

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
División de Estudios de Posgrado  
Subdivisión de Especializaciones Médicas

**SECRETARÍA DE SALUD**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN**  
**SALVADOR ZUBIRÁN**

**TESIS:**

**“Estudio comparativo de sobrevida, entre adultos mayores  
y adultos jóvenes post-trasplantados de hígado en México”**

**PARA OBTENER EL GRADO DE**  
**ESPECIALIZACIÓN EN GERIATRÍA**

**QUE PRESENTA:**

**VIRGILIO ALEJANDRO HERNANDEZ RUIZ**

**ASESOR DE TESIS:**

**Dr. Juan Miguel Antonio García Lara**

**CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO**

**julio 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

**DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**INCMNSZ**

*\*Tesis VA Adez Ruiz*

**DR. JUAN MIGUEL ANTONIO GARCÍA LARA**

**MÉDICO ADSCRITO DE LA CLÍNICA DE GERIATRÍA**

**ASESOR DE TESIS**

**INCMNSZ**

**DR. JOSÉ ALBERTO ÁVILA PINES**

**JEFE DE GERIATRÍA**

**INCMNSZ**

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es dedicado al apoyo incondicional que me ha brindado toda mi familia (padres, hermana, novia, padrinos)

A mi Institución por impulsar el desarrollo profesional y personal de todos sus residentes

Al Dr. Juan García Lara y al Dr. Alberto Ávila Funes por el voto de confianza que depositaron en mí, siempre estaré agradecido

<b>ÍNDICE</b>	<b>PÁGINA</b>
I. RESUMEN.....	5
II. MARCO TEÓRICO.....	6
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
IV. JUSTIFICACIÓN.....	15
V. OBJETIVOS.....	16
VI. HIPÓTESIS.....	17
VII. METODOLOGÍA.....	18
VIII. RESULTADOS.....	21
IX. DISCUSIÓN.....	23
X. CONCLUSIONES.....	27
XI. BIBLIOGRAFÍA.....	28

## I. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** México cursa un fenómeno de transición demográfica. Dentro de las principales causas de morbi-mortalidad en adultos mayores, se encuentra la hepatopatía crónica terminal. Para esta condición el único tratamiento curativo hasta el momento es el trasplante hepático. A pesar de los beneficios de esta modalidad terapéutica, en América Latina no existen estudios para evaluar sus resultados en adultos mayores (>60 años). Potencialmente un grupo poblacional que se beneficia de esta modalidad terapéutica no se encuentra recibéndola.

**OBJETIVO:** Comparar sobrevida de adultos mayores post-trasplantados de hígado respecto a adultos jóvenes. El objetivo secundario es describir las características demográficas y de salud entre adultos mayores y jóvenes post-trasplantados.

**MÉTODOS:** Estudio retrospectivo observacional. Para el objetivo primario se realizaron dos grupos; adultos mayores post-trasplantados ( $\geq 60$  años) y adultos jóvenes post-trasplantados (<60 años). Se realizó un análisis comparativo de sobrevida post-trasplante. Para el objetivo secundario se realizó una caracterización del grupo de ancianos post-trasplantados y jóvenes, en base a antecedentes relevantes previos al trasplante.

**RESULTADOS:** La media de días de sobrevida post-trasplante para el grupo de “adultos mayores” fue de 702 (DS $\pm$  138.39), y para el grupo de “jóvenes” fue de 688.66 días (DS $\pm$ 165.28). No se encontró diferencia estadísticamente significativa para esta comparación ( $p= 0.513$ ). Para las diversas co-variables estudiadas como “MELD” pre-trasplante, tiempo quirúrgico, edad del donador, complicaciones post-trasplante, reingresos y causas de reingreso, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

**CONCLUSIONES:** No se encontró una diferencia significativa entre la sobrevida entre adultos mayores y jóvenes post-trasplantados de hígado en el periodo estudiado. Los adultos mayores no deberían de ser excluidos de protocolo de trasplante tomando en cuenta únicamente el criterio de edad.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 ANTECEDENTES**

#### **Situación de los adultos mayores en México**

Nuestro país se encuentra cursando una transición demográfica y epidemiológica. Éste fenómeno se caracteriza por un descenso en la mortalidad y en la tasa de natalidad.<sup>1,2</sup> Como referencia histórica, el inicio de este cambio poblacional se puede rastrear a la tercera década del siglo pasado, en este periodo la tasa de mortalidad disminuyó a la par que la tasa de natalidad presentaba un gran incremento (provocando esto un crecimiento demográfico). Subsecuentemente, en la década de los setenta, ocurrió un descenso de la fecundidad (derivado de políticas poblacionales de la época), dicho descenso asociado al envejecimiento natural de la población, derivó en un incremento y progresivo predominio de la población adulta.<sup>3</sup>

Situándonos en el presente y en el futuro mediano, para las siguientes cuatro décadas se espera que la natalidad continúe en descenso junto con la mortalidad.<sup>4</sup> Este envejecimiento de la población o transición epidemiológica queda muy bien ejemplificado en la pirámide poblacional.

En los años setenta del siglo pasado la pirámide poblacional mostraba una base ancha y una parte superior muy estrecha (población predominantemente joven), en cambio en los últimos estudios epidemiológicos se presenta una pirámide con ensanchamiento en el centro; esto refleja un incremento en la población de mediana edad. Como dato importante esto también se puede traducir a que en la actualidad existen más personas catalogadas como adultos mayores que personas de edad pre-escolar.

De acuerdo a las proyecciones de las distintas instituciones que documentan las características de nuestra población, el envejecimiento demográfico es irreversible. Es decir; para el 2050, se prevé que del total de la población femenina, el 23% tendrá 60 años o más y para los hombres este porcentaje será

del 19.5%.<sup>5</sup> En el caso particular de las áreas de servicios de salud este cambio poblacional generará un impacto importante en distintos ámbitos. Por ejemplo, habrá un incremento considerable de la carga asistencial para el cuidado de los ancianos; eso debe de ser considerado como prioridad nacional.

Hasta el momento se ha encontrado que la esperanza de vida saludable para la población es de 65.8 años de manera aproximada, esto significando que si la esperanza de vida de la población general es de 74 años; la población tendrá altas probabilidades de desarrollar una enfermedad durante casi una década de su vida.<sup>6,7</sup> Por lo tanto, quienes desarrollen alguna enfermedad crónica degenerativa tendrán mayor probabilidad de tener alguna complicación derivada de la misma.

### **Principales causas de mortalidad en adultos mayores en México**

Si se consultan los últimos datos disponibles (2014), del Instituto Nacional de Estadística y Geografía sobre mortalidad por grupos de edad en México, observamos que en el grupo designado “de 65 y más años” se encuentran enlistadas, de manera descendente, como las primeras diez causas de mortalidad, las siguientes condiciones:<sup>8,9</sup>

1. Enfermedades del corazón (92,175 defunciones).
2. Diabetes Mellitus (57, 877 defunciones)
3. Tumores malignos (41, 908 defunciones)
4. Enfermedades cerebrovasculares (25, 268 defunciones)
5. Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (17, 807 defunciones)
- 6. Enfermedades del hígado (13, 625 defunciones)**
7. Influenza y neumonía (12, 390 defunciones)
8. Accidentes (8, 200 defunciones)
9. Insuficiencia renal (7, 675 defunciones)
10. Desnutrición y otras deficiencias nutricionales (5, 686 defunciones)

Tomando en cuenta que estos padecimientos son las principales causas de mortalidad, también se puede asumir que representan las principales causas de inversión y gastos por parte de los servicios sanitarios.



## **Cirrosis en el adulto mayor.**

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, la hepatopatía crónica (insuficiencia hepática crónica) o cirrosis se define como un proceso difuso, caracterizado por fibrosis y conversión de la arquitectura normal del hígado en una estructura nodular; esto pudiendo ser resultado de una gran cantidad de padecimientos inflamatorios que pueden afectar al mismo.<sup>10</sup>

La cirrosis hepática representa una importante causa de morbi-mortalidad en todo el mundo, asociada aproximadamente a 2% de la mortalidad a nivel mundial. En regiones occidentales del planeta, la ingesta crónica de alcohol y la infección por virus de hepatitis B y C, representan los principales agentes etiológicos de la cirrosis. Un problema en crecimiento es la esteatohepatitis no alcohólica, cuya prevalencia se encuentra en incremento y se estima en un futuro sea de las principales causas de hepatopatía crónica, afectando predominantemente al grupo poblacional de >60 años.<sup>11</sup>

La edad habitual de presentación de la cirrosis (o las manifestaciones de su descompensación), suele ser a durante la cuarta y quinta década de la vida, sin embargo, en algunos estudios epidemiológicos se ha observado que la prevalencia de la enfermedad tiene una distribución con pico bimodal, siendo el primer pico en las décadas de la vida mencionadas previamente mencionadas y el segundo pico después de los 75 años; por lo que no es infrecuente el debut de la enfermedad en adultos mayores.<sup>12</sup>

Este fenómeno puede estar asociado en parte a que la edad se ha encontrado como un factor de riesgo independiente para la velocidad e intensidad de progresión de la fibrosis hepática en algunas enfermedades como infección por VHC; recordando que en algunos lugares del mundo, como en los EUA el principal grupo con esta infección es el de los adultos mayores. De igual manera la edad se ha encontrado como factor de riesgo independiente para peores desenlaces cuando la etiología de la hepatopatía crónica es el consumo de alcohol.<sup>13</sup>

## **Cirrosis en México**

En México, para el 2009 se estimaba una existencia de alrededor de 200, 000 pacientes con cirrosis. Regresando a las estadísticas publicadas por el INEGI (mencionadas en el apartado previo), se observa como sexta causa de muerte en las personas de 65 años o más a las “enfermedades del hígado”. Dentro de las categorías en las que se sub-divide dicho rubro; la hepatopatía crónica por alcohol se encuentra como primer agente causal. Este grupo de padecimientos generó 13, 625 muertes (de un total de 357, 379 registradas en ese año).<sup>8,9</sup>

En la misma lista, como tercera causa de mortalidad general encontramos la categoría de “tumores malignos” y dentro de esa categoría se observan los “tumores malignos del hígado y las vías biliares intra-hepáticas” como responsable de otras 4, 032 muertes.

Tan importante mortalidad se encuentra asociada a las principales complicaciones de la cirrosis, que son; desarrollo de hipertensión portal hemorrágica, encefalopatía, ascitis / peritonitis bacteriana espontánea, infecciones que fácilmente evolucionan a estados de sepsis o falla orgánica y estados de desnutrición.<sup>14</sup>

En estos casos el único tratamiento que se considera como curativo es el trasplante de hígado.

## **Trasplante hepático.**

El trasplante de hígado se considera el tratamiento de elección para pacientes con cirrosis descompensada, falla hepática aguda y carcinoma hepatocelular (cumpliendo ciertos criterios bien establecidos).<sup>15</sup>

Los trabajos sobre este tema comenzaron relativamente hace poco tiempo, en la década de los cincuentas; con los respectivos estudios de los Dres. Welch y Moore. En estos artículos se propuso al trasplante como potencial tratamiento curativo para la hepatopatía crónica y además se caracterizó la realización de un

trasplante ortotópico en perros.<sup>16,17</sup> Fue en 1963 cuando el equipo del Dr. Starzl realizó el primer trasplante de hígado en un humano (el paciente era un niño de 3 años con atresia biliar, que falleció por coagulopatía durante el tiempo quirúrgico).<sup>18</sup> De manera generalizada, los primeros trasplantes realizados tuvieron poco éxito de acuerdo que los esquemas de inmunosupresión utilizados eran prácticamente los mismos que en trasplante renal y esto generaba casi invariablemente presencia de rechazo o lesión asociada a isquemia/reperfusión. Sin embargo, el mismo grupo del Dr. Starzl y posteriormente sus alumnos, continuaron trabajando en diversos centros de los Estados Unidos hasta lograr mejores resultados (avances en técnica quirúrgica, uso de ciclosporina como inmunosupresión) y para 1989 ya tenían una cohorte de 1,179 pacientes post-trasplantados con sobrevida de 1-5 años reportada de 73% y 64% respectivamente.<sup>19-20</sup> De manera subsecuente diversos grupos incrementaron su trabajo en este campo, pero no fue hasta cuando se introdujo el tacrolimus como inmunosupresor de elección cuando el trasplante de hígado presentó su mayor crecimiento en cuanto a cifras de sobre-vida y calidad de vida. 19-20. Dependiendo de la sería consultada la supervivencia a 1 año reportada en adultos mayores es mayor al 80% y la sobrevida a 5 años llega a ser del 73-80%.<sup>21</sup>

### **Trasplante hepático en México**

En el caso de particular de México, en la década de los setentas los doctores Federico Chávez-Peón y Héctor Orozco Zepeda (del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” - INCMNSZ), llevaron a cabo el primer trasplante hepático en América-Latina. Esto fue en 1976, desafortunadamente, la paciente falleció de acuerdo a que fue un trasplante “de salvamiento”. De manera posterior se llevó a cabo un intenso programa de cirugía experimental en trasplante de hígado (modelos animales) y de igual manera, los doctores realizaron una estancia en el *Colorado General Hospital* con el Dr. Starzl. Con esto, se dieron los primeros pasos para lograr implementar un programa de trasplante en México. De igual manera se logró consolidar un entrenamiento en Pittsburgh (también con el Dr. Starzl) para el Dr. Héctor Diliz. Al regreso del Dr. Diliz a México, el 26 de marzo de 1985 se logró realizar el

primer trasplante hepático ortotópico exitoso en México (y el segundo de ese tipo en América Latina; con un caso previo reportado en Sao Paulo).<sup>22-23</sup>

Desde entonces el programa de trasplante de hígado ha crecido a nivel nacional y en múltiples centros; en últimas estadísticas del Centro Nacional de Trasplante se ha documentado que se han realizado en el tiempo comprendido entre 1991 – 2015, un total de 1,662 trasplantes de hígado. De estos, 1,534 han sido de donante fallecido, el 50% se ha realizado en hospitales públicos y en el último año (2015) el centro que realizó la mayor cantidad de trasplantes (49 en total) fue el INCMNSZ.<sup>24-25</sup>

### **Trasplante hepático en adultos mayores.**

Actualmente, a más de 40 años del primer trasplante de hígado se han realizado alrededor de diez mil trasplantes a nivel mundial, sin embargo, cada vez existe una mayor cantidad de pacientes con hepatopatía terminal y la población continúa envejeciendo de manera homogénea.

Como resultado de este fenómeno, cada vez hay más pacientes  $\geq 60$  años que presentan hepatopatía terminal y por lo tanto pueden llegar a ser evaluados como potenciales candidatos a trasplante hepático.<sup>26</sup>

Debido a esta situación y a que en nuestro país, al igual de que en el resto del mundo la demanda de órganos para trasplante excede por mucho a la disponibilidad de los mismos, se ha generado que se estén estudiando criterios extendidos para donación de órganos, entre ellos la donación por parte de adultos mayores y de igual manera tenerlos en consideración como receptores de órganos.<sup>27</sup>

Considerar a un adulto mayor como candidato a ser receptor o donador de un órgano puede representar un problema clínico si se toman en cuenta diversos factores como: sobrevida potencial del paciente, sobrevida potencial del injerto, complicaciones asociadas directamente al procedimiento quirúrgico, prevalencia de neoplasias en el adulto mayor, riesgo infeccioso asociado a la inmunosupresión o que inclusive esta misma terapia puede llegar a asociarse con alteraciones neurológicas en este grupo poblacional.<sup>28</sup>

Lo ideal sería que la edad únicamente representara una contraindicación relativa para el trasplante hepático (y esto varía mucho de un centro de trasplantes a otro) y durante la valoración pre-trasplante, se ponga mucho mayor importancia al concepto de “*edad fisiológica*”, que de “*edad cronológica*”.<sup>29</sup>

De acuerdo a este escenario que podría considerarse como *nuevo* dentro de la medicina de trasplantes, se han realizado algunos análisis de grandes bases de datos para documentar cuales han sido los desenlaces de adultos mayores trasplantados (de hígado) en centros de alto volumen de trasplantes en Estados Unidos y Europa.<sup>30-31</sup>

Dentro de los resultados más interesantes se han observado en estas distintas series de casos que las complicaciones peri-operatorias, sobrevida a 1 año del injerto, sobrevida a 1 año del paciente y sobrevida a largo plazo del injerto no presentan diferencias estadísticamente significativas entre adultos mayores y pacientes más jóvenes (sin embargo, se ha observado menor sobrevida a largo plazo en adultos, derivado de su menor esperanza de vida como grupo en general)<sup>30</sup>. Inclusive existen centros donde la sobrevida 5 años posterior al trasplante en ancianos llega a ser hasta de 70%.<sup>32</sup> Como otros puntos destacables encontramos que los adultos mayores en algunos centros representan <3% de pacientes trasplantados y que los órganos que reciben son de donadores relativamente de las mismas características.<sup>33</sup>

A pesar de que todos estos datos parecen muy prometedores, en nuestro país la experiencia (en tiempo y volumen) con trasplante hepático es menor a la de los otros centros que se mencionaron, además de que las características de nuestro sistema socio-sanitario es distinto. Por estos factores, consideramos necesario y de gran valor científico (al no existir ningún estudio de estas características en México o América Latina) el realizar un análisis de adultos mayores post-trasplantados en nuestro país y determinar si esta modalidad terapéutica ya ofrece los beneficios reportados en otros lugares del mundo, de igual manera observaríamos áreas de potencial crecimiento en este campo.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo al fenómeno de transición epidemiológica, la población de ancianos en nuestro país será cada vez mayor. Eso también representará un incremento en la demanda económica y en recursos humanos para la atención de las enfermedades más prevalentes en este grupo poblacional. Dentro de las principales causas de mortalidad en adultos mayores en México, se encuentran las enfermedades del hígado como sexta causa de mortalidad (2014). En este grupo de enfermedades se encuentra la cirrosis hepática (insuficiencia hepática crónica) cuyas principales causas son la ingesta crónica de alcohol y la infección por virus de hepatitis B y C. Para los pacientes con cirrosis, falla hepática aguda o con carcinoma hepatocelular (que reúnan ciertos criterios bien establecidos) la única modalidad de tratamiento curativo es el trasplante hepático. Los primeros trabajos publicados en este campo datan de la década de los cincuenta del siglo pasado; desde esos años y gracias a diversos avances, como técnicas quirúrgicas novedosas, tratamiento inmunosupresor adecuado y selección correcta de donadores / receptores se ha logrado que el trasplante hepático sea una modalidad de tratamiento considerada como de elección y con sobrevida excelente. La historia del trasplante hepático en México comenzó en la década de los setenta; desde el inicio del programa de trasplantes en nuestro país y hasta las últimas cifras publicadas por el Centro Nacional de Trasplantes (2015), se han realizado 1, 662 trasplantes de hígado; la mayoría de estos, se realizan en instituciones públicas y son de donante cadavérico.

A pesar de que la experiencia en trasplante hepático a nivel mundial ya rebase los 40 años, se dispone de muy poca información sobre esta modalidad terapéutica en ciertos grupos poblacionales, como los ancianos. Sin embargo el envejecimiento poblacional a nivel mundial condiciona que cada vez exista un mayor número de personas en este grupo de edad y por lo tanto condiciones altamente prevalentes ellos (cirrosis hepática); que se pueden beneficiar de ese tratamiento.

Dentro de los pocos estudios que existen sobre ancianos como receptores y potenciales donadores de órganos, en algunos lugares de EUA y Europa, ya se considera a esta modalidad terapéutica como una opción que ofrece misma sobrevida y desenlaces en adultos mayores y adultos jóvenes.

En nuestro país la bibliografía sobre trasplante en ancianos es inexistente, por lo que proponemos un estudio con la siguiente pregunta de investigación ¿Es distinta la sobrevida de los ancianos y jóvenes post-transplantados de hígado?

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

En México o en América Latina no se cuenta con ninguna bibliografía sobre el trasplante hepático en adulto mayor (en cuanto a la experiencia en el tema o en desenlaces post-trasplantes). Derivado de esta falta de estudios, hasta este momento, no sabemos si los cambios o áreas de potencial crecimiento en políticas de trasplante podrían incluir a los adultos mayores (ya sea como potenciales donadores o receptores) y de igual manera no conocemos los desenlaces post-trasplante que están presentando estos pacientes en nuestro país. Esta publicación potencialmente podría representar un gran aporte bibliográfico y científico para ayudar con la toma de decisiones individualizadas que representa el trasplante de hígado en poblaciones especiales y representaría el primer estudio de su tipo realizado en nuestro país.

El resultado esperado sería que los ancianos post-trasplantados no tuvieran desenlaces distintos (sobrevida) respecto a los jóvenes. Con esa información se podrían abrir muchos campos de investigación y potencialmente se podría tomar en cuenta para la toma de decisiones sobre incluir a más ancianos como donadores y receptores en protocolos de trasplante.



## **V. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO PRIMARIO**

1. Comparar la sobre-vida de adultos mayores ( $\geq 60$  años) trasplantados de hígado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” respecto a la de adultos jóvenes ( $< 60$  años)

### **5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Realizar una descripción de las características clínicas de los adultos mayores post-trasplantados, además de comparar las variables en salud relevantes entre éste grupo y los jóvenes post-trasplantados.

## **VI. HIPÓTESIS**

La sobre-vida en adultos mayores post-trasplantados será igual respecto a la de adultos jóvenes.

### **6.1 HIPÓTESIS NULA**

Existe diferencia en la sobrevida de los adultos mayores post-trasplantados en comparación contra los jóvenes.

### **6.2 HIPÓTESIS ALTERNA**

No existe diferencia en la sobrevida de adultos mayores post-trasplantados en comparación con los jóvenes.

## VII. METODOLOGÍA

### 7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo y observacional, derivado de los datos obtenidos por el departamento de Gastroenterología / Trasplantes del INCMNSZ y de la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes que se consideraron candidatos a investigación.

### 7.2 POBLACIÓN

Todos los pacientes post-trasplantados de los que contaran con registro en el INCMNSZ desde el 2002; de acuerdo a que en ese año se realizó el primer trasplante hepático en adulto mayor y se comenzó a utilizar la escala de MELD pre-trasplante para determinar prioridad del mismo. De todos estos pacientes, se realizó una división en “adultos mayores” post-trasplantados y “adultos jóvenes” post-trasplantados.

1. **Grupo de adultos mayores:** todos los pacientes con  $\geq 60$  años, post-trasplantados de hígado de que contaran con registro en el Instituto; es decir que tuvieran 60 años al momento del trasplante.
2. **Grupo de adultos jóvenes:** todos los pacientes post-trasplantados de hígado entre 18 y 60 años de los que contaran con registro en el Instituto.

### 7.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes post-trasplantados de hígado desde el 2002 hasta el 2015. Se seleccionó este periodo de acuerdo a que en el 2002 fue cuando se realizó el primer trasplante de hígado en adulto mayor en nuestro Instituto y fue cuando se comenzó a utilizar el “*Model for End Stage Liver Disease*” (MELD) de manera rutinaria para determinar prioridad en asignación de órgano. Estos fueron divididos en los grupos mencionados.

## 7.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Todos los pacientes que no contaron con expediente correctamente documentado, es decir del que no se pudieron obtener los siguientes datos:

1. Edad / somatometría pre-trasplante y durante el seguimiento en consulta externa.
2. Criterio de trasplante
3. MELD pre-trasplante
4. No se pudiera determinar estatus de vivo o muerto

## 7.5 CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes que se hubieran trasplantado en otro centro hospitalario o que se encontraron llevando seguimiento post-trasplante en otro lugar.

## 7.6 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Para el **objetivo primario** del estudio, la **variable dependiente** fue la **sobrevida** de los pacientes, definida como el número de días transcurridos desde el trasplante hasta la muerte del paciente.

Para los **objetivos secundarios** del estudio, las **características clínicas (covariables)** a evaluar de los pacientes fueron las siguientes (**tabla 1**):

1. Edad al momento del trasplante
2. Somatometría
3. MELD
4. Indicación de trasplante
5. Características del donador
6. Complicaciones peri-operatorias
7. Reingresos hospitalarios

## **7.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

La muestra fue descrita a través de media aritmética y su desviación estándar o frecuencias y porcentaje de acuerdo al tipo de variable. A partir de su distribución se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas para comparar a aquellos sujetos que se encontraron vivos durante el seguimiento contra aquellos que fallecieron en ese periodo. Se desarrollaron curvas de supervivencia a dos años para los distintos desenlaces en base al método de Kaplan-Meier. Todas las pruebas se realizarán con un nivel del 0.05% y se presentarán los intervalos de confianza al 95%. El análisis estadístico se realizó mediante el uso del paquete estadístico SPSS para Windows versión 17 (SPSS Inc. Chicago IL).

## **7.8 ASPECTOS ÉTICOS**

Se consideró un estudio sin riesgo de acuerdo con el título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección II del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Diario Oficial de la Federación del 6 de enero de 1987). No requirió del empleo de consentimiento informado ya que se trató de un documento realizado de manera retrospectiva, durante revisión de expedientes. El proyecto se sometió a valoración por el “comité de ética en investigación” del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (clave de protocolo CAI-2085-16/16-1). Con el estatus de “aprobado”.

## **7.9 RECOLECCION DE DATOS**

La base de datos fue realizada en base a la recopilación de información de los expedientes de los pacientes que se consideraron candidatos para el estudio; es decir todos los pacientes post-trasplantados de hígado que tuvieran registro institucional y cuyo trasplante se hubiera realizado en el año 2002 ó de manera posterior. Las variables (dependiente y covariables) fueron obtenidas mediante la revisión de las notas clínicas en el expediente y de los registros obtenidos del departamento de “Trasplante de Hígado”. Solamente en caso de no estar especificado o quedara duda sobre el estado vital del paciente, se realizó una llamada telefónica para documentarlo.

## VIII. RESULTADOS

Desde el 2002 hasta el 2015 se realizaron 248 trasplantes de hígado en el Instituto. De este total de procedimientos, 196 (79%) fueron realizados en pacientes jóvenes y 52 (21%) en adultos mayores.

De estos expedientes revisados, se pudo obtener información completa de 192 pacientes para el grupo de pacientes jóvenes post-trasplantados (información completa del 97% del total de expedientes) y de los 52 adultos mayores post-trasplantados (información completa en 100% de pacientes).

En cuanto a los grupos estudiados, para los adultos mayores (**n=52**) se encontraron los siguientes datos de interés: tuvieron una media de edad de 63.48 años ( $DS \pm 2.68$  años), siendo 23 el número de mujeres (44.23%).

Para el grupo de pacientes jóvenes (**n=192**) se observó una media de edad de 44.41 años ( $DS \pm 11.17$ ), un 52% de población femenina (100 pacientes) y como principal causa de trasplante se encontró la infección por VHC (22.9%). Las características de la población estudiada se encuentran en la **tabla 2**.

En el análisis comparativo entre adultos jóvenes post-trasplantados y adultos mayores, solo se encontró diferencia para la edad ( $44.41 \pm 11.17$  años vs  $63.48 \pm 2.68$  años,  $p < 0.001$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las demás variables socio-demográficas estudiadas (ver tabla 2)

Durante el estudio de las diversas características clínicas de los pacientes (**tabla 2**), se observó una diferencia estadísticamente significativa para la co-variable “causa de trasplante” entre los dos grupos ( $p 0.021$ ).

En el grupo de pacientes “jóvenes” se observó como principal causa de trasplante a la infección crónica por VHC (22.92%) y en el grupo de “adultos mayores” post trasplantados se encontraron diversas causas de hepatopatía crónica como criterio de trasplante (estando como condicionante la infección por VHC únicamente en 8 casos (15.4%).

Para las diversas co-variables estudiadas como “MELD” previo al trasplante, tiempo quirúrgico, edad del donador, complicaciones post-trasplante, reingresos y causas de reingreso, no se observó diferencias estadísticamente significativas. La principal causa de complicación post-trasplante documentada en ambos grupos fue la **lesión renal aguda** (11.4% pacientes “jóvenes” vs 7.7% pacientes “adultos mayores”,  $p=0.120$ ).

En cuanto a las causa de re-ingreso hospitalario en ambos grupos un evento infeccioso fue el principal condicionante del mismo, de éstos, lo más frecuente fue IVU y neumonía [11.4% de pacientes “jóvenes” vs 9.6% de “adultos mayores”,  $p=0.239$ ].

En cuanto al objetivo primario, la media de días de sobrevida post-trasplante para el grupo de “adultos mayores” fue de 702 ( $DS\pm 138.39$ ), y para el grupo de “jóvenes” fue de 688.66 días ( $DS\pm 165.28$ ). No hubo una diferencia estadísticamente significativa para esta comparación ( $p= 0.513$ ). **Tabla 2**

Para el análisis de sobre-vida (objetivo primario), se realizó una curva de sobre-vida a dos años en base al método de Kaplan-Meier. Como se observa en la **figura 1**, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambas curvas ( $p 0.888$ ) para el periodo estudiado de dos años.

## IX. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este trabajo no mostraron diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la supervivencia de los distintos grupos en el periodo estudiado posterior al trasplante. Estos datos son parecidos con lo que se ha encontrado publicado en estudios provenientes de otros países, ya sea en bases de datos de redes hospitalarias o en estudios provenientes de un solo hospital.

Estos resultados podrían estar justificados por el protocolo estandarizado y riguroso<sup>34</sup> que se sigue con cada paciente que es considerado como candidato a trasplante, ya que los requisitos o las valoraciones que hay que realizar en cada paciente son las mismas independientemente de la edad del candidato. En el protocolo de selección de candidatos a trasplante también se encuentra una valoración por trabajo social, para asegurar que independientemente de que el paciente sea candidato clínicamente al procedimiento, también cuente con una red de apoyo adecuada o suficiente para garantizarle acceso al tratamiento y cuidados médicos posteriores al trasplante (lo cual se espera sea durante el resto de la sobre-vida).

De igual manera no se encontró diferencia significativa entre los grupos para prácticamente todas las covariables estudiadas; fueran estas previas al trasplante (para donador y receptor) o complicaciones posteriores al mismo.

En el caso particular de las principales complicaciones documentadas en el periodo post-trasplante (**lesión renal aguda e infecciones**) algunas otras publicaciones también han arrojado estos mismos datos, probablemente en relación a las alteraciones fisiológicas transitorias que acompañan al procedimiento quirúrgico, a los fármacos administrados y a la estancia hospitalaria.<sup>35</sup>

Algunos de los resultados obtenidos durante el análisis de las covariables en este trabajo son distintos a los documentados en otras publicaciones. En otros trabajos se han observado diferencias socio-demográficas para: los grupos trasplantados, los donadores seleccionados para adultos mayores y los adultos



mayores como potenciales donadores.<sup>36</sup> Por ejemplo, la utilización de vísceras provenientes de adultos mayores varía en relación al lugar de donde provenga la información. Mientras que en algunos centros europeos se está investigando y extendiendo el uso de estos órganos, en otros lugares de muy alto volumen de trasplante, como es el caso de los E.U.A por diversos factores (como las políticas de reembolso) se utilizan órganos precedentes de donadores mayores >70 años en aproximadamente 4% del total de trasplantes realizados, aunque ya se haya observado que los resultados con estos órganos no sea malo.<sup>37-38</sup>

En los datos obtenidos para esta publicación, sólo 8 donadores tuvieron más de 60 años y no hubo ningún donador de >70 años.

Teniendo en cuenta el cambio en el perfil demográfico de nuestro país y los cambios en la pirámide poblacional, esta investigación representa un avance importante para la medicina de trasplantes, ya que al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces estudiados, se podría proponer esta maniobra terapéutica en mayor medida en adultos mayores (siendo candidatos determinados como adecuados en base a la valoración pre-trasplante). Previo a este tipo de publicaciones la reserva sobre trasplantar adultos mayores por su esperanza reducida de sobre-vida o que presenten mayor número de complicaciones podría ya perder fundamento si los candidatos son adecuadamente seleccionados y se pone especial énfasis en cuestiones como funcionalidad sobre edad cronológica.

De igual manera hay que recordar que existe un crecimiento desproporcionado de la población de adultos mayores, respecto a la oferta de servicios de trasplante para este grupo, es decir, cada vez más adultos mayores requieren (y requerirán) un trasplante, sin que necesariamente esto se pueda llevar a cabo. Esto no sólo es un fenómeno limitado a México, sino a todos los países donde se realiza trasplante de hígado.<sup>39</sup>

Si se analizan a nivel nacional los datos obtenidos por parte del CENATRA al momento de la elaboración de este trabajo (información completa del 2016)<sup>40</sup>, se observa que el grupo de personas >65 años en espera de trasplante de hígado

únicamente es de 26 pacientes; lo cual representa el 6.9% del total de 376 pacientes registrados.

De ese total de individuos en espera, se logró realizar el procedimiento en 175 pacientes; de los cuales únicamente se trasplantaron 8 adultos mayores (4.5% del total); evidenciando que éste es uno de los principales grupos poblaciones en los que no se consolida el trasplante.

Recordando algunos aspectos mencionados durante el trabajo, los resultados llegan a ser muy distintos en otros lugares del mundo, por ejemplo, en los E.U.A para el año 2014, 415,750 pacientes se encontraban en lista de espera para un trasplante de hígado.<sup>32</sup> De ese total 3,030 tenían 65 ó más años (19.2%). Del grupo de pacientes que recibieron una víscera, los adultos mayores representaron el 14.9% (966 pacientes) de casos.

Para este trabajo se utilizaron los datos obtenidos de un solo centro de tercer nivel de atención durante el periodo 2002-2015. En ese tiempo, se realizaron 248 trasplantes de hígado. Del total de procedimientos, 196 (79%) fueron realizados en pacientes jóvenes y 52 (21%) en adultos mayores.

Estas cifras son distintas a lo publicado en el resto de la literatura, en el que ésta población llega a representar 5-15% de la población trasplantada en distintos centros.<sup>41</sup> Quizá este hallazgo, sólo sea un reflejo de la población en particular que es valorada en nuestro hospital.

De igual manera los resultados de este trabajo pueden abrir camino a una línea prospectiva de investigación para establecer distintas condiciones relevantes en Geriátría como fragilidad, sarcopenia y otros síndromes geriátricos como variables que potencialmente afecten desenlaces peri-trasplantes e incluirlos en la valoración pre-trasplante rutinaria o para que se considere la creación de valoraciones especializadas para adultos mayores con hepatopatía crónica con criterios de trasplante.

## **8.1 Limitantes y fortalezas del estudio**

Las principales limitantes que se encontraron, fueron que los datos proceden de un solo centro hospitalario, el tamaño relativamente pequeño de la muestra y el tiempo utilizado para la comparación de sobre-vida.

A pesar de estas limitaciones, hay que considerar que el tamaño de la muestra es la más grande a nivel nacional y si se compara con otras series de un solo centro a nivel internacional realmente no existe una gran diferencia. En cuanto al tiempo de estudio valdría la pena re-analizar los datos conforme la cohorte crezca para corroborar los datos obtenidos.

## **X. CONCLUSIONES**

1. No se encontró una diferencia significativa entre adultos mayores y jóvenes post-trasplantados de hígado en el periodo estudiado
2. No se encontraron diferencias relevantes en las diversas co-variables estudiadas, excepto principal causa de trasplante entre los grupos.
3. Los adultos mayores no deberían de ser excluidos de protocolo de trasplante tomando en cuenta únicamente el criterio de edad.
4. De acuerdo a las estadísticas publicadas por el CENATRA un sector poblacional que potencialmente se beneficia de esta modalidad terapéutica no se encuentra recibéndola.
5. Se requiere un mayor tiempo de seguimiento de la población para determinar si existen cambios de las variables estudiadas.

## **XI. BIBLIOGRAFÍA**

1. INEGI. Estadísticas históricas de México. México 2000.
2. CONAPO. Proyecciones de la población de México, 2000-2050. México 2002.
3. Aparicio, R. Transición demográfica y vulnerabilidad durante la vejez. Dentro de: La situación demográfica de México. 2002, México. CONAPO pag. 155-168
4. CONAPO. Proyecciones de la población 1990 – 2009 y 2010-2050.
5. Plan Nacional de Desarrollo 2013-2018. Gobierno de la República.
6. Gutiérrez L.M, et al. Propuesta para un plan de acción en envejecimiento y salud. Cuadernillos de salud pública, México. Instituto Nacional de Geriatria. 2013.
7. Manriquez-Espinoza, et al. Condiciones de salud y estado funcional de los adultos mayores en México. Salud Pública de México vol 55, suplemento 2. México 2013, pag. 323-331
8. Boletín de estadística de Mortalidad en México. Dirección General de Información en Salud.
9. INEGI. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido.
10. World Health Organization. Global Health Observatory data.
11. Gastro-trilogía Episodio VI, Retos y manejos de los padecimientos hepáticos. Cap 12 Epidemiología de las enfermedades hepáticas en México. Editorial Clave 2015.
12. Scaglione S, Kliethermes S, et al. The epidemiology of cirrhosis in the United States a population-based study. J Clin Gastroenterol 2015;49:690-696
13. Kim H, Kisseleva T, et al. Aging and liver disease. Curr Opin Gastroenterol. 2015 May; 31(3):184-191
14. Emmanuel AT, et al. Liver cirrhosis. Lancet 2014: 383 1749-61
15. Guadalupe García-Tsao. Current Management of the Complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. Dig Dis 2016;34:382-386

16. Fox A, et al. Is the patient a candidate for liver transplantation? Clin Liver Dis. 2012;16(2):435-48
17. Welch CS. Liver graft. Maroc Medical. 1955;34(359):514-5.
18. Moore FD, et al. One-stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs. Transplantation Bulletin. 1959;6(1):103-7.
19. Starzl TE, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. Ann Surg. 1968;168(3):392-415.
20. Starzl TE, et al. Liver transplantation, 1980, with particular reference to cyclosporin-A. Transplant Proc. 1981;13(1 Pt 1):281-5.
21. Ballarin R, Montalti R, et al. Liver transplantation in older adults: our point of view. Journal of the American Geriatrics Society. 2011. 59, 1359-1361.
22. Starzl TE, et al. Liver transplantation: an unfinished product. Transplant Proc. 1989;21(1 Pt 2):2197-200.
23. Fung JJ, Todo S, et al. Current status of FK 506 in liver transplantation. Transplant Proc. 1991;23(3):1902-5.
24. Todo S, Fung JJ. Early trials with FK 506 as primary treatment in liver transplantation. Transplant Proc. 1990;22(1):13-6.
25. Hector Orozco-Zepeda. Un poco de historia sobre el trasplante hepático. Revista de Investigación Clínica. Vol. 57, num2, marzo-abril 2005 pag 124-128
26. Centro Nacional de Trasplante. Reporte nacional 2015 de la donación y trasplantes.
27. KIM WR, Stock et al. OPTN/SRTR 2011 annual data report: liver. Am J Transplant. 2013 13(Suppl. 1): 73 102.
28. Busuttil RW, Tanaka et al. The utility of marginal donors in liver transplantation. Liver Transpl 2003; 9:651-663.
29. Di Martini A, Crone C, et al. Psychiatric aspects of organ transplantation in critical care. Crit Care Clin. 2008 oct;24(4):949-81
30. Merion RM, et al. The survival benefit of liver transplantation. Am J Transplant 2005;5(2):307-13
31. Murray KF, AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. Hepatology 2005;41(6):1407-32

32. US Department of Health and Human Services. *Organ procurement and transplantation network*. Data <http://optn.transplant.hrsa.gov/converge/latestData/rptData.asp>
33. Eurotransplant. Statistics Report Library  
<http://statistics.eurotransplant.org/>
34. Protocolo de trasplante hepático. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.
35. Ignatavicius, D.D. 2010. Care of patients with liver problems. *Medical-surgical nursing: patient centered collaborative care*. 6<sup>th</sup> ed. Pp 1344-1365.
36. Lissi Hansen. Liver Transplantation in older adults. *J of Gerontological Nursing*. September 2014 – vol 40 (9):8-13
37. Daniele Pezzati. Liver transplantation with geriatric liver allograft in the US: a matter of epidemiology or of outcome requirements? doi: 10.1111/tri.13013
38. Ghinolfi D, Marti J, et al. Use of octogenarian donors for liver transplantation: a survival analysis. *Am J Transplant*. 2014 Sep;14 (9):2062-71
39. Gregory C. Wilson et al. Is liver transplantation safe and effective in elderly (>70 years) recipients? A case-controlled analysis. *HPB* 2014, 16, 1088-1094.
40. Aduen JF, Sujay B, et al. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. *Mayo Clin Proc* (2009) 84:973-978
41. Daniele Pezzati. Liver transplantation with geriatric liver allograft in the US: a matter of epidemiology or of outcome requirements? doi: 10.1111/tri.13013.

**Tabla 1.** Co-variables estudiadas en cada paciente

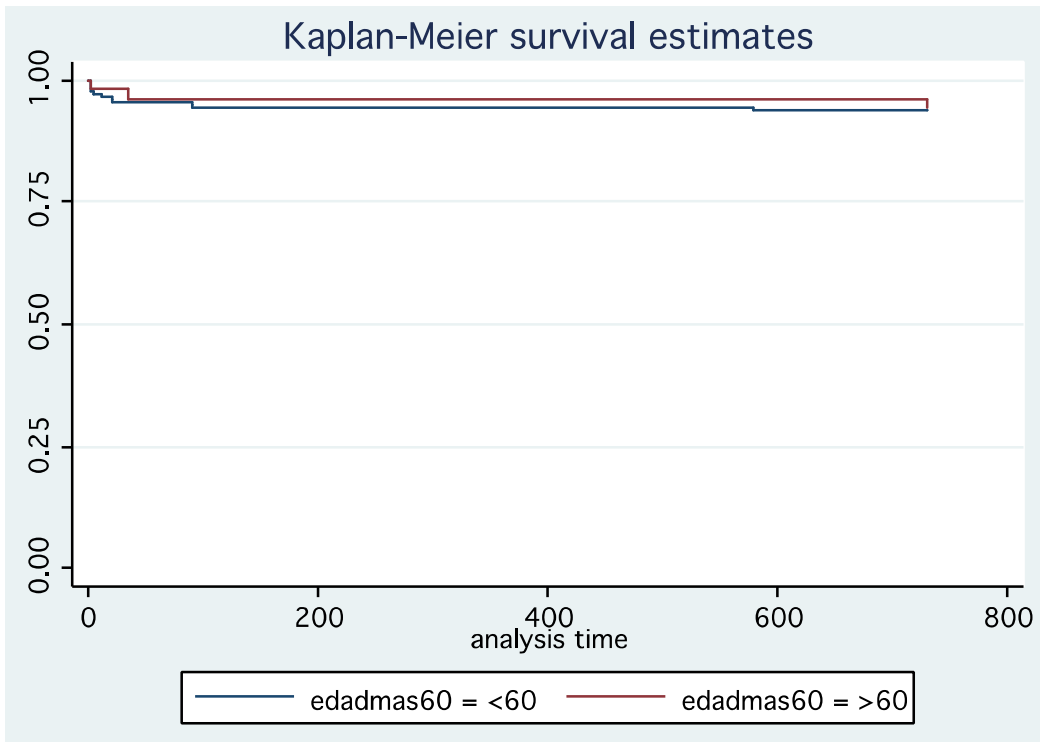
<b>Variable</b>	<b>Ancianos post-trasplantados</b>
<b>Edad al momento del trasplante</b>	Expresada en años
<b>Somatometría</b>	Peso, talla
<b>MELD</b>	Puntaje
<b>Indicación de trasplante</b>	Etiología hepatopatía crónica.
<b>Características del donador</b>	Edad, comorbilidades, características del órgano, causa de muerte
<b>Complicaciones peri-operatorias</b>	Ej; Choque, infección, infarto, falla orgánica, pérdida del injerto, muerte.
<b>Reingresos hospitalarios</b>	Motivo y número de reingresos.



**Tabla 2.** Características de la población estudiada

<b>Variable</b>	<b>Post-trasplantados “jóvenes” (Grupo &lt; 60 años)</b>	<b>“Adultos mayores” post-trasplantado (Grupo &gt; 60 años)</b>	
<b>Características socio-demográficas de los grupos</b>			
	<b>Total = 192</b>	<b>Total = 52</b>	<b>P</b>
<b>Edad, media (±DS)</b>	44.41 (11.17)	63.48 (2.68)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Genero - mujer, n (%)</b>	100 (52.1)	23 (44.23)	0.315
<b>Peso, media (±DS)</b>	67.54 (14.27)	70.53 (12)	0.305
<b>Talla, media (±DS)</b>	1.63 (0.09)	1.66 (0.10)	0.126
<b>IMC, media (±DS)</b>	25.50 (6.14)	25.52 (4.67)	0.882
<b>Co-variables</b>			
<b>Causa de trasplante VHC, n (%)</b>	44 (22.92)	8 (15.4)	<b>0.021</b>
<b>MELD, media (±DS)</b>	19.60 (7.45)	19.90 (5.38)	0.278
<b>Tiempo de cirugía, media (±DS)</b>	8.53 (22.96)	6.64 (1.99)	0.367
<b>Edad del donador, media (±DS)</b>	30.63 (12.47)	31.07 (12.66)	0.783
<b>Complicación post- trasplante Lesión renal aguda, n (%)</b>	22 (11.46)	4 (7.69)	0.120
<b>Reingresos, n (%)</b>	61 (31)	18 (34)	0.697
<b>Causa de reingresos 1. Infección (IVU, neumonía)</b>	22 (11.46)	5 (9.62)	0.239

<b>Sobrevida</b>			
<b>Días de sobre-vida, media (<math>\pm</math>DS)</b>	688.66 (165.28)	702 (138.39)	p = 0.513



log Rank test p:0.888

**Figura 1.** Curva de sobre-vida entre los distintos grupos.