

Trasplante hepático en mayores de 65 años de edad: experiencia en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia 2004-2010

Experience with Liver Transplantation in patients over 65 years of Age at the Hospital Pablo Tobón Uribe in Medellin, Colombia from 2004 to 2010

Octavio Muñoz, MD,¹ Laura Ovadía, MD,² Yesid Saavedra, MD,² Juan Carlos Restrepo, MD, MSc, PhD,¹ Carlos Yepes, MD, MSc, PhD,³ Óscar Santos, MD,¹ Juan Ignacio Marín, MD,¹ Sergio Hoyos, MD, MSc,¹ Carlos Guzmán, MD,³ Álvaro Mena, MD,³ Gonzalo Correa, MD.¹

¹ Grupo de Gastrohepatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

² Grupo de Gastrohepatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

³ Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

Fecha recibido: 29-05-14
Fecha aceptado: 02-02-15

Resumen

El trasplante hepático se ha extendido a personas mayores de 65 años de edad, quienes anteriormente eran excluidas de los protocolos debido a la mayor morbilidad y mortalidad asociadas con la edad. Este estudio tuvo como objetivo identificar la supervivencia y las complicaciones en pacientes mayores de 65 años de edad sometidos a trasplante de hígado. Se analizaron historias clínicas de pacientes mayores de 65 años de edad trasplantados en el período comprendido entre septiembre de 2004 y noviembre de 2010, en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, Colombia. Se estudiaron 27 pacientes con una edad promedio de 67 años. La supervivencia postrasplante en ellos fue del 85,2%, 70,4% y 63% a los 30 días, al año y a los 5 años, respectivamente. Se evaluaron las complicaciones postrasplante, siendo las más frecuentes el sangrado masivo y las infecciones nosocomiales. La principal causa de muerte fueron los eventos cardiovasculares. En conclusión, la selección adecuada de los pacientes permite a aquellas personas mayores de 65 años convertirse en candidatos a trasplante hepático, con una buena supervivencia actuarial a 5 años y una mejor calidad de vida.

Palabras clave

Trasplante hepático, injerto hepático, adulto mayor, mayor de 65 años.

Abstract

Liver transplantation protocols have been extended to people over 65 years of age who had previously been excluded from protocols due to the increased morbidity and mortality rates associated with age. This study aims to identify survival rates and complications in patients over 65 years who have undergone liver transplantation. Medical records of patients older than 65 who underwent liver transplantation in the period between September 2004 and November 2010 at the Hospital Pablo Tobón Uribe in Medellín, Colombia were analyzed. We studied 27 patients with an average age of 67 years. The 30 day post-transplant survival rate was 85.2%, at one year the survival rate was 70.4%, and at five years it was 63%. An evaluation of post-transplant complications found that the most frequent complications were massive bleeding and nosocomial infections. The main causes of death were cardiovascular events. **Conclusion:** Proper patient selection allows those over 65 years of age to become candidates for liver transplantation with a good actuarial 5-year survival rate and better quality of life.

Keywords

Hepatic transplantation, liver transplantation, liver grafting, old age, 65 years and over.

INTRODUCCIÓN

El trasplante ortotópico de hígado (TOH) es aceptado como la terapia de elección en los pacientes con enfermedad hepática avanzada, manifestada como disfunción hepática crónica con complicaciones no controladas, insuficiencia hepática aguda con criterios de mal pronóstico y algunos tumores seleccionados. Con el desarrollo de las técnicas quirúrgicas, anestesia, cuidado intensivo y los nuevos esquemas de inmunosupresión, las tasas de supervivencia han mejorado (83% y 75% a 1 y 5 años, respectivamente). El éxito de esta terapia es responsable de la gran demanda de procedimientos: llegan a realizarse más de 6000 trasplantes por año, tanto en el registro europeo como americano (1, 2).

Hasta el comienzo de los años 80, pocos centros en el mundo trasplantaban a pacientes mayores de 50 años de edad; sin embargo, la evolución ha permitido incluir más personas en lista de espera que antes eran no elegibles por su edad o comorbilidades. Esta circunstancia se explica por 2 motivos: primero, el aumento progresivo del porcentaje de adultos mayores. En los Estados Unidos, una persona de 65 años de edad hoy tiene una expectativa de 17 años adicionales de vida. Se estima que para el año 2030, el porcentaje de la población mayor de 75 años de edad aumentará de un 6% a un 9%, y para el 2050 llegará al 12%. Segundo, la mayor prevalencia de enfermedades hepáticas que indican la realización del TOH en estos grupos, especialmente hepatitis crónica por virus de la hepatitis C y hepatocarcinoma (3, 4).

Los reportes de los centros individuales han demostrado buenos resultados en el grupo de pacientes de mayor edad, con tasas de sobrevida y complicaciones similares a las de los receptores jóvenes; sin embargo, los resultados de los registros no confirman esto (5, 6). Adicionalmente otros centros han mostrado estancias hospitalarias prolongadas y mayor mortalidad. Con estos resultados, las restricciones de edad en relación con el TOH varían de centro a centro y algunos consideran que se debe dar más importancia a la edad fisiológica que a la cronológica, además de ser estricto en el diagnóstico de las comorbilidades, especialmente cardiovasculares, pulmonares y neoplásicas (7, 8).

A continuación se presentan los resultados del TOH en los pacientes mayores de 65 años de edad en la serie del Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), con el objetivo de evaluar la supervivencia y las complicaciones en este grupo poblacional que permitan planear estrategias para mejorar los desenlaces.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se obtuvo información retrospectiva de la base de datos del Grupo de Gastrohepatología de la Universidad de

Antioquia de los pacientes trasplantados de hígado con donante cadavérico en el HPTU, desde septiembre de 2004 hasta noviembre de 2010. Se seleccionaron aquellos hombres y mujeres que fueran mayores de 65 años de edad, los cuales fueron evaluados de acuerdo con el protocolo establecido por este hospital. El estudio pretrasplante contempló exámenes adicionales para valorar el riesgo cardiovascular y el tamizaje para neoplasias, entre los cuales se incluyen: ECG, ecocardiografía basal, ecocardiografía de estrés con dobutamina, colonoscopia, mamografía y citología para las mujeres y antígeno prostático para los hombres. Adicionalmente se realizaron pruebas de función pulmonar en caso de hipoxemia o historia de enfermedad pulmonar, cateterismo de cavidades cardíacas derechas si la ecocardiografía evidenciaba hipertensión pulmonar y coronariografía si la prueba de estrés farmacológico resultaba positiva para isquemia miocárdica. Se excluyeron aquellos pacientes que tuvieran enfermedad cardiopulmonar severa, hipertensión pulmonar, infección sistémica o sida avanzado, enfermedad neoplásica extrahepática, adicción activa a las drogas o al alcohol, enfermedad psiquiátrica no controlada, trombosis del sistema venoso portomesentérico y aquellos con insuficiencia hepática aguda que desarrollaran daño cerebral irreversible.

Como parte del protocolo de inmunosupresión utilizado por el Grupo de Gastrohepatología en los pacientes con trasplante hepático, durante el período intraoperatorio se administró 1 g de metilprednisolona intravenosa y después dosis descendentes hasta el sexto día, cuando se inició la administración de 20 mg de prednisolona/día durante los primeros 3 meses. En el período posoperatorio inmediato, los pacientes fueron clasificados en dos grupos: pacientes con insuficiencia renal o con riesgo elevado de desarrollarla y pacientes sin problemas renales actuales o potenciales. A los primeros se les administró micofenolato 1000 mg cada 12 horas y a los segundos, azatioprina en una dosis de 1-2 mg/kg. En los pacientes con insuficiencia renal o con riesgo alto de desarrollarla, se administró inhibidor de la calcineurina a partir del tercer día o en el momento cuando la función renal lo permitiera, mientras que en aquellos pacientes sin problemas renales se inició el inhibidor de la calcineurina entre las 6 y las 18 horas postrasplante, en una dosis que se aumentó gradualmente. El medicamento de primera línea fue la ciclosporina hasta que se llegó al nivel C2 objetivo en el primer trimestre: entre 800 y 1200 ng/mL. En los casos donde se observaron efectos adversos y rechazo celular agudo, se hizo cambio a tacrolímús. Todos los pacientes tuvieron seguimiento estricto periódico por consulta externa para evaluar la función del injerto, los efectos adversos de la inmunosupresión, las complicaciones postrasplante, las complicaciones metabólicas, neoplásicas, entre otros.

El análisis estadístico partió de la descripción de las diferentes variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes en estudio, entre las que se incluyeron: condiciones pretrasplante, comorbilidades, etiología de la enfermedad hepática, severidad del cuadro clasificada por Child-Pugh y MELD, características de laboratorio, variables intraoperatorias y variables posoperatorias como complicaciones, días en UCI, estancia hospitalaria, sobrevida del injerto y sobrevida general. Inicialmente se verificó el tipo de distribución de las variables y se realizó un análisis bivariado usando prueba de χ^2 para variables categóricas y la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para comparar los rangos entre grupos independientes. Se llevó a cabo un análisis de supervivencia utilizando la curva de Kaplan-Meier para los desenlaces de pérdida del injerto y muerte del paciente, a los 30 días, 1 y 5 años, en ambos casos. Se realizó un análisis multivariado de regresión logística para tratar de explicar la posible asociación entre las variables más relevantes con los desenlaces dicotómicos de pérdida de injerto y muerte.

RESULTADOS

En el período de 2004 a 2010 en el HPTU se realizaron 305 trasplantes ortotópicos de hígado con donante cadavérico en adultos y niños. De estos pacientes, 27 correspondieron a mayores de 65 años de edad, de los cuales un 59,3% eran de sexo femenino. El promedio de edad fue de 67 años (65-72 años), 13 pacientes eran Child C y el promedio del puntaje MELD fue de 19 puntos (12-26 puntos); 8 pacientes (29%) tenían diagnóstico de cirrosis criptogénica; 5 (18%), cirrosis de origen alcohólico; y 6 (22%) pacientes que se presentaron con hepatocarcinoma. Las características demográficas y la etiología de la disfunción hepática se muestran en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes trasplantados de hígado mayores de 65 años de edad en el HPTU. Medellín, Colombia, 2004-2010.

Variable	Media±DE	Media (mín-máx)
Edad (años)	67±2,1	66 (65-72)
Edad del donante (años)	33±12,4	29 (13-57)
IMC (kg/m ²)	24,8±3,5	24 (19-35)
MELD	19,5±5,0	19,5 (12-26)
Creatinina (mg/dL)	1,2±0,5	1,2 (0-3)
Bilirrubina total (mg/dL)	3,6±3,7	2,1 (1-13)
Albumina (g/dL)	3,2±0,9	3,1 (2-5)
TP (segundos)	15,7±5,5	14,7 (1-31)
Tiempo de isquemia caliente (minutos)	30±6,2	30 (18-45)
Tiempo de isquemia fría (minutos)	345,4±84,4	330 (180-515)

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; TP: tiempo de protrombina.

Tabla 2. Causas del trasplante hepático y clasificación de la enfermedad y estancia hospitalaria de los pacientes trasplantados de hígado mayores de 65 años de edad en el HPTU. Medellín, Colombia, 2004-2010.

Etiología	Frecuencia/%
Cirrosis criptogénica	7 (25,9%)
Cirrosis alcohólica + carcinoma hepatocelular	3 (11,1%)
Cirrosis biliar primaria	3 (11,1%)
Cirrosis alcohólica	2 (7,4%)
Cirrosis autoinmune	2 (7,4%)
Cirrosis VHC	2 (7,4%)
Esteatohepatitis no alcohólica	1 (3,7%)
Colangitis esclerosante primaria	1 (3,7%)
Cirrosis VHB	1 (3,7%)
Cirrosis biliar secundaria	1 (3,7%)
Cirrosis VHB + carcinoma hepatocelular	1 (3,7%)
Colangiopatía isquémica	1 (3,7%)
Trombosis de la arteria hepática	1 (3,7%)
Cirrosis criptogénica + carcinoma hepatocelular	1 (3,7%)
Child A/B/C	3/11/13
Días de estancia en UCI	7,93±18 (0-100)
Días de estancia hospitalaria	21±18,9 (0-105)

VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

Así mismo, respecto a las complicaciones de la enfermedad hepática, 66% de los pacientes presentaba ascitis, 52% encefalopatía, 33% tenía historia de sangrado variceal, 22% peritonitis bacteriana espontánea y 22% disfunción renal pretrasplante. El 18,5% de los pacientes estaba hospitalizado antes de realizar el procedimiento. A su vez, el 66,7% tenía comorbilidades como diabetes *mellitus*, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia renal crónica y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El esquema de inmunosupresión más utilizado fue ciclosporina, azatioprina y prednisona en un 33% de los trasplantes, seguido de ciclosporina, micofenolato y prednisona en un 22%. Del total de pacientes, 2 fueron retrasplantados, 1 caso por trombosis aguda de la arteria hepática y otro por colangiopatía isquémica.

Con respecto a las complicaciones del posoperatorio inmediato, 8 pacientes (29%) presentaron sangrado masivo, 2 de los cuales requirieron empaquetamiento y 5 (18%) fueron reintervenidos. También evaluamos las complicaciones durante los primeros 3 meses posttrasplante y encontramos 15 casos de complicaciones infecciosas, de las cuales las más frecuentes fueron neumonía nosocomial e infección del tracto urinario; 6 pacientes presentaron insuficiencia renal aguda y 4 (14%) requirieron terapia de reemplazo renal. De los pacientes, 3 presentaron complicaciones biliares, hubo 3 casos de rechazo celular agudo demostrado por biopsia, 1 caso de trombosis de la arteria hepática y 1 caso de trombosis de la porta (tabla 3).

Tabla 3. Complicaciones de los pacientes trasplantados de hígado mayores de 65 años de edad en el HPTU. Medellín, Colombia, 2004-2010.

Tipo de complicación	Casos	Frecuencia (%)
Infección	15	55,5%
Neumonía nosocomial	4	14,8%
Infección del sitio operatorio	4	14,8%
Citomegalovirus	3	11,1%
Infección del tracto urinario	2	7,4%
Herpes zóster	1	3,7%
Candidiasis cutánea	1	3,7%
Disfunción renal aguda	6	22,2%
Complicaciones biliares	3	11,1%
Rechazo celular agudo	3	11,1%
Trombosis portal	1	3,7%
Trombosis de la arteria hepática	1	3,7%

La mediana de supervivencia en días tanto del injerto como del paciente a los 5 años fue de 1727 días (intervalo de confianza [IC] 95%: 494-2959,9). En la figura 1 se observa la supervivencia del injerto a los 30 días, 1 año y 5 años, siendo esta del 81,5%, 63% y 55,6%, respectivamente. Así mismo, en la figura 2 se muestra la supervivencia de los pacientes en el mismo período, la cual fue del 85,2% a los 30 días, 70,4% al año y de 63% a los 5 años. En el período de seguimiento fallecieron 10 pacientes, siendo la principal causa de muerte la enfermedad cardiopulmonar (3 casos), seguida por choque séptico (2 casos), sangrado masivo intraoperatorio (2 casos), disfunción primaria del injerto (1 caso) y neoplasia de origen gástrico (1 caso). En el análisis multivariado no se encontró ninguna asociación de las variables estudiadas con los desenlaces de pérdida del injerto o muerte.

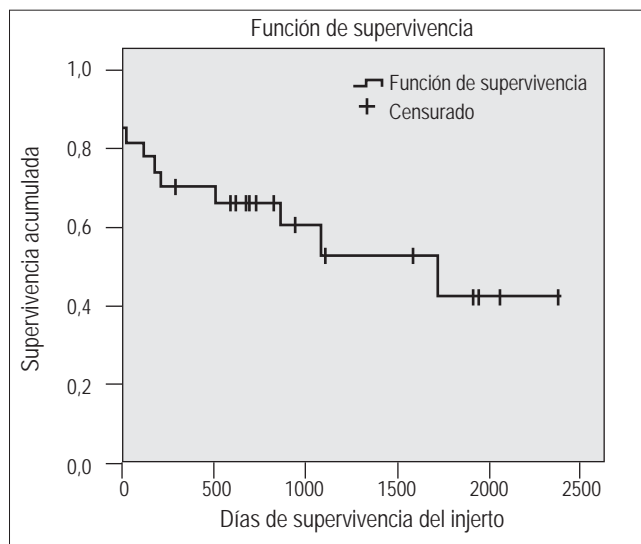


Figura 1. Supervivencia del injerto a 5 años de los pacientes trasplantados de hígado mayores de 65 años de edad en el HPTU. Medellín, Colombia, 2004-2010.

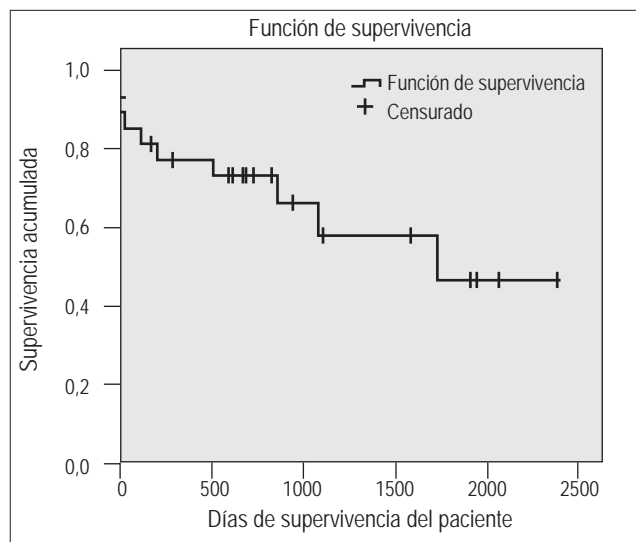


Figura 2. Supervivencia a 5 años de los pacientes trasplantados de hígado mayores de 65 años de edad en el HPTU. Medellín, Colombia, 2004-2010.

DISCUSIÓN

El trasplante hepático en pacientes mayores de 65 años de edad sigue siendo punto de discusión en los diferentes centros de trasplante del mundo; por lo tanto, los resultados de esta serie aportan información valiosa al momento de tomar la decisión de trasplantar pacientes en este grupo etario, entendiendo que la selección adecuada de estos permite una buena supervivencia actuarial a mediano y largo plazo, comparable a la publicada por otros grupos.

En la actualidad, los pacientes mayores de 60 años de edad constituyen el 20% de los pacientes trasplantados en el registro europeo. Antes de someter a los pacientes de edad mayor a un trasplante hepático, se debe realizar un cuidadoso análisis que excluya enfermedad cardiopulmonar, malignidad y otras condiciones de los ancianos, para evaluar los riesgos y los beneficios de este.

La supervivencia descrita en el presente trabajo es similar a la reportada en otros estudios con pacientes de la misma edad. Cross y colaboradores, del Instituto de Estudios del Hígado del King's College Hospital, encontraron que la supervivencia en una muestra de 77 pacientes mayores de 65 años de edad trasplantados en el período comprendido entre 1988 y 2003 fue del 99%, 82% y 73% a los 30 días, al año y a los 5 años, respectivamente. En un estudio realizado en Baylor University en el 2001, se encontró una supervivencia a los 3 años y a los 5 años del 62% y 60% (10, 11).

Otros estudios han analizado la supervivencia de pacientes mayores de 60 años de edad. Filliponi, en su estudio publicado en el año 2001, con una muestra de 23 pacientes trasplantados entre 1996 y 2000, siendo el número de

participantes un poco menor a nuestro estudio, halló que al año el 87,5% de los trasplantados estaba vivos y a los 3 años esta cifra era del 83,3%. Si bien nuestro estudio no analizó la supervivencia a los 3 años, los resultados encontrados por este autor al primer año postrasplante son similares a los obtenidos en nuestro centro (12).

La diferencia previamente reportada con respecto a la supervivencia de los pacientes y del injerto se debe a que hubo dos casos de retrasplante. Aunque esta situación no es habitual en mayores de 65 años de edad, se presentó por complicaciones de origen vascular que no pudieron ser previstas ni en la evaluación pretrasplante ni en el período posoperatorio.

En cuanto a las complicaciones propias del trasplante, como son las infecciones, las complicaciones vasculares y de la vía biliar, a pesar del análisis a corto plazo, se presentaron en la misma proporción de lo reportado tradicionalmente.

A largo plazo, la supervivencia en este grupo de pacientes se puede ver afectada por un aumento en la incidencia de complicaciones como tumores y enfermedades cardíacas, siendo estas últimas la principal causa de muerte en nuestro estudio. También se ha planteado que debido a la senescencia del sistema inmune en las personas mayores, la necesidad de fármacos inmunosupresores y la tasa de rechazo al injerto son menores (9), lo cual vemos reflejado en nuestros resultados con una tasa de rechazo de solo el 11%, muy inferior a las reportadas en las series de la población general de trasplante hepático.

A pesar de que no fueron evaluados con instrumentos apropiados, los pacientes que sobrevivieron lograron incorporarse a las actividades familiares y sociales, con lo cual mejoró sustancialmente la calidad de vida personal y familiar.

Numerosos factores han sido asociados con desenlaces desfavorables. Al revisar los estudios de trasplante hepático en pacientes mayores de 60 años de edad, se encontró que las variables con mayor impacto negativo en la supervivencia son: bilirrubina sérica >10 mg/dL, albúmina <3 mg/dL, tiempo de protrombina >20 segundos, puntuación MELD mayor de 25, Child C, estado nutricional pretrasplante inadecuado, complicaciones de la enfermedad hepática crónica como encefalopatía, ascitis y estar hospitalizado antes del trasplante (5, 11).

El análisis multivariado realizado en este estudio no logró evidenciar una influencia clara de alguna de las variables mencionadas sobre el desenlace de supervivencia, tanto de los pacientes como de los injertos. Este resultado puede explicarse por el bajo número de pacientes analizados, lo que no permite encontrar algunas asociaciones estadísticas significativas.

La mayor limitación a la que se enfrentó el estudio fue el bajo número de pacientes analizados. A pesar de que esta

práctica va en aumento, el trasplante de hígado se realiza con menor frecuencia en nuestro país respecto a otros centros a nivel internacional. De igual manera debe anotarse que la proporción de pacientes mayores de 65 años de edad en relación con el total de trasplantados sigue siendo muy baja en nuestro medio.

Por último, teniendo en cuenta que nuestras cifras de supervivencia son similares a las publicadas internacionalmente, este estudio sirve de referencia para respaldar la realización de trasplante hepático en mayores de 65 años de edad en casos apropiadamente seleccionados y, a su vez, para la implementación de prácticas que permitan resultados superiores en nuestros pacientes que busquen incrementar la supervivencia y la calidad de la atención. Este reporte es el primero realizado en nuestro país, lo que abre la puerta a que otros centros donde se realiza trasplante hepático publiquen sus resultados para obtener información suficiente y generar estadísticas a nivel nacional.

Conflictos de interés

Los autores declaramos no poseer conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. European Liver Transplant Registry. Data analysis booklet. Paris 2007. Available at: <http://www.eltr.org>.
2. O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;134:6.
3. 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;84:11.
4. Arias E. United States life tables, 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2004;53:1-38.
5. Zetterman RK, Belle SH, Hoofnagle JH, et al. Age and liver transplantation: a report of the Liver Transplantation Database. *Transplantation* 1998;27:66(4).
6. Rudich S, Busuttill R. Similar outcomes, morbidity, and mortality for orthotopic liver transplantation between the very elderly and the young. *Transplant Proc* 1999;31(1-2).
7. Adam R, Hoti E. Liver transplantation: the current situation. *Semin Liver Dis* 2009;29:1.
8. Ahmed A, Keeffe EB. Current indications and contraindications for liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2007;11:2.
9. Keswani RN, Ahmed A, Keeffe EB. Older age and liver transplantation: a review. *Liver Transplantation* 2004;8:10.
10. Cross TJ, Antoniades CG, Muiesan P, et al. Liver transplantation in patients over 60 and 65 years: an evaluation of long-term outcomes and survival. *Liver Transpl* 2007;13:10.
11. Levy MF, Somasundar PS, Jennings LW, et al. The elderly liver transplant recipient: a call for caution. *Ann Surg* 2001;233:1.
12. Filipponi F, Roncella M, Boggi U, et al. Liver transplantation in recipients over 60. *Transplant Proc* 2001;33:1-2.