

Donantes añosos y trasplante hepático: resultados del Registro Español de Trasplante Hepático

Gloria de la Rosa Rodríguez^{a,*}, Rafael Matesanz Acedos^a, Fernando Pardo^b y Manuel de la Mata^c

^aOrganización Nacional de Trasplantes, Madrid, España

^bUnidad de Trasplante Hepático, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España

^cSección de Hepatología, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Desde que en 1984 se llevó a cabo el primer trasplante hepático (TH) en España, son más de 16.000 los realizados en nuestro país. Desde el año 2003, se realizan anualmente en España más de 1.000 TH¹. En consecuencia, la tasa de TH en 2007 alcanzó los 24,6 TH por millón de población (pmp), situándose entre las máximas registradas en el ámbito internacional, junto con Bélgica y Portugal (con 25,2 y 25,1 TH pmp, respectivamente)².

Según datos del Registro Mundial de Trasplante³ —desarrollado por la ONT en colaboración con la Organización Mundial de la Salud— cada año se realizan en el mundo en torno a 20.000 TH, lo que hace que la actividad de los equipos españoles de TH suponga el 5% de la actividad mundial, hecho de gran relevancia teniendo en cuenta que la población española representa apenas el 0,7% de la población mundial.

Alcanzar estos logros ha sido posible gracias a que desde el año 1998 España registra tasas de donación que superan los 30 donantes pmp y desde el año 2002 lidera en el ámbito mundial la donación de órganos tras alcanzar los 34 donantes pmp. En el año 2007 la tasa de donación fue de 34,3 donantes pmp, año en el que los países de la Unión Europea registraron una tasa global media de 16,8 donantes pmp, siendo de 26,6 donantes pmp la tasa publicada en Estados Unidos.

A pesar de los relevantes cambios en las características del donante, que comentaremos a continuación, la tasa de donación en España ha podido incrementarse año tras año fruto de los esfuerzos realizados, tanto en la detección como en el mantenimiento de potenciales donantes en los hospitales de todo el territorio nacional, lo que ha permitido conseguir la evolución ascendente que ha registrado la actividad de TH en España desde sus inicios.

En nuestro país, este constante incremento en la tasa de donación ha ido asociado a cambios significativos en el perfil del donante en 2 importantes aspectos epidemiológicos: edad y causa de muerte. Al analizar la evolución de la causa de muerte, podemos observar que, a principios de los noventa, el traumatismo craneoencefálico por accidente de tráfico constituía la principal causa de muerte de los donantes registrados en España, al estar presente en el 43% de los casos. En contraposición, sólo el 8,2% de los donantes registrados en 2008 ha fallecido por dicha causa (esta reducción ha sido más pronunciada

en los últimos 3 años —coincidiendo con la entrada en vigor del permiso de conducción por puntos—, ya que se ha pasado de los 249 donantes fallecidos por accidente de tráfico registrados en 2005 hasta los 129 donantes en 2008). De forma paralela, en 1992 los accidentes cerebrovasculares fueron la causa de muerte del 39% de los donantes, y durante los siguientes 15 años este porcentaje ha ido creciendo de forma regular hasta representar, en 2008, el 65,4% del total¹.

La evolución de la edad media de los donantes durante el mismo período se ha ido incrementando anualmente desde los 34,5 años registrados a principios de la década de los noventa hasta los 54,2 años, edad media de los donantes del año 2008. Se añade la circunstancia de que en España se registran diferencias geográficas que llevan a las regiones del norte del país a registrar edades medias que incluso superan los 60 años¹.

De forma paralela, la edad de los receptores se ha visto también incrementada en este período, dando lugar a que, en la última década, cerca del 30% de los pacientes —tanto en lista de espera para TH como de los finalmente trasplantados— superaran los 60 años de edad.

Como consecuencia de la evolución descrita, en España se han llevado a cabo trasplantes cuyos donantes se hallan entre los de mayor edad de los registrados en el ámbito internacional. La utilización de donantes añosos se centra principalmente en los trasplantes renal y hepático, dado que en los trasplantes de corazón, pulmón o páncreas la edad del donante sigue siendo un factor limitante para su utilización. Esta evolución se pone de manifiesto al constatar que en España se han realizado varios TH procedentes de donantes de 89 años y cerca de un centenar de TH con injertos procedentes de donantes que superaban los 80 años de edad⁴.

Según datos internacionales⁵, España e Italia son los países europeos con el mayor porcentaje de donantes mayores de 70 años, que suponen más del 20% del total de donantes registrados en ambos países y, específicamente en el caso del TH, ambos países tienen la mayor proporción de donantes mayores de 60 años, representando más del 40% del total.

El TH supone la única opción terapéutica válida y eficaz para un elevado y creciente número de pacientes, dado que la constante mejora en los resultados, tanto en años de vida ganados como en la calidad de vida de éstos, ha potenciado sus indicaciones. Lamentablemente, la escasez de órganos es el principal problema al que se enfrentan organizaciones y equipos de trasplante, ya que impide hacer frente a la diferencia que hay entre oferta y demanda de esta opción terapéutica.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: grosra@msc.es (G. de la Rosa Rodríguez).

Las circunstancias anteriormente descritas han originado la búsqueda de diversas alternativas, como el incremento de otras modalidades de TH y la aceptación de donantes con criterios progresivamente más amplios, entre ellos, donantes de mayor edad.

Esto conlleva no sólo el lógico deterioro orgánico del órgano por el envejecimiento sino una mayor patología concomitante, lo que aumenta la probabilidad de que descienda la viabilidad del injerto hepático para trasplante.

Numerosas publicaciones científicas avalan la utilización de órganos procedentes de donantes mayores como una fuente válida y segura de obtención de órganos, destacando los estudios de supervivencia de injertos procedentes de donantes mayores que refieren sus buenos resultados, si bien no tan excelentes como los procedentes de donantes más jóvenes, sí adecuados, sobre todo si se utilizan en tipos de receptores especialmente seleccionados⁶⁻⁹.

La evolución experimentada por el perfil del donante considerado de forma global es superponible a la experimentada específicamente por los donantes hepáticos, como puede constatarse a partir de los datos recogidos en el Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) que incluye información y seguimiento de todos los TH realizados en España desde 1984⁴. El RETH fue puesto en marcha en 1995 y es gestionado conjuntamente por la Sociedad Española de Trasplante Hepático y la Organización Nacional de Trasplantes, organizaciones ambas cuya misión es estimular tanto el análisis periódico de la información en él recogida como el desarrollo de estudios científicos específicos cuyos resultados supongan una herramienta de utilidad en la toma de decisiones clínicas.

De la memoria de resultados del RETH 2007 destaca, respecto a la edad del donante hepático, que la supervivencia global del injerto hepático es menor conforme vamos considerando grupos de mayor edad. Sin embargo, esta tendencia se rompe a partir de edades del donante hepático superiores a 55 años, donde no se detectan diferencias estadísticamente significativas con grupos de mayor edad. También destaca la cirrosis por el virus de la hepatitis C por ser la indicación del receptor en la que mayor influencia ejerce la edad del donante, ya que la supervivencia del injerto es menor conforme se consideran grupos de mayor edad del donante, siendo estadísticamente significativas todas las diferencias entre los grupos de edad establecidos⁴.

Con objeto de analizar los resultados de los TH realizados en nuestro país con injertos procedentes de donantes mayores, se llevó a cabo un estudio analítico retrospectivo a partir de la información contenida en el RETH que, en el momento de realización del estudio, incluía información de 13.790 TH, la práctica totalidad (99,1%) de los llevados a cabo en España hasta el 31 de diciembre de 2006.

Teniendo en cuenta que el primer TH con donante de 70 o más años se llevó a cabo en 1994, se ha considerado como período de es-

tudio el comprendido entre los años 1994 y 2006 (ambos inclusive). El análisis de la información publicada en las memorias de resultados del RETH ha permitido identificar diversos factores de mal pronóstico para la supervivencia de paciente e injerto que han sido tenidos en cuenta en el diseño del presente estudio a la hora de definir los criterios de inclusión, con objeto de obtener grupos de mayor homogeneidad cuyo factor diferencial principal fuera la edad del donante.

La población de estudio queda constituida por 9.433 casos, que son los TH realizados durante el período de estudio (1994-2006) que cumplen los siguientes criterios de selección: receptores adultos, primer trasplante, trasplante efectuado en código electivo y donante cadáver. De este grupo de estudio, 1.163 casos corresponden a TH procedentes de donantes con una edad mínima de 70 años.

Considerando globalmente el período de estudio, el 12,3% de los trasplantes se realizaron con injertos procedentes de donantes mayores, aunque destaca el aumento progresivo registrado desde mediados de la década de los noventa que ha evolucionado hasta alcanzar en los últimos años un valor estable en torno al 18% del total de TH registrados anualmente (fig. 1).

Sin embargo, este incremento progresivo de la utilización de injertos procedentes de donantes mayores no se ha desarrollado de forma homogénea en cada uno de los centros españoles de TH. En este sentido, la figura 2 permite constatar la variabilidad existente entre los distintos equipos de trasplante en lo que a la edad de sus donantes se refiere, cuya mediana oscila entre los 35 y los 56 años. Si realizamos este análisis comparativo centrándonos específicamente en el grupo de donantes con 70 o más años, se mantiene la variabilidad de la edad mediana entre centros de trasplante y, más llamativamente, las diferencias entre las máximas edades registradas entre los donantes asignados a cada unidad de TH.

En este sentido, la figura 3 muestra la variabilidad intercentro existente en la proporción de TH realizados a partir de donantes de 70 o más años respecto al total de trasplantes llevados a cabo, cuyo rango oscila entre el 3,6 y el 27,6%, siendo el 12,3% la proporción en el ámbito nacional.

Al analizar este hecho, deben tenerse en consideración diversos factores entre los que, al perfil de los donantes habitualmente ofrecidos en función de la zona geográfica correspondiente dado el perfil de su población, debemos añadir la consideración de otros factores influyentes, como la experiencia del equipo médico, los resultados previos con donantes de perfil similar y características de la lista de espera, como la magnitud de ésta y el perfil de los receptores incluidos en ella.

Teniendo en cuenta este aumento en la proporción de donantes hepáticos mayores, surge por parte de los profesionales implicados la necesidad de conocer los resultados del TH de donante mayores, tanto

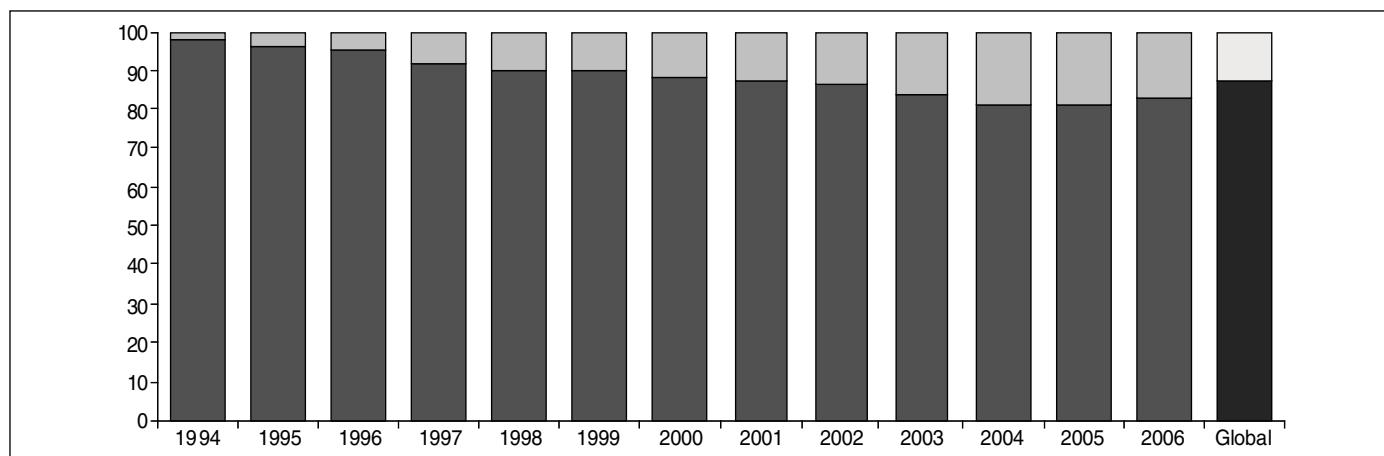


Figura 1. Evolución del porcentaje anual de trasplantes hepáticos de donantes con 70 o más años. RETH 2007.

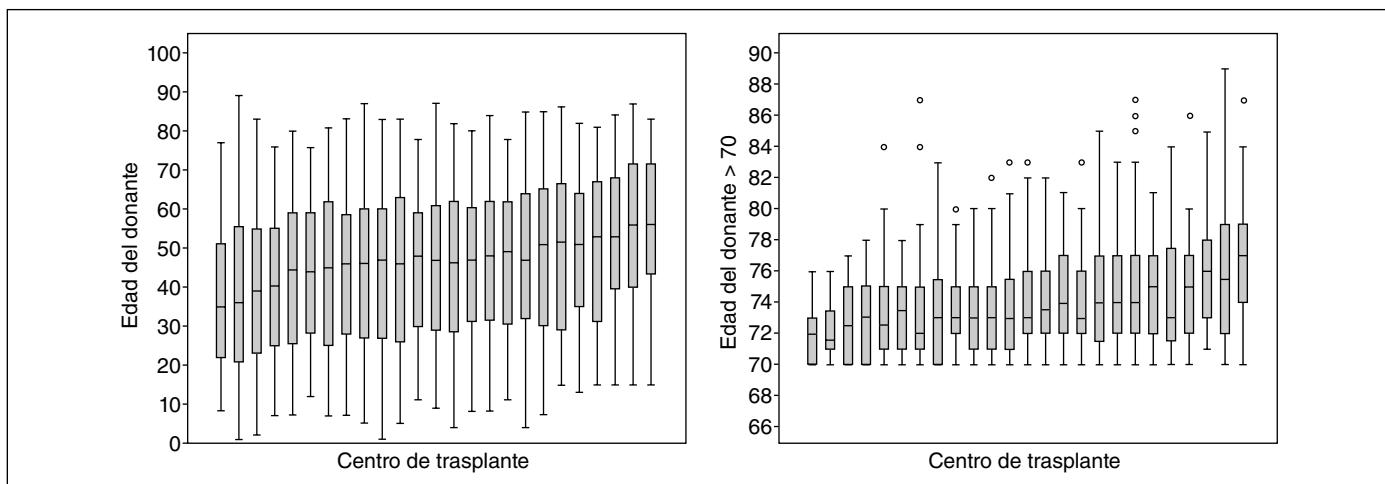


Figura 2. Distribución de la edad del donante general y del grupo con 70 o más años en función del centro de trasplante hepático. RETH 2007.

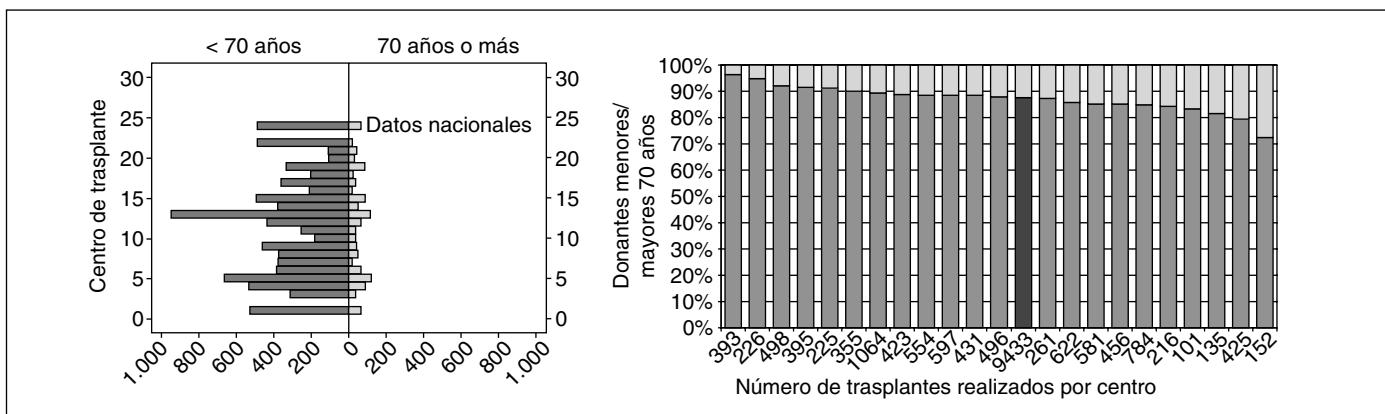


Figura 3. Distribución –en números absolutos– de la actividad de trasplante hepático en función del grupo de edad del donante y de la unidad de trasplante hepático. RETH 1994-2006.

para afianzar esta actitud clínica por parte de los equipos con mayor casuística como para fomentar la ampliación de criterios de aceptación por parte del resto de equipos de trasplante.

Análisis de supervivencia en donantes mayores de 70 años

Se analizó la supervivencia del injerto de los 1.163 TH incluidos en el RETH realizados con donantes de 70 o más años entre los años 1994 y 2006. Como muestra la figura 4, la supervivencia global del injerto a 1 año fue del 78%, a los 3 años del 64% y tras 5 y 10 años de seguimiento, del 57 y 45%, respectivamente. Los datos incluidos permiten su comparación con la supervivencia global del injerto incluida en la memoria RETH 2007, constatando la escasa magnitud de las diferencias registradas. La memoria de resultados del OPTN/SRTR Annual Report¹⁰ sitúa la supervivencia del injerto procedente

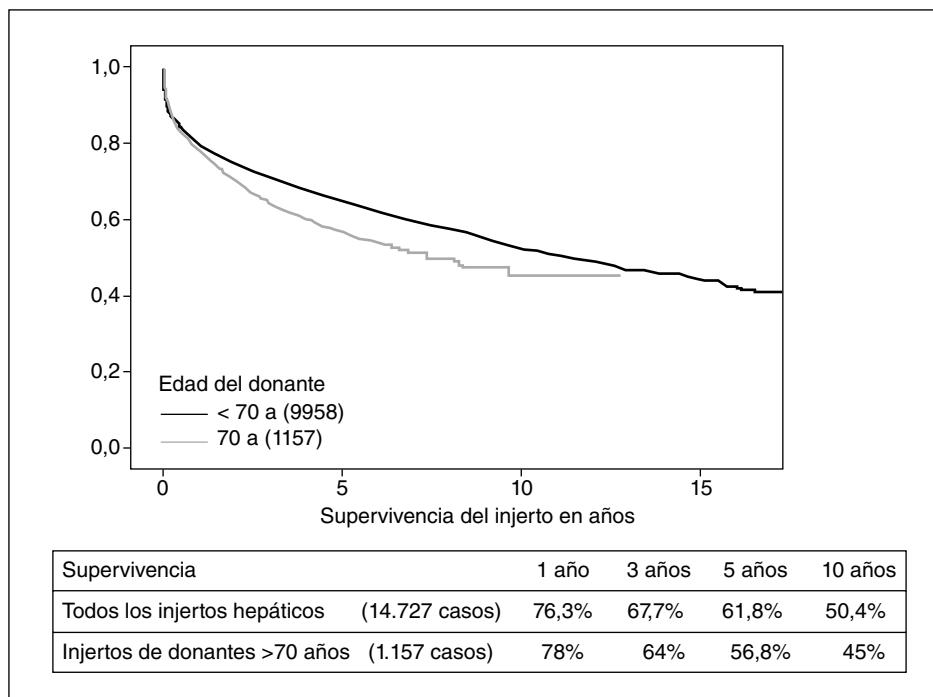


Figura 4. Supervivencia de injerto hepático en función de la edad del donante. RETH 2007.

de donantes de 65 o más años a 1, 3 y 5 años en 74,5, 61,7 y 53,9%, respectivamente.

Se llevó a cabo un análisis de supervivencia usando el método de Kaplan-Meyer y se utilizó el *log rank test* para la comparación de las curvas de supervivencia. Tras dicho análisis efectuado a partir de los 1.163 de injertos procedentes de donantes de 70 o más años de edad, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la duración del injerto en función de la compatibilidad ABO (la supervivencia del injerto tras la realización de un trasplante isogrupo resultó similar a la de los trasplantes realizados con grupo sanguíneo compatible; ningún TH se llevó a cabo con grupo sanguíneo incompatible al estar excluidos del estudio los trasplantes incluidos en prioridad nacional).

En cambio, los resultados muestran una supervivencia del injerto significativamente inferior asociada a diversos factores: presencia de virus C en el receptor, receptor mayor de 60 años, tiempo de isquemia prolongado, hepatocarcinoma (HCC), cirrosis alcohólica. Entre estos factores destaca como el de mayor impacto la serología positiva del receptor para virus C, dado que, tras 10 años de seguimiento, la supervivencia del injerto en estos pacientes es del 37 frente al 58,6% de los receptores virus C negativo que reciben un hígado de donante aoso.

Análisis descriptivo por grupos de edad

La actualización del RETH a diciembre de 2006 incluye información y seguimiento de 9.433 TH realizados desde que en 1994 se lleva a cabo el primer TH procedente de un donante mayor de 70 años. En cuanto a la edad del donante, se establecieron 3 grupos de edad y se llevó a cabo un análisis descriptivo comparativo de las características de estos trasplantes en función de éstos.

La tabla 1 muestra el análisis de las principales características asociadas al TH y los resultados del análisis comparativo por grupos de edad del donante. Se muestra media y desviación estándar en el caso de variables cuantitativas (para cuya comparación se usaron t-test y ANOVA), expresándose las variables categóricas en número absoluto y porcentaje (para la comparación de éstas se ha usado el test de la χ^2).

Se señalan en cuáles de estas características se hallan diferencias estadísticamente significativas, ya que los donantes aoso presentan una mayor proporción de mujeres, un menor tiempo de isque-

Tabla 1

Características de los trasplantes hepáticos realizados en España en función de la edad del donante

Edad del donante (años)	< 50 (n = 4.862)	50-69 (n = 3.385)	≥ 70 (n = 1.163)
Evolución (% reTx)	6,9	7,3	7,5
Sexo donante (% mujeres)*	32,9	39,6	48,9
Edad receptor, media (DE)*	51,8 (10,3)	54 (9,3)	55,5 (8,4)
Isquemia, media (DE)*	416 (167,4)	410 (155,3)	399 (140,5)
Gravedad (% en UCI)	8,2	7,9	9,6
Compatibilidad ABO (% isogrupo)*	97	97,8	98,3
Virus C+ (%)	42,6	42,9	42,2
Hepatocarcinoma (%)*	21,7	23,5	29
Cirrosis virus C	40,1	40,1	38,9
Cirrosis alcohólica (%)*	41,3	44,8	45,1
Fallo injerto función primera (%)	2,2	2,8	2,6
Recidiva enfermedad de base (%)*	7,3	10,7	11

DE: desviación estándar; UCI: unidad de cuidados intensivos.

*p < 0,05.

mia del injerto y una mayor compatibilidad ABO, lo que probablemente refleja un intento por parte de los equipos de reducir el impacto negativo de otros factores de riesgo. Estos injertos se implantan en receptores de edad media más avanzada, con mayor prevalencia de cirrosis alcohólica y de HCC y similar prevalencia de cirrosis virus C. Asimismo, en lo que a resultados y evolución del injerto se refiere, se ha detectado que se trata de injertos con una similar proporción de fallo de función primera del injerto, pero con una mayor recidiva de la enfermedad de base (tabla 1).

Asimismo, se llevó a cabo un análisis comparativo de la supervivencia en los 3 grupos de edad establecidos (se utilizó el método de Kaplan-Meyer y el *log rank test* para la comparación de las curvas de supervivencia). Una vez aplicados los criterios de inclusión anteriormente descritos, se establecieron 3 grupos de comparación en función de la edad del donante: menores de 50 años (4.862 casos), entre 50 y 69 años (3.385 casos) y 70 o más años (1.163 casos).

Considerados de forma global la duración de todos los injertos hepáticos incluidos en el estudio, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los procedentes de donantes menores de 50 años y los injertos de donantes por encima de dicha edad, y no se encontraron diferencias entre los otros 2 grupos de edad, esto es, la

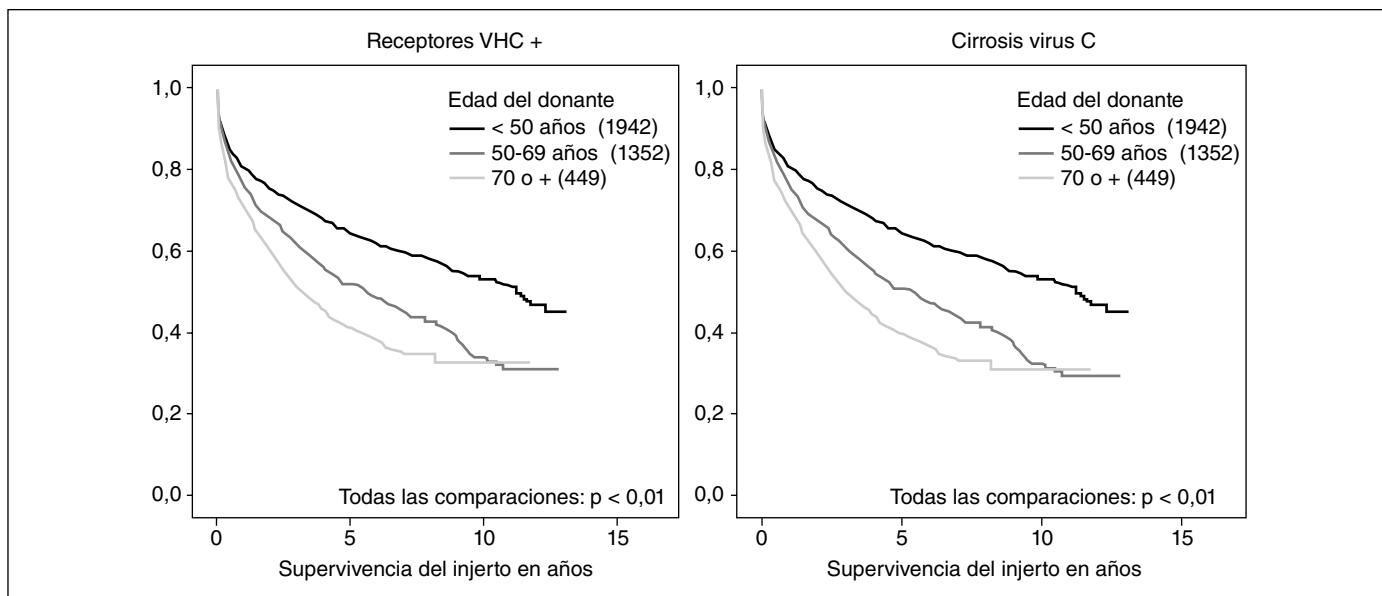


Figura 5. Duración del injerto en función de la edad del donante. RETH 2007. VHC: virus de la hepatitis C.

duración global del injerto de donantes entre 50 y 69 años es similar a la de los procedentes de donantes con 70 o más años de edad (fig. 5). Este patrón de supervivencia con diferencias estadísticamente significativas, si se establece un punto de corte en la edad del donante de 50 años, se repite en los análisis llevados a cabo estableciendo grupos de comparación en función de la gravedad del receptor y del tiempo de isquemia.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todas las comparaciones efectuadas entre los 3 grupos de edad del donante, siendo menor la duración del injerto en receptores virus C positivos conforme se considera un grupo de donantes de mayor edad. Esto es así en todos los receptores virus C positivos, hayan desarrollado o no cirrosis (fig. 5) y es coherente con diversos estudios publicados anteriormente¹¹⁻¹³.

En contraposición, no se hallaron diferencias significativas en función de la edad del donante en la duración del injerto al considerar los receptores con diagnóstico de HCC con serología negativa para virus C.

Conclusiones

Los injertos de donantes con 70 o más años presentan una mayor proporción de mujeres, menor tiempo de isquemia y mayor compatibilidad ABO; se implantan en receptores de mayor edad, con mayor prevalencia de cirrosis alcohólica y HCC y similar prevalencia de cirrosis virus C, y evolucionan con una similar proporción de fallo de función primera del injerto y mayor recidiva de la enfermedad de base.

El análisis comparativo por grupos de edad ha permitido identificar diferencias significativas en todas las comparaciones por edad en función de la presencia de virus C. Hay diferencias significativas en la duración del injerto (menor duración a mayor edad del donante) si se establecen los 50 años como punto de corte en la edad del donante, tanto al analizarlo en función del tiempo de isquemia como de

la situación basal del receptor. Sin embargo, estas diferencias no se muestran al comparar injertos de donantes entre 50 y 69 años con los procedentes de donantes de 70 o más años.

Salvo en el caso de receptores virus C positivos, la utilización de donantes de 70 o más años permite obtener buenos resultados en cuanto a la duración del injerto. Por tanto, estos resultados deberían servir para impulsar la utilización de injertos hepáticos procedentes de donantes añosos, sobre todo si la asignación de los receptores permite eludir o minimizar otros factores de riesgo.

Bibliografía

1. Memoria de Actividad de Trasplante Hepático. Disponible en: <http://www.ont.es>
2. Council of Europe International figures on organ donation and transplantation in 2007. Transplant Newsletter 2008. Disponible en: <http://www.ont.es>
3. Global Observatory on Donation and Transplantation. Disponible en: <http://www.transplant-observatory.org>
4. Memoria de Resultados del Registro Español de Trasplante Hepático. Disponible en: <http://www.sethepatico.org> y <http://www.ont.es>
5. DOPKI Project. Disponible en: <http://www.dopki.eu>
6. Borchert DH, Glaneman M, Mogl M, Langrehr J, Neuhaus P. Adult liver transplantation using liver grafts from donors over 70 years of age. *Transplant Proc*. 2005; 37:1186-7.
7. Cuende N, Grande L, Cuervas-Mons V. Liver transplant with organs from elderly donors: Spanish experience with more than 300 liver donors over 70 years of age. *Transplantation*. 2002;73:1360.
8. Cuende N, Miranda B, Cañón J, Garrido G, Matesanz R. Donor characteristics associated with liver graft survival. *Transplantation*. 2005;79:1445-52.
9. Busquets J, Xiol X, Figuera J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E, et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation*. 2001;71:1765-71.
10. OPTN/SRTR Annual Report. Data of May 2008. Disponible en: <http://www.optn.org>
11. Jain A, Orloff M, Abt P, Kashyap R, Mohanka R, Lansing K, et al. Transplantation of liver grafts from older donors: impact on recipients with hepatitis C virus infection. *Transplant Proc*. 2005;37:3162-4.
12. Baccarani U, Adani GL, Toniutto P, Sainz M, Lorenzin D, Viale P, et al. Liver transplantation from old donors into HCV and non-HCV recipients. *Transplant Proc*. 2004;36:527-8.
13. Charlton M. The impact of advancing donor age on histologic recurrence of hepatitis C infection. *Liver Transplantation*. 2003;9:535-7.