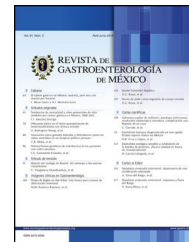




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Trasplante de hígado en adultos mayores mexicanos: un estudio comparativo en un solo centro



V. Hernández-Ruiz^{a,c}, J.M.A. García-Lara^a, A. Zamudio-Rodríguez^c,
I. García-Juárez^b y J.A. Avila-Funes^{a,c,*}

^a Servicio de Geriatria, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^b Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^c Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR, Burdeos, Francia

Recibido el 16 de febrero de 2018; aceptado el 30 de septiembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Envejecimiento;
Evaluación funcional;
Edad fisiológica;
Desenlaces

Resumen

Introducción: Las enfermedades hepáticas son una causa importante de muerte en las personas adultas mayores, y el trasplante de hígado suele ser la única opción curativa. Sin embargo, es incierto si los buenos resultados obtenidos en esta población trasplantada en países desarrollados pueden ser replicados en los países de economías emergentes.

Objetivo: Determinar si hay una diferencia en la sobrevida de adultos mayores (≥ 60 años) y adultos jóvenes sometidos a trasplante hepático en un hospital universitario de tercer nivel en la Ciudad de México.

Material y métodos: Estudio longitudinal de 244 personas con 2 años de seguimiento y que se dividieron por edad al momento del trasplante: adultos mayores y jóvenes. La sobrevida se definió como el número de días ocurridos entre trasplante y muerte. Esta se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: El promedio de edad en los adultos mayores ($n=52$) fue de 63.0 (RIC = 60-69) y 23 participantes fueron mujeres (44.2%). En los adultos jóvenes ($n=196$) el promedio de edad fue de 47.0 (RIC = 16-59) y 104 fueron mujeres (52%). La principal indicación para trasplante fue infección por el virus de la hepatitis C. Durante el seguimiento, 15 personas murieron (12 adultos jóvenes y 3 adultos mayores). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con respecto a la frecuencia de complicaciones postoperatorias, número de ingresos hospitalarios o sobrevida postrasplante.

* Autor para correspondencia. Servicio de Geriatria, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15. CP 14080; Tlalpan, Ciudad de México, México. Teléfono: +52 (55) 54 87 09 00, 5703.

Correo electrónico: avilafunes@live.com.mx (J.A. Avila-Funes).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.09.003>

0375-0906/© 2019 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Gastroenterología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Aging;
Functional
assessment;
Physiological age;
Transplant outcomes

Conclusiones: No hay diferencia en la supervivencia entre los adultos mayores y jóvenes que reciben un trasplante hepático. Los adultos mayores en los países de economías emergentes no deberían ser excluidos del proceso de selección para recibir este órgano solo por el criterio de edad.

© 2019 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Gastroenterología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Liver transplantation in Mexican older adults: A comparative single-center study**Abstract**

Introduction: Liver disease is currently one of the leading causes of death in older adults and the only option deemed curative is liver transplantation. However, it is uncertain whether the successful results obtained in older adults that receive a liver transplant in developed countries can be replicated in developing countries.

Aim: To determine if there are differences in the survival time between older (≥ 60 years) and younger adults that underwent liver transplantation at a university-affiliated tertiary care center in Mexico City.

Materials and methods: A 2-year longitudinal study was conducted. It included 244 participants that were divided into 2 groups according to age at the time of transplantation: older adults (≥ 60 years) and younger adults (18-59 years). Survival time was defined as the number of days that elapsed between transplantation and death. Survival was expressed as Kaplan-Meier curves.

Results: Median age in the older adults ($n=52$) was 63.0 (IQR=60-69) and 23 participants were females (44.2%). In the younger adults ($n=196$) median age was 47.0 (IQR=16-59) and 104 were females (52%). The leading indication for transplant was hepatitis C virus. After the follow-up, fifteen participants died (12 younger adults and 3 older adults). No significant differences were observed between older and younger participants in postoperative complications, the number of re-admissions, or mean post-transplantation survival time.

Conclusions: There were no statistically significant differences in relation to survival times between older and younger adults that received a liver transplant. Older patients in developing countries should not be excluded from the selection process due only to age.

© 2019 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Asociación Mexicana de Gastroenterología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

La enfermedad hepática, la cirrosis en particular, es actualmente una de las principales causas de muerte entre los adultos mayores, como producto de la transición demográfica que está sucediendo a nivel mundial. En los países occidentales, el consumo crónico de alcohol y la infección por el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C (VHC) son los principales causantes del desarrollo de cirrosis y el proceso de envejecimiento está involucrado en la velocidad y en la intensidad del avance de la fibrosis hepática¹. La alta mortalidad observada en pacientes con cirrosis está asociada con las complicaciones derivadas de dicha condición (p. ej., hipertensión portal hemorrágica, encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea, etc.)² y el trasplante de hígado es considerado como la única opción curativa. La insuficiencia hepática aguda y el carcinoma hepatocelular son otras indicaciones para realizar el trasplante de hígado³.

Los nuevos avances en técnicas quirúrgicas y fármacos inmunosupresores han resultado en una mayor disponibilidad del trasplante de hígado y de los beneficios que dicha terapia ofrece a una creciente población de

pacientes, incluidos individuos de 60 o más años de edad⁴⁻⁸. Sin embargo, la consideración de un adulto mayor como candidato para recibir un trasplante de hígado puede representar un dilema clínico si el comité de selección considera: 1) el tiempo potencial de supervivencia del enfermo; 2) el tiempo potencial de supervivencia del injerto; 3) las complicaciones asociadas al procedimiento; 4) la prevalencia de enfermedad neoplásica en los adultos mayores; 5) las complicaciones infecciosas debidas a la inmunosupresión, y 6) los problemas neurológicos observados en esa población de pacientes^{9,10}. Además, existe controversia respecto a la caracterización de la edad cronológica como un criterio de exclusión para el trasplante de hígado, y el punto de corte varía ampliamente de centro a centro desde que el concepto de «edad fisiológica» fue introducido en la evaluación para trasplante¹¹.

El dilema del trasplante de hígado en adultos mayores es relativamente nuevo. Los resultados de dos estudios que analizaron datos de centros con un alto volumen de trasplante en Estados Unidos y en Europa^{11,12} muestran que las complicaciones perioperatorias, la supervivencia a un año del injerto, la supervivencia a un año del paciente y la supervivencia

general de las personas adultas mayores no son estadísticamente diferentes a las observadas en pacientes más jóvenes¹². Sin embargo, el porcentaje de adultos mayores en espera de trasplante puede ser < 3% en algunos centros hospitalarios. En México, solo el 6.9% de los pacientes en lista de espera de trasplante de hígado tienen 65 años o más¹⁰, lo que refleja la falta de representación de los adultos mayores en el trasplante de hígado. La replicación de los buenos resultados obtenidos en adultos mayores que reciben trasplante de hígado en países desarrollados no es todavía clara en los países con economías emergentes, dadas las diferencias entre los respectivos sistemas de salud pública. Por ejemplo, en nuestro hospital el protocolo para el trasplante de hígado está adaptado de hospitales con alto volumen de trasplantes a nuestra población¹³. Los puntos principales del protocolo son los siguientes:

- a) Los candidatos a trasplante de hígado deben estar en condiciones de salud lo suficientemente buenas para el procedimiento quirúrgico.
 - b) El paciente debe tener una enfermedad hepática para la que el trasplante sea adecuado.
 - c) Los candidatos potenciales no deben tener ninguna contraindicación para un trasplante.
1. Contraindicaciones generales:
 - Trombosis de vena porta hepática que pueda limitar el procedimiento, de acuerdo con el criterio del cirujano.
 - Comorbilidades extrahepáticas severas o que no estén controladas.
 - Infección por VIH.
 - ≥ 70 años de edad.
 - Red de apoyo social débil o condiciones que limiten el acceso al cuidado postrasplante.
 - Cirrosis descompensada asociada a falla múltiple de órganos o a un pronóstico de sobrevida bajo (sobrevida esperada de 5 años < 50%).
 2. Contraindicaciones específicas:
 - Malignidad extrahepática activa.
 - Consumo de alcohol activo.
 - Otras conductas de adicción (opioides, cocaína, cannabis).
 - Carcinoma hepatocelular que no cumpla con los criterios de Milán.
 - Hipertensión portopulmonar.
 - Síndrome hepatopulmonar.

La adherencia a los anteriores criterios ha resultado en aparentemente buenos resultados clínicos en los pacientes con trasplante. Sin embargo, es imperativo determinar si existe alguna diferencia en los desenlaces entre los adultos jóvenes y mayores que reciben un trasplante en los países con economías emergentes, de forma que los adultos mayores que se puedan beneficiar de un trasplante de hígado no sean excluidos. Así, el objetivo del presente estudio fue determinar si existían diferencias en el tiempo de sobrevida entre adultos mayores y jóvenes que se sometieron a un trasplante de hígado en un hospital de la Ciudad de México. La hipótesis principal fue que el tiempo de sobrevida después del trasplante de hígado era similar en los adultos mayores y jóvenes receptores.

Material y métodos

Llevamos a cabo un análisis retrospectivo con 244 pacientes de 18 años de edad o mayores quienes se habían sometido a un trasplante de hígado ortotópico en un hospital de tercer nivel afiliado a una universidad en la Ciudad de México entre enero de 2002 y diciembre de 2015. Los participantes fueron divididos en dos grupos de acuerdo con la edad al momento del trasplante: el grupo de adultos mayores (≥ 60 años) y el grupo de adultos jóvenes (18-59 años). La categoría «adulto mayor» fue establecida de acuerdo con las leyes mexicanas. Todos los receptores de trasplante a los que se les dio seguimiento en otras instituciones fueron excluidos del estudio.

Variables

La fecha y la causa de fallecimiento se obtuvieron mediante entrevistas con familiares o de registros médicos del seguimiento de 2 años. El tiempo de sobrevida fue definido como el número de días transcurrido entre el trasplante y la muerte (variable dependiente).

Las variables sociodemográficas incluyeron la edad al momento del trasplante y el sexo. Las variables relacionadas con la salud incluyeron el peso (kg), la altura (m), el índice de masa corporal (IMC), la puntuación antes del trasplante en el modelo para enfermedades hepáticas en etapas terminales (MELD, por sus siglas en inglés), la indicación para el trasplante (definido como etiología de enfermedad hepática en etapa terminal), la edad del donante, la duración de la cirugía (horas), las complicaciones postoperatorias (definidas como cualquier desenlace posquirúrgico fuera de un periodo postoperatorio sin eventos, como infarto de miocardio, pérdida de injerto, infección, muerte, etc.), el número de reingresos (definido como el número de reingresos no voluntarios después del trasplante) y las causas de reingreso (definidas como el diagnóstico al momento del reingreso).

Análisis estadístico

Para los datos descriptivos, las variables continuas fueron presentadas como media aritmética y rango intercuartil (RIQ) y las variables categóricas como frecuencias (%). El análisis comparativo entre los dos grupos se realizó por medio de pruebas no paramétricas cuando fue adecuado. La sobrevida de 2 años fue expresada como curvas Kaplan-Meier y se realizó la prueba de Mantel-Cox. Un valor de $p = 0.05$ o menos fue considerado significativo y se calcularon intervalos de confianza (IC) del 95%. Todos los análisis se realizaron utilizando el SPSS versión 17 para Windows® (SPSS Inc. Chicago, IL). El presente estudio fue aprobado por el comité de ética local.

Resultados

El presente estudio incluyó a 244 pacientes. Un total de 196 (79%) estuvieron en el grupo de adultos jóvenes y 52 (21%) en el grupo de adultos mayores. Las características sociodemográficas y relacionadas con la salud se presentan en la [tabla 1](#). La edad promedio en el grupo de adultos mayores

Tabla 1 Características de los participantes al momento del trasplante

Variable	Adultos jóvenes (18-59 años) n = 192	(78.7%)	Adultos mayores (≥ 60 años) n = 52 (21.3%)	p
Edad, promedio (RIQ)	47.0 (16-59)		63.0 (60-69)	< 0.01
Mujeres, n (%)	100 (52.1)		23 (44.2)	0.31
Peso en kilogramos, promedio (RIQ)	68.0 (35-114)		65.0 (48-102)	0.30
Altura en metros, promedio (RIQ)	1.64 (1.45-1.90)		1.66 (1.49-1.90)	0.20
Índice de masa corporal, promedio (RIQ)	24.9 (14.7-39.9)		24.4 (18-35.2)	0.74
VHC (indicación para trasplante), n (%)	44 (22.9)		8 (15.4)	0.02
MELD, promedio (RIQ)	19.0 (6-52)		22.0 (6-30)	0.35
Duración de la cirugía en horas, promedio (RIQ)	7.0 (3-12)		6.0 (3-13)	0.08
Edad de donante, promedio (RIQ)	27.0 (10-62)		29.0 (13-67)	0.98
Lesión renal aguda (complicación postrasplante), n (%)	22 (11.5)		4 (7.7)	0.12
Reingresos, n (%)	61 (31)		18 (34)	0.70
Infección de tracto urinario y neumonía (causa de reingreso)	22 (11.5)		5 (9.6)	0.24

MELD: modelo para enfermedades hepáticas en etapas terminales; RIQ: rango intercuartil; VHC: virus de la hepatitis C.

fue de 63.0 (RIQ=60-69), y 23 de esos pacientes eran mujeres (44.2%). En el grupo de adultos jóvenes la edad promedio fue de 47.0 (RIQ=16-59) y 104 de esos pacientes eran mujeres (52%). La principal indicación para el trasplante en el grupo de adultos jóvenes fue la infección por VHC (22.9%), mientras que no existió una indicación claramente predominante en el grupo de adultos mayores (carcinoma hepatocelular, infección por VHC, enfermedad hepática del hígado graso no alcohólico, etc.).

El análisis comparativo entre los dos grupos también se presenta en la [tabla 1](#). La principal complicación postoperatoria fue la lesión renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés) en ambos grupos, y no se observó ninguna diferencia significativa al comparar su frecuencia entre los pacientes jóvenes y los mayores (11.4 vs. 7.7%, respectivamente; $p=0.12$). Además, no existió diferencia significativa en el número de reingresos entre los grupos o en las causas de reingreso, de las cuales las principales causas fueron las enfermedades infecciosas (con mayor frecuencia infección del tracto urinario y neumonía), con el 11.4% en los adultos jóvenes y el 9.6% en los adultos mayores; $p=0.24$.

Quince pacientes fallecieron durante el seguimiento de 2 años (3 en el grupo de adultos mayores [5.8%] y 15 en el grupo de adultos jóvenes [6.3%]), sin existir diferencia significativa estadísticamente ($p=0.98$) ([fig. 1](#)). No se reportó pérdida de injerto durante ese periodo.

Discusión y conclusión

Los resultados del presente estudio no mostraron diferencias significativas respecto al tiempo de supervivencia entre adultos mayores y adultos jóvenes durante el periodo de seguimiento de 2 años. Este hallazgo apoya la hipótesis inicial de que la edad al momento del diagnóstico no está asociada con la prognosis de supervivencia cuando los pacientes son seleccionados cuidadosamente como candidatos para trasplante. Estos resultados replican los hallazgos de estudios similares realizados en varios países. En una de las mayores

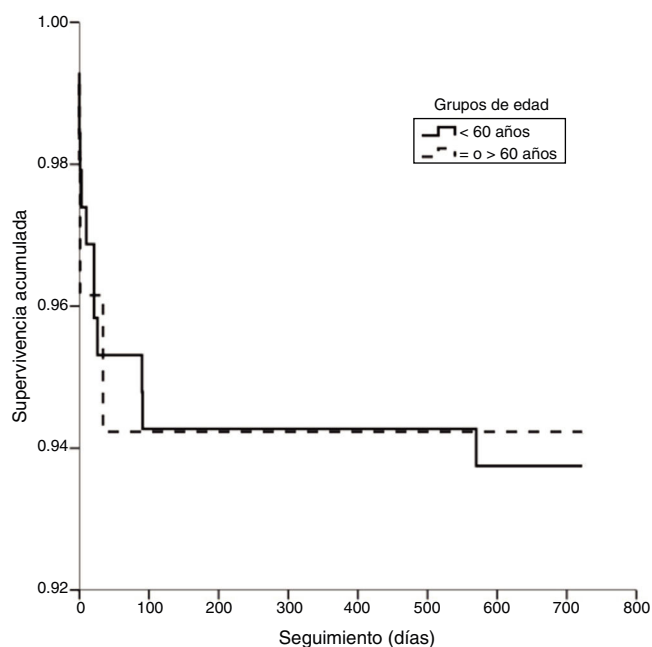


Figura 1 Estimación de curva de supervivencia para los 2 años de seguimiento, de acuerdo con el grupo etario.

cohortes estudiadas en un solo hospital, Aduen et al.¹⁴ analizaron diversos desenlaces después de un periodo de seguimiento de 5 años en 42 pacientes postrasplante de hígado que tenían ≥ 70 años de edad y los compararon con 42 controles de 60 años o más jóvenes. El estudio no encontró un incremento significativo en la mortalidad postrasplante (RR=1.00, IC 95%: 0.43-2.31; $p>0.99$), tasa de pérdida de injerto (RR=1.17, IC 95%: 0.54-2.52; $p=0.70$), o en la frecuencia de complicaciones perioperatorias (infecciones, complicaciones mecánicas derivadas del procedimiento quirúrgico, etc.). En la mayor serie sobre el tema, los datos recuperados del *Scientific Registry of Transplant Recipients* (Registro Científico de Receptores de Trasplante) y del

University Health System Consortium (Consortio de Sistemas de Salud Universitaria) de Estados Unidos mostraron que no existía significatividad estadística al comparar a los receptores de trasplante de hígado mayores con sus contrapartes más jóvenes con relación a: 1) duración de la estadía hospitalaria; 2) sobrevida de injerto, o 3) sobrevida total durante el seguimiento de 5 años¹⁵. Es posible que los tiempos similares de sobrevida entre los receptores de trasplante de hígado jóvenes y mayores se derive de los protocolos rigurosos y estandarizados utilizados para seleccionar a los candidatos potenciales y no simplemente de la edad del potencial receptor. Dichos protocolos consideran aspectos como la red de apoyo del paciente, al igual que la disponibilidad de fármacos inmunosupresores y el seguimiento médico posterior al trasplante¹⁶. De igual manera, existen estudios que no han encontrado diferencias significativas en las principales causas de complicación en el periodo posoperatorio (p. ej. AKI o infecciones). Esto es de importancia, ya que se podría asumir que la menor reserva fisiológica en los adultos mayores afecta negativamente la tolerancia de las perturbaciones hemodinámicas que ocurren tras un procedimiento quirúrgico o de los fármacos requeridos durante y posterior a la hospitalización^{17,18}.

La proporción de adultos mayores que recibieron trasplante de hígado en nuestro centro (21%) es más alto que en otros reportes, cuyos rangos van del 5 al 15%^{19,20}. Estos hallazgos pueden ser resultado del meticuloso proceso de selección utilizado en nuestra institución, lo cual equilibra la incidencia de desenlaces adversos en los diferentes grupos de edad que se someten al procedimiento. Sin embargo, respecto a la lista de espera para trasplante de hígado en México, de 376 individuos, solo 26 estaban en la categoría de más de 65 años, lo que quizá refleja que la edad es la única razón por la que los adultos mayores no están siendo considerados para el trasplante de hígado. En consecuencia, los resultados del presente estudio podrían ser utilizados como un apoyo inicial para la propuesta de que la edad por sí misma no es de influencia para el desenlace de mortalidad en receptores de trasplante de hígado, al menos a corto plazo. Considerar esto podría ser de beneficio potencial para los pacientes que, a pesar de su edad cronológica, son buenos candidatos para el trasplante.

Las limitaciones del presente estudio fueron el hecho de que los datos se derivaron de un solo centro hospitalario, que el tamaño de la muestra fue relativamente pequeño, que no se incluyó a pacientes de 70 años o mayores, y que la comparación de los datos de sobrevida fue realizada con un periodo de 2 años. Sin embargo, quizá la mayor fortaleza del estudio fue el protocolo de selección utilizado en nuestra institución, el cual es una evaluación clínica completa en vez de un simple corte por edad, lo cual puede resultar en una incidencia similar de desenlaces adversos relacionados con la salud después del trasplante de hígado tanto en receptores mayores (entre 60 y 69 años de edad) y sus contrapartes más jóvenes. Con esto en mente, la edad del paciente no debería ser un criterio de exclusión para el trasplante si el estado de salud general del paciente permite la opción terapéutica.

No encontramos diferencias estadísticas significativas en los tiempos de sobrevida de adultos mayores y adultos jóvenes que recibieron trasplante de hígado. Dado que la tasa de mortalidad no cambió durante el periodo de seguimiento

de 2 años, los resultados sugieren que los pacientes mayores no deberían ser excluidos del proceso de selección debido a la edad solamente. Además, los adultos mayores se podrían beneficiar significativamente del trasplante, con una mayor autonomía y calidad de vida. Sin embargo, se requiere mayor evidencia de estudios prospectivos más grandes y realizados en diversos centros, con periodos de seguimiento más largos, para poder evaluar todos los beneficios potenciales que el trasplante de hígado puede ofrecerle al adulto mayor.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Referencias

1. Kim H, Kisseleva T, Brenner DA. Aging and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:184–91.
2. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383:1749–61.
3. García Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: Variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis*. 2016;34:382–6.
4. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, et al. Orthotopic homotransplantations of the human liver. *Ann Surg*. 1968;168:392–415.
5. Starzl TE, Iwatsuki S, Klintmalm G, et al. Liver transplantation, 1980, with particular reference to cyclosporin-A. *Transplant Proc*. 1981;13:281–5.
6. Ballarin R, Montalti R, Spaggiari M, et al. Liver transplantation in older adults: Our point of view. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1359–61.
7. Orozco Zepeda H. Un poco de historia sobre el trasplante hepático. *Rev Invest Clin*. 2005;57:124–8.
8. Centro Nacional de Trasplantes. Reporte anual 2016 de donación y trasplantes en México. Secretaría de Salud. 2018 [consultado Ene 2018]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/190921/Informe_anual.2016.pdf.
9. Kim WR, Stock PG, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2011 annual data report: Liver. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 1:73–102.
10. Busuttill RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:651–63.
11. Murray KF, Carithers RL Jr. AASLD. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41:1407–32.
12. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:307–13.
13. Protocolo de trasplante hepático. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Datos no publicados.
14. Aduen JF, Sujay B, Dickson RC, et al. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:973–8.
15. Wilson GC, Quillin RC 3rd, Wima K, et al. Is liver transplantation safe and effective in elderly (>70 years) recipients? A case-controlled analysis. *HPB (Oxford)*. 2014;16:1088–94.
16. Ignatavicius DD. Care of patients with liver problems. En: Ignatavicius DD, Workman ML, editores. *Medical-Surgical Nursing: Patient Centered Collaborative Care*. 6th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2009. p. 1344–65.

17. Hansen L. Liver transplantation in older adults. *J Gerontol Nurs.* 2014;40:8–13.
18. Organ procurement and transplantation network [consultado 31 Ene 2018]. Disponible en: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/organ-datasource/liver/2018>.
19. Statistics Report Library [consultado 31 Ene 2018]. Disponible en: <http://statistics.eurotransplant.org/2018>.
20. Pezzati D, Hassan A, Buccini L, et al. Liver transplantation with geriatric liver allograft in the US: A matter of epidemiology or of outcome requirements? *Traspla Int.* 2017;30:1190–1.