tratar, lo que fortalece la validez interna y generalización de los resultados.

*b) Resultados:*

El estudio estableció que la administración de levotiroxina no es superior a la solución salina en términos de tasas de trasplante cardíaco ni de otros órganos en donantes con inestabilidad hemodinámica.

*c) Discusión:*

Los resultados contradicen las recomendaciones actuales y prácticas comunes, aunque en Argentina la utilización de levotiroxina intravenosa no es común. Se sugiere realizar investigaciones futuras para identificar subpoblaciones específicas que puedan beneficiarse con el tratamiento hormonal tiroideo.

Se considera que los resultados podrían haber sido contrastados de manera más detallada con estudios previos. Además, aunque el artículo original plantea las limitaciones del trabajo, no se discuten con suficiente profundidad dos respuestas abordadas correspondencia posterior, tanto por los autores del artículo original como por uno de los autores de este manuscrito.

Por un lado, no se consideraron en el análisis ni se recogieron como variables el uso de otras terapias coadyuvantes, como glucocorticoides o insulina, lo que podría haber generado un

sesgo en los resultados del ensayo. Es relevante destacar la marcada diferencia en su uso entre las OPOs participantes en el estudio. Este sesgo no fue mencionado como una limitación en el artículo original, pero sí en la respuesta de los autores en la correspondencia posterior.

Por otro lado, si bien se explica por qué se eligió la levotiroxina en lugar de la triiodotironina (T3), no se puede descartar que los resultados del estudio hubieran sido similares si se hubiera utilizado esta última. Esto es especialmente relevante considerando que la levotiroxina se convierte rápidamente en una forma metabólicamente inactiva de T3

*d) Importancia de los resultados:*

El estudio sugiere que la terapia hormonal tiroidea no mejora la estabilidad de los donantes ni las tasas de trasplante de órganos, e incluso puede aumentar los eventos adversos asociados. Sin embargo, se considera que es necesario realizar investigaciones futuras, tratando de identificar sub poblaciones específicas que probablemente puedan beneficiarse con el tratamiento hormonal tiroideo

*e) Nivel de evidencia:*

El estudio tuvo un nivel de calidad alto según GRADE, pero la falta de enmascaramiento y consideración de variables importantes disminuyen la calidad a posteriori. Si bien los autores aclaran que la falta de cegamiento de la levotiroxina o solución salina no fue factible en muchas OPOs que a menudo atienden a donantes en múltiples hospitales, esto haría que el nivel de calidad a posteriori sea menor.

**Respuesta a la pregunta:**

La levotiroxina intravenosa no aumenta la tasa de trasplantes cardíacos en donantes de órganos con muerte encefálica inestables hemodinámicamente.

**Bibliografía Sugerida**

- Schulz, KF, Altman, DG, Moher, D, for the CONSORT Group. "CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials." *BMC Medicine* 8 (2010): 18.
- Rocchetti, NS, Centeno, P, Cyunel, MJ, Farquharson, C, Juri, JC, Moreno, MC, Poliszuk, J, Santillán, JE, Tarditti, AA. "Actualización de las recomendaciones para el tratamiento del donante cadavérico adulto y pediátrico luego de la muerte encefálica. Revisión narrativa." *RATI* 37, no. 3 (2020): 67-76.

- Khush, KK. "The Importance of Randomized, Controlled Trials in the Care of Organ Donors." *N Engl J Med* 389, no. 22 (2023): 2098-2099.
- Rosendale, JD, Kauffman, HM, McBride, MA, Chabalewski, FL, Zaroff, JG, Garrity, ER, Delmonico, FL, Rosengard, BR. "Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function." *Transplantation* 75, no. 8 (2003): 1336-41.
- Dhar, R, Stahlschmidt, E, Marklin, G. "A Randomized Trial of Intravenous Thyroxine for Brain-Dead Organ Donors With Impaired Cardiac Function." *Prog Transplant* 30, no. 1 (2020): 48-55.
- Rosendale, JD, Kauffman, HM, McBride, MA, Chabalewski, FL, Zaroff, JG, Garrity, ER, Delmonico, FL, Rosengard, BR. "Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs." *Transplantation* 75, no. 4 (2003): 482-7.
- Rocchetti, NS, Vilches-Arenas, Á, Egea-Guerrero, JJ. "Intravenous Levothyroxine for Unstable Brain-Dead Heart Donors." *N Engl J Med* 390, no. 6 (2024): 575.
- Dhar, R., Marklin, G. F., Klinkenberg, W. D., Wang, J., Goss, C. W., Lele, A. V., Kensinger, C. D., Lange, P. A., and Lebovitz, D. J. "Intravenous Levothyroxine for Unstable Brain-Dead Heart Donors." *N Engl J Med* 389, no. 22 (November 30, 2023): 2029-2038. doi: 10.1056/NEJMoa2305969.