

# El trasplante cardíaco en pacientes añosos

Almenar Bonet, L.

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Subanálisis del Registro Español de Trasplante Cardíaco.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La edad avanzada ha sido considerada clásicamente como una contraindicación formal para el trasplante cardíaco (TC). Ello ha sido debido, por un lado, al presunto incremento de la morbilidad y mortalidad de esta técnica a mediada que aumenta la edad de los pacientes, y por otro, a disponer de un número de órganos limitado.

**OBJETIVO:** Analizar las características diferenciales de los pacientes trasplantados utilizando como punto de corte 65 años.

**Material y método:** En España existe un registro de todos los TC realizados que se actualiza periódicamente una vez al año. El presente análisis se ha realizado sobre los datos de los primeros 1.722 trasplantes recibidos para el registro de 1984-2000 (el total comprende 3.445 trasplantes). **Exclusión:** TC en menores de 18 años, retransplantes, TC combinados y heterotópicos. El análisis final fue sobre 1.538 TC (87  $\geq$  65 años). **Variables analizadas:** Situación previa al TC, Características de los donantes, número de rechazos e infecciones, desarrollo de factores de riesgo en el seguimiento, causas de mortalidad y análisis de la supervivencia. **Estadística:** Se consideró significativo una  $p < 0,05$ . Se han utilizado los tests T Student,  $\chi^2$ , Kaplan-Meier y Log rank.

**RESULTADOS:** Los pacientes mayores presentan de forma significativa: antecedentes cardiopatía isquémica, mejor situación clínica pretrasplante (menos disfunción hepática, necesidad de inotropos, ventilación mecánica y urgencias), fallo agudo del injerto, desarrollo de hipertensión arterial y complicaciones neurológicas, menos rechazos. La probabilidad de supervivencia también es distinta (supervivencia al 1<sup>er</sup>, 3.<sup>º</sup> y 7.<sup>º</sup> año:  $\geq$  65 años, 66, 60 y 11% vs  $<$  65 años, 76, 68 y 57%;  $p < 0,05$ ).

**CONCLUSIONES:** La importante limitación en el modo de incluir pacientes de este estudio, no permite hacer conclusiones categóricas. No obstante, y aunque no es deseable contraindicar un TC atendiendo exclusivamente a la edad real, parece bastante claro el hecho de que los pacientes  $\geq$  65 años poseen una mayor morbi-mortalidad.

## Palabras clave

Trasplante cardíaco. Edad avanzada. Morbilidad. Mortalidad.

*Correspondencia:* L. Almenar Bonet. Avd. Primado Reig 189-37. 46020 Valencia. E-mail: lu.almenarb5@comv.es.

Recibido el 18-7-01; aceptado el 5-10-01.

## Heart transplantation in patients elderly

### SUMMARY

**INTRODUCTION:** Advanced age has traditionally been considered to be a definite contraindication for heart transplantation (HT). On the one hand, this is due to the presumed increase in the morbidity and mortality of this technique as real age increases, and, on the other hand, to the limited number of organs available.

**OBJECTIVE:** To analyze the differential characteristics of transplant recipients using an age cutoff point of 65 years.

**MATERIAL AND METHOD:** In Spain there is a registry of all HT performed, which is updated once a year. The present analysis was performed on the data of the first 1,772 transplants received for the 1984-2000 registry (a total of 3,445 transplants).

**Exclusion:** HT in persons under 18 years, re-transplantations, combined and heterotopic HT. A total of 1,538 HT were included (87  $\geq$  65 years) in the final analysis. **Variables analyzed:** Situation before HT donor characteristics, number of rejections and infections, development of risk factors during follow-up, causes of death, and survival analysis. **Statistics:** A  $p < 0.05$  was considered significant. The Student's t, chi-square, Kaplan-Meier, and log-rank tests were used.

**RESULTS:** Older patients had a significantly greater frequency of: ischemic heart disease history, better pre-transplantation clinical situation (less liver dysfunction, need for inotropic agents, mechanical ventilation and emergencies), acute graft failure, development of high blood pressure and neurological complications fewer rejections. The probability of survival also differed (survival at 1, 3, and 7 years:  $\geq$  65 years, 66, 60, and 11% vs  $<$  65 years, 76, 68, and 57%;  $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** The significant limitation in the mode of including patients in this study does not allow categorical conclusions to be drawn. However, although it is undesirable to contraindicate HT based solely on age, it seems fairly clear that patients  $\geq$  65 years have more morbidity and mortality.

## Key words

Heart transplant. Elderly. Morbidity. Mortality.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante cardíaco (TC) se ha convertido, en los países desarrollados, en una técnica habitual para pacientes con insuficiencia cardíaca evolucionada, en situación fun-

cional avanzada, y sin otras alternativas médicas o quirúrgicas bien establecidas. Prueba de ello es el número creciente de procedimientos que se realizan anualmente en nuestro país (1).

Debido a que la «materia prima» básica para realizar un TC es el corazón donante, la tendencia lógica es ajustar el número de receptores al número de órganos disponibles. Es por ello, y por la aparente obviedad de que a mayor edad mayores problemas y menor supervivencia, por lo que se ha intentado definir un límite de edad superior a partir del cual no se deba ya realizar un TC (2-19).

En el presente trabajo, se ha realizado un estudio comparativo de los pacientes trasplantados en España, tomando como punto de corte 65 años.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Pacientes. Criterios de inclusión

En España existe un registro/base de datos de todos los pacientes trasplantados. Una vez al año, los centros actualizan sus datos y se analizan conjuntamente. Las ventajas de este registro son:

- Incluye todos los hospitales con actividad trasplantadora.
- Comprende absolutamente todos los trasplantes realizados desde que se realizó el primero (mayo-1984) hasta el 31 de diciembre del año anterior.
- Los datos analizados se vuelcan en una base de datos, previamente consensuada y bien elaborada, con un formato informático específico.

Por estas características, el Registro Español de Trasplante Cardíaco representa, de forma fidedigna, la realidad del TC en nuestro país.

Para este estudio se han analizado los primeros 1.722 trasplantes recibidos para el Registro Español de trasplante Cardíaco 1984-2000.

### Criterios de exclusión

Con idea de homogeneizar la muestra no se han analizado los trasplantes:

- En pacientes menores de 18 años.
- Retrasplantes.
- TC combinado con riñón, hígado o pulmón.
- TC heterotópicos.

### Parámetros analizados

– Antecedentes patológicos: Edad, sexo, cardiopatía de base, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia,

hiperuricemia, enfermedad vascular periférica sintomática, cirugía cardíaca previa, situación funcional IV (NYHA).

– Situación pretrasplante: Disfunción renal o hepática, necesidad de inotropos intravenosos, asistencia circulatoria, ventilación mecánica, trasplante realizado de forma urgente.

– Características del donante: Sexo, inotropos, disfunción cardíaca en la ecocardiografía, edad, días en cuidados críticos.

– Tiempos quirúrgicos y desarrollo de fallo agudo del injerto.

– Número de rechazos e infecciones.

– Complicaciones en el seguimiento: hipertensión arterial, diabetes mellitus, diálisis, marcapasos definitivo, hiperuricemia, dislipemia, complicaciones óseas, complicaciones neurológicas, complicaciones digestivas, desarrollo de tumores y enfermedad vascular del injerto.

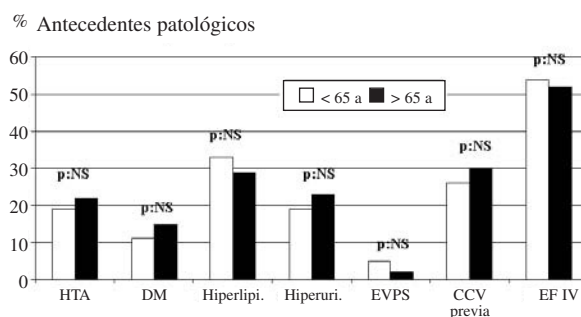
– Curvas de supervivencia por edad.

## Estadística

Los valores se expresan como media  $\pm$  DE y porcentajes. La comparación porcentual se ha realizado con el test  $\chi^2$  y la numérica con la T de Student para muestras independientes. Las curvas de supervivencia se han realizado con el método de Kaplan-Meier y la comparación entre las curvas con el test de Long Rank. Se ha considerado significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

En España el número de pacientes que se trasplantan  $\geq 65$  años no es elevado. De hecho, de 1.538 TC, tienen más de 64 años 87. De estos, la mayoría tienen 65 años y tan solo 41 tienen  $> 65$  años.



**Figura 1.** HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes Mellitus. EVPS: Enfermedad vascular periférica sintomática. CCV: Cirugía cardíaca previa. EFIV: Situación funcional IV (NYHA).

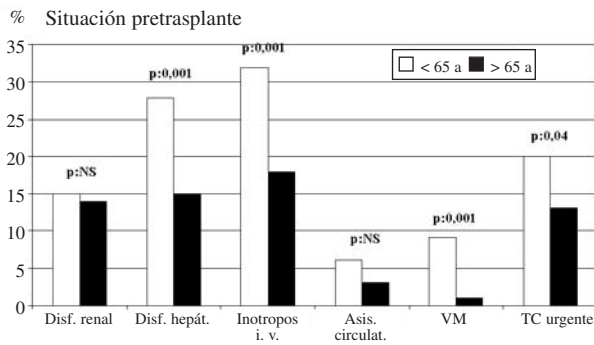


Figura 2. VM: Ventilación mecánica.

En los pacientes  $\geq 65$  años es más habitual la cardiopatía isquémica que en lo más jóvenes (54% vs 36%;  $p < 0,05$ ), mientras que en éstos son más frecuentes las valvulopatías como causa del TC (13% vs 5%;  $p < 0,05$ ).

### Antecedentes patológicos

No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados (fig. 1).

### Situación pretrasplante

Hubo diferencias significativas, en el sentido de una situación hemodinámica mejor en el momento del trasplante con un número menor de trasplantes urgentes en los pacientes de edad más avanzada (fig. 2).

### Donantes

En general, las características generales de los donantes fue similar en ambos grupos. No obstante, hubo una clara tendencia a implantar órganos de donantes de sexo femenino y con fármacos inotrópicos a los receptores  $\geq 65$  años (fig. 3).

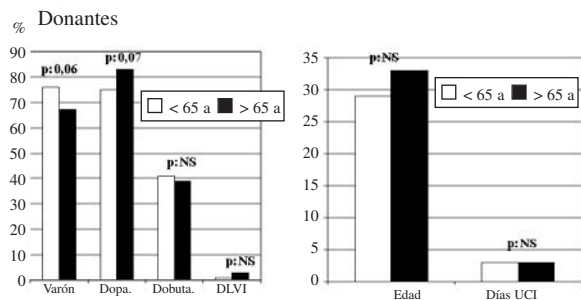


Figura 3. DLVI: Disfunción ligera del ventrículo izquierdo en la ecocardiografía.

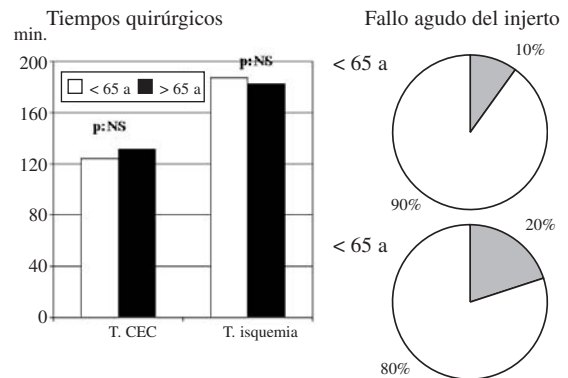


Figura 4. TCEC: Tiempo de circulación extracorpórea.

### Tiempos quirúrgicos y fallo agudo del injerto

El tiempo de circulación extracorpórea y de isquemia total del órgano fue similar en ambos grupos, aunque la presencia de fallo agudo del injerto fue superior en el grupo de mayor edad (fig. 4).

### Seguimiento

Las diferencias fundamentales estuvieron en una mayor incidencia de complicaciones neurológicas y desarrollo de hipertensión arterial en los pacientes mayores. Por

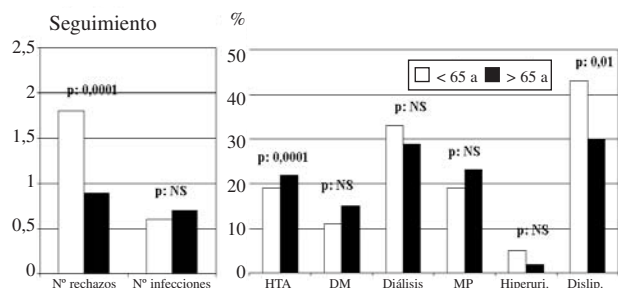


Figura 5. HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes Mellitus. MP: Marcapasos definitivo.

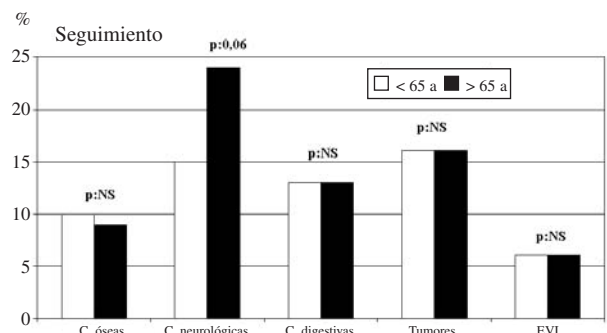


Figura 6. EVI: Enfermedad vascular del injerto.

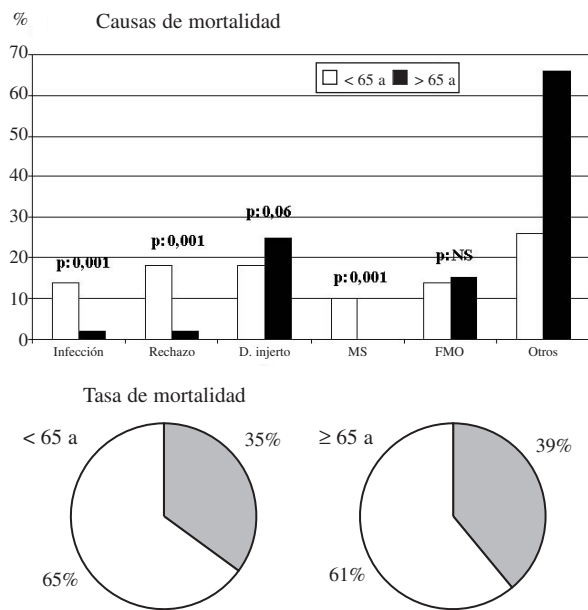


Figura 7. MS: Muerte súbita. FMO: Fracaso multiorgánico.

el contrario, hubo una incidencia de rechazos claramente menor (figs. 5 y 6).

## Causa de mortalidad

La tasa de mortalidad fue similar en ambos grupos. En los pacientes mayores hubo más fallecimientos por disfunción del injerto y muerte súbita y menos por rechazo e infecciones (fig. 7).

## Supervivencia

Hubo una diferencia clara en la probabilidad de supervivencia a largo plazo entre ambos grupos. Las curvas se dividen ya inicialmente aunque la separación se manifiesta de forma importante a partir del tercer año (fig. 8).

## DISCUSIÓN

En la actualidad, el TC es una técnica que prolonga la vida de forma significativa de pacientes que tendrían una altísima probabilidad de fallecer precozmente. Con el TC se consiguen supervivencias del 74, 62 y 47% al 1<sup>er</sup>, 5.<sup>º</sup> y 10.<sup>º</sup> año (1).

La gran limitación de esta técnica es la disponibilidad de órganos. De hecho, pese a que la edad de los donantes se incrementa anualmente para aumentar la oferta, al final del cada año siguen existiendo pacientes en las listas de la Organización Nacional de Trasplantes a quienes se indicó el TC pero no hubo posibilidad de practicárselo.

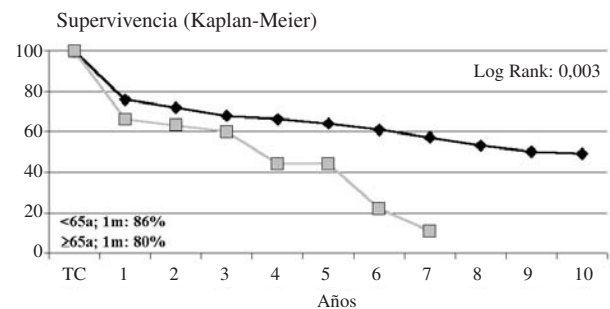


Figura 8. 1m: Supervivencia al mes del trasplante.

Es por ello por lo que el TC en personas mayores es controvertido (2-19). Si se aumentara la edad del receptor, sería mayor el tiempo medio de espera de los pacientes más «jóvenes». Este concepto va en contra de la idea original del TC, adoptada por los grupos de trasplante, que es la de ofrecer el órgano al receptor que, a priori, más beneficios le va a aportar en términos de mayor supervivencia con menor morbilidad.

La idea al realizar este estudio fue valorar la situación en España en un estudio, probablemente representativo, pero no bien diseñado.

Al analizar los primeros resultados llama la atención que este problema en España, hoy por hoy, no es muy alarmante. Así, el número de receptores ≥ 65 años es menor al 6%; es más, si contamos a los pacientes > 65 años, es menor al 3%.

Hemos encontrado diferencias en la cardiopatía de base en el sentido de un mayor porcentaje de pacientes con cardiopatía isquémica en el grupo de mayor edad. No es extraña esta diferencia puesto que está universalmente aceptado que la prevalencia de la cardiopatía isquémica se incrementa, de forma progresiva, con la edad.

Resulta interesante el hecho de observar que los pacientes más mayores están, en el momento del TC, hemodinámicamente más estables. Ello podría deberse a la intención de incluir fundamentalmente a pacientes mayores estables, al tener el riesgo añadido de la edad aumentada.

Los órganos implantados a pacientes mayores son menos óptimos que los de pacientes más jóvenes. Ello es debido a una mayor incidencia de órganos procedentes de donantes femeninos y a haber recibido fármacos inotropos, lo que conlleva un consumo de reservas de ATP de la célula cardíaca. Quizá por ello la presencia de fallo agudo del injerto es más alta en el grupo de mayor edad.

Encontramos claras diferencias en cuanto a una mayor frecuencia de aparición de complicaciones neurológicas y desarrollo de hipertensión arterial con una menor incidencia de rechazos. El desarrollo de hipertensión a lo largo del seguimiento resulta normal con el incremento de la edad y es un hecho conocido. Las alteraciones neurológicas son complicaciones no infrecuentes en estos pacientes que vienen descritas en algunos artículos (10, 11). Re-

sulta interesante, y muchos artículos al igual que el nuestro apuntan en esta dirección (5, 6, 8-12, 19), encontrar una disminución en la incidencia de rechazo en estos pacientes. Esta característica, atribuida a una disminución del estímulo inmunitario con la edad, resulta especialmente interesante al plantearse regímenes inmunosupresores más «suaves» en los pacientes trasplantados de mayor edad (8, 11, 12, 19).

Encontramos diferencias claras en la supervivencia. Así, la probabilidad de estar vivo al mes, 1, 3 y 7 años es del 80, 66, 60 y 11% frente a la curva en pacientes más jóvenes que es del 86, 76, 68 y 57%. Existen estudios dispares en este aspecto. Muchos trabajos no encuentran ninguna diferencia entre sus curvas de supervivencia y otros sí. Parece lógico que la supervivencia a largo plazo deba ser menor en los pacientes de mayor edad al margen de la técnica aplicada sobre ellos. No obstante, tenemos que ser conscientes del sesgo de selección de este análisis puesto que tal vez, si se hubieran incorporado al Registro de Trasplante los datos de otros equipos, en vez de estos, quizá el resultado no hubiera sido el mismo. Sin embargo, el número de pacientes incluidos (aproximadamente la mitad de todos los trasplantes realizados hasta la fecha) lo hace lo suficientemente fiable como para tenerlo en cuenta y extraer orientaciones muy aproximadas.

A modo de conclusión podemos decir que el TC en pacientes de 65 años o más no representa, hoy por hoy, un problema importante en nuestro país. No obstante, sí parece poseer una mayor morbi-mortalidad. La mayoría de grupos de trasplante pensamos que a estos pacientes no se les debe negar rotundamente la posibilidad de beneficiarse de un TC, debiendo prestar una mayor atención a la situación clínica y la edad biológica que a la real.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo, subanálisis del Registro Español de Trasplante Cardíaco, hubiera sido imposible sin la aportación de datos que realizan los Equipos Españoles de Trasplante. Es de ley agradecerles el empeño que ponen todos ellos para que podamos tener un Registro permanentemente actualizado.

## BIBLIOGRAFÍA

- Almenar Bonet L. The Registry of Spanish Heart Transplantation. Eleventh official report. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1639-45.
- Blanche C, Blanche DA, Kearney B, Sandhu M, Czer LS, Kamlot A, et al. Heart transplantation in patients seventy years of age and older: A comparative analysis of outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:532-41.
- Blanche C, Takkenberg JJ, Nessim S, Cohen M, Czer LS, Matloff JM, et al. Heart transplantation in patients 65 years of age and older: a comparative analysis of 40 patients. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1442-6.
- Miller LW, Vitale-Noedel N, Pennington G, McBride L, Kanter KR. Heart transplantation in patients over age fifty-five years. *Heart Transplant* 1988;7:254-7.
- Defraigne JO, Demoulin JC, Beaujean MA, Delbouille MH, Meurisse M, Limet R. Cardiac transplantation beyond 55 years of age. *Transpl Int* 1990;3:59-61.
- Blanche C, Matloff JM, Denton TA, Czer LS, Fishbein MC, Takkenberg JJ, et al. Heart transplantation in patients 70 years of age and older: initial experience. *Thorac Surg* 1996;62:1731-6.
- Pederzoli C, Martinelli L, Grande AM, Goggi C, Minzioni G, Castiglione N, et al. Heart transplant over 55 years. *G Ital Cardiol* 1997;27:263-9.
- Everett JE, Djililian AR, Kubo SH, Kroshus TJ, Shumway SJ. Heart transplantation for patients over age 60. *Clin Transplant* 1996;10(6 Pt1):478-81.
- Bull DA, Karwande SV, Hawkins JA, Neumayer LA, Taylor DO, Jones KW, et al. Long-term results of cardiac transplantation in patients older than sixty years. UTAH Cardiac Transplant Program. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:423-7.
- Hosenpud JD, Pantely GA, Norman DJ, Cobanoglu AM, Hovaguimian H, Starr A. A critical analysis of morbidity and mortality as it relates to recipient age following cardiac transplantation. *Clin Transplant* 1990;4:51-4.
- Fonarow GC. How old is too old for heart transplantation? *Curr Opin Cardiol* 2000;15:97-103.
- Defraigne JO, Demoulin JC, Van Damme H, Delbouille MH, Meurisse M, Limet R. Cardiac transplantation in patients older than 55 years. *Acta Chir Belg* 1991;91:38-42.
- Luciani GB, Livi U, Faggian G, Mazzucco A. Clinical results of heart transplantation in recipients over 55 years of age with donors over 40 years of age. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:1177-83.
- Olivari MT, Antolick A, Kaye MP, Jamieson SW, Ring WS. Heart transplantation in elderly patients. *J Heart Transplant* 1988;7:258-64.
- Robin J, Ninet J, Tronc F, Bonnefoy E, Neidecker J, Boissonat P, et al. Long-term results of heart transplantation deteriorate more rapidly in patients over 60 years of age. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:259-63.
- Fabbri A, Sharples LD, Mullins P, Caine N, Large S, Wallwork J. Heart transplantation in patients over 54 years of age with triple-drug therapy immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:929-32.
- Frazier OH, Macris MP, Duncan JM, Van Buren CT, Cooley DA. Cardiac transplantation in patients over 60 years of age. *Ann Thorac Surg* 1988;45:129-32.
- Mischke L, Sisson S, Cooper DK, Zuhdi N. Cardiac transplantation in patients aged 60 years or older. *J Okla State Med Assoc* 1996;89:22-5.
- Heroux AL, Costanzo-Nordin MR, O'Sullivan JE, Kao WG, Liao Y, Mullen GM, et al. Heart transplantation as a treatment option for end-stage heart disease in patients older than 65 years of age. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:573-8.