

Artículo original

Impacto de la edad del donante-receptor en la supervivencia al trasplante cardiaco. Subanálisis del Registro Español de Trasplante Cardiaco



Raquel López-Vilella^{a,*}, Francisco González-Vílchez^b, María G. Crespo-Leiro^{c,d,e,f}, Javier Segovia-Cubero^g, Manuel Cobo^b, Juan Delgado-Jiménez^{h,i,j}, José María Arizón del Prado^k, Manuel Martínez-Sellés^{i,j,l,m}, José Manuel Sobrino Márquezⁿ, Sonia Mirabet-Pérez^o, José González-Costello^p, Félix Pérez-Villa^q, José Luis Lambert-Rodríguez^r, Gregorio Rábago-Aracil^s, María Teresa Blasco-Peiró^t, Luis de la Fuente-Galán^u, Iris Garrido-Bravo^v, Déborah Otero^{e,d,f,w} y Luis Almenar-Bonet^{a,j,x}

^aUnidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^cServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), A Coruña, España

^dCentro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares, CIBERCV, A Coruña, España

^eInstituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

^fUniversidade da Coruña (UDC), A Coruña, España

^gServicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

^hServicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

ⁱFacultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^jCentro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares, CIBERCV, Madrid, España

^kServicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^lServicio de Cardiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^mUniversidad Europea de Madrid, Madrid, España

ⁿServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^oServicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^pServicio de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^qServicio de Cardiología, Hospital Clínic y Provincial de Barcelona, Barcelona, España

^rServicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^sServicio de Cardiología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^tServicio de Cardiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^uServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^vServicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^wInstituto Universitario de Ciencias de la Salud, A Coruña, España

^xFacultad de Medicina, Universitat de València, Valencia, España

Historia del artículo:

Recibido el 3 de octubre de 2019

Aceptado el 21 de febrero de 2020

On-line el 23 de abril de 2020

Palabras clave:

Edad del donante

Edad del receptor

Combinaciones de edad de donante y receptor

Trasplante cardiaco

Supervivencia

RESUMEN

Introducción y objetivos: La edad de receptores y donantes cardiacos se está incrementando progresivamente. Es probable que no todas las combinaciones tengan el mismo impacto en la mortalidad. El objetivo de este trabajo es comparar la supervivencia de los pacientes trasplantados según la combinación de edades de donante y receptor.

Métodos: Análisis retrospectivo del Registro Español de Trasplante Cardiaco de los trasplantes realizados entre el 1 de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2017. Se excluyeron los pediátricos, los retrasplantes y los trasplantes combinados (se incluyeron 6.505 trasplantes). Se consideraron 4 grupos: a) donante menor de 50 años para receptor menor de 65 años; b) donante menor de 50 años para receptor de edad \geq 65 años; c) donante de edad \geq 50 años para receptor de 65 o más, y d) donante de edad \geq 50 años para receptor menor de 65.

Resultados: El grupo más frecuente fue el de donante joven para receptor joven (73%). Hubo diferencias en la mediana de supervivencia entre los grupos ($p < 0,001$): a) joven-joven: 12,1 años (IC95%, 11,5-12,6); b) joven-mayor: 9,1 años (IC95%, 8,0-10,5); c) mayor-mayor: 7,5 años (IC95%, 2,8-11,0), y d) mayor-joven: 10,5 años (IC95%, 9,6-12,1). En el análisis multivariante, las edades del donante y del receptor resultaron predictoras independientes de la mortalidad (0,008 y 0,001 respectivamente). Las peores combinaciones fueron mayor-mayor frente a joven-joven (HR = 1,57; IC95%, 1,22-2,01; $p < 0,001$) y joven-mayor frente a joven-joven (HR = 1,33; IC95%, 1,12-1,58; $p = 0,001$).

Conclusiones: La edad (del donante y del receptor) es un factor pronóstico relevante en el trasplante cardiaco. La combinación de edades de donante y receptor posee implicaciones pronósticas que se debe conocer a la hora de aceptar un órgano para trasplante.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia: Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Avda. Fernando Abril Martorell 106, 46026 Valencia, España.

Correo electrónico: lopez_raquvil@gva.es (R. López-Vilella).

Impact of donor-recipient age on cardiac transplant survival. Subanalysis of the Spanish Heart Transplant Registry

ABSTRACT

Keywords:

Donor age
Recipient age
Donor/recipient age combinations
Heart transplant
Survival

Introduction and objectives: The age of heart transplant recipients and donors is progressively increasing. It is likely that not all donor-recipient age combinations have the same impact on mortality. The objective of this work was to compare survival in transplant recipients according to donor-recipient age combinations.

Methods: We performed a retrospective analysis of transplants performed between 1 January 1993 and 31 December 2017 in the Spanish Heart Transplant Registry. Pediatric transplants, retransplants and combined transplants were excluded (6505 transplants included). Four groups were considered: a) donor < 50 years for recipient < 65 years; b) donor < 50 years for recipient ≥ 65 years; c) donor ≥ 50 years for recipient ≥ 65 years, and d) donor ≥ 50 years for recipient < 65 years.

Results: The most frequent group was young donor for young recipient (73%). There were differences in the median survival between the groups ($P < .001$): a) younger-younger: 12.1 years, 95%CI, 11.5-12.6; b) younger-older: 9.1 years, 95%CI, 8.0-10.5; c) older-older: 7.5 years, 95%CI, 2.8-11.0; d) older-younger: 10.5 years, 95%CI, 9.6-12.1. On multivariate analysis, independent predictors of mortality were the age of the donor and the recipient (0.008 and 0.001, respectively). The worst combinations were older-older vs younger-younger (HR, 1.57; 95%CI, 1.22-2.01; $P < .001$) and younger-older vs younger-younger (HR, 1.33; 95%CI, 1.12-1.58; $P = .001$).

Conclusions: Age (of the donor and recipient) is a relevant prognostic factor in heart transplant. The donor-recipient age combination has prognostic implications that should be identified when accepting an organ for transplant.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

D: donante
IC: insuficiencia cardiaca
R: receptor
TxC: trasplante cardiaco

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la edad de los receptores de un trasplante cardiaco (TxC) ha ido incrementándose progresivamente¹⁻³. Ello se ha debido a que los nuevos fármacos y dispositivos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC) han retrasado la situación de IC avanzada a edades más avanzadas^{4,5}; como consecuencia, los pacientes alcanzan edades más avanzadas con mejor estado físico y psicológico. Por otro lado, el mayor conocimiento de la conservación del donante y la gran experiencia acumulada en trasplantes han propiciado que cada vez se implanten corazones de donantes de más edad⁶⁻⁸.

Al observar la tendencia de la edad de donantes y receptores en el Registro Español de Trasplante Cardiaco³ y en otros registros publicados anualmente^{2,9,10}, parece claro que el implante de corazones jóvenes en mayores y viceversa es una actividad cada vez más frecuente. No obstante, no se conocen suficientemente la frecuencia con que esto ocurre, la comparación entre los distintos grupos (donante joven, donante mayor, receptor joven, receptor mayor), la comparación de las supervivencias de los grupos y el riesgo real que teóricamente puedan suponer algunas combinaciones.

La hipótesis de trabajo sería que no todas las combinaciones de edades de donante y receptor son iguales en términos de supervivencia y que se debería identificar cuáles son las peores para, quizá, no utilizarlas.

El objetivo del estudio es analizar el impacto de las edades del donante y el receptor en la supervivencia de los pacientes trasplantados de corazón.

MÉTODOS

Se consideraron de manera retrospectiva todos los trasplantes realizados en España desde el 1 de enero de 1993 hasta el 31 de diciembre de 2017. Se excluyeron los trasplantes pediátricos (menores de 16 años), los retrasplantes y los trasplantes combinados (riñón, hígado o pulmón). El número final de pacientes incluidos fue 6.505 (figura 1).

Los datos que se analizaron son los del Registro Español de Trasplante Cardiaco. Se trata de un registro nacional en el que se incluye el 100% de los trasplantes realizados en España (actualmente se realiza TxC de adultos en 16 centros españoles) y se introducen en una base de datos *online* de manera prospectiva. El registro consta de más de 100 variables relacionadas con el receptor, el donante, la intervención, la inmunosupresión y el seguimiento (tabla 1 del material adicional). El Registro Español de Trasplante Cardiaco es un registro oficial del Ministerio de Sanidad y Gobierno de España. El anexo del material adicional muestra el listado de centros y colaboradores del Registro Español de Trasplante Cardiaco. Este subanálisis fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia).

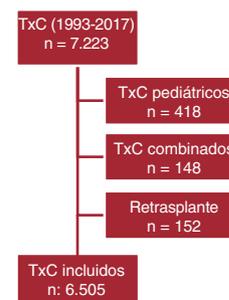


Figura 1. Algoritmo de selección de pacientes. TxC: trasplante cardiaco.

Se consideró receptor mayor cuando la edad era ≥ 65 años. Se consideró donante mayor cuando la edad era ≥ 50 años. Se analizaron las 4 combinaciones: donante joven-receptor joven ($D < 50-R < 65$), donante joven-receptor mayor ($D < 50-R \geq 65$), donante mayor-receptor joven ($D \geq 50-R < 65$) y donante mayor-receptor mayor ($D \geq 50-R \geq 65$), así como las variables predictivas de mortalidad.

Se describen las variables mediante media \pm desviación estándar, o la mediana [intervalo intercuartílico] en ausencia de normalidad, y porcentajes. Las diferencias entre grupos se analizan mediante la prueba de la χ^2 en el caso de las variables cualitativas y la prueba de Kruskal-Wallis para las variables cuantitativas. Se han calculado curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier y la comparación entre ellas mediante el *log-rank test*. Se utilizó regresión de Cox para el ajuste multivariado de la relación de interés (edades de donante y receptor). Además de las edades de donante y receptor, se incluyeron inicialmente las variables con importancia clínica conocida y aquellas que en el univariado aparecían con valor de $p < 0,1$. La edad del receptor se incluye en el modelo mediante las combinaciones de edades D-R. Dado que esta variable es categórica y de más de 2 categorías, su inclusión en el modelo requiere que sea transformada en variables ficticias (*dummy*). Una *dummy* es una variable dicotómica (binaria) que únicamente puede tomar los valores 0 o 1, que respectivamente indican ausencia o presencia de una determinada característica. El modelo final se obtiene simplificando las variables no significativas incluidas en el ajuste mediante un procedimiento *backward*.

RESULTADOS

Distribución del número de trasplantes por grupos de edad y perfil clínico

Se seleccionaron 7.223 TxC entre 1993 y 2017 (figura 1). De estos, se excluyeron 418 trasplantes pediátricos, 148 trasplantes combinados y 152 retrasplantes, por lo que finalmente se incluyeron en el análisis 6.505 TxC.

Los pacientes trasplantados de edad ≥ 65 años fueron el 10,81%. La proporción de pacientes trasplantados con donantes mayores de 50 años fue el 19,67%. La distribución de las combinaciones fue: $D < 50-R < 65$, 73%; $D < 50-R \geq 65$, 7,33%; $D \geq 50-R < 65$, 16,20%, y $D \geq 50-R \geq 65$, 3,48%.

Características demográficas de los donantes y los receptores

La tabla 1 y la tabla 2 muestran el perfil clínico de los receptores y los donantes incluidos en el estudio. La comparación estadística de los receptores muestra que los de edad ≥ 65 años tienen más comorbilidades (diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica), si bien el porcentaje de trasplantes urgentes es menor. La miocardiopatía dilatada no isquémica y la cardiopatía valvular son más frecuentes entre los receptores más jóvenes, mientras que la miocardiopatía dilatada isquémica es más frecuente entre los receptores de más edad. En los receptores menores de 65 años, se realiza trasplante urgente con mayor frecuencia que en

Tabla 1
Características demográficas de los receptores

	Grupos de edad del receptor				p
	Menos de 65 años		65 años y más		
	n	*	n	*	
Pacientes	5.802	89,19	703	10,81	
Varones	458	79,06	588	83,64	0,004
IMC	5.638	25,4 \pm 4	683	26,1 \pm 3,4	< 0,001
Etiología de base					< 0,001
MCD no isquémica	2.241	38,66	265	37,70	
MCD isquémica	1.877	32,38	302	42,96	
Valvular	476	8,21	44	6,26	
Otras	1.202	20,74	92	13,09	
RVP (UW)	4.766	2,3 \pm 1,6	631	2,2 \pm 1,2	0,294
Creatinina > 2 mg/dl	186	4,57	35	6,08	0,113
Bilirrubina > 2 mg/dl	1.016	19,50	80	12,64	< 0,001
Diabetes mellitus	889	15,76	177	25,76	< 0,001
EPOC moderada-grave	573	10,45	107	15,69	< 0,001
Infección previa	662	11,71	48	6,94	< 0,001
Cirugía torácica previa	1.460	25,80	201	28,96	0,074
Trasplante urgente	1.740	30,33	135	19,40	< 0,001
Ventilación mecánica antes del TxC	711	12,56	32	4,61	< 0,001
Asistencia antes del TxC					0,002
No	4.369	77,07	574	83,19	
Balón	790	13,94	68	9,86	
ECMO	205	3,62	12	1,74	
DAV continuo	204	3,60	22	3,19	
DAV pulsátil	101	1,78	14	2,03	

DAV: dispositivo de asistencia ventricular; ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: índice de masa corporal; MCD: miocardiopatía dilatada; RVP: resistencias vasculares pulmonares; TxC: trasplante cardiaco; UW: unidades de Wood.

Valor de p obtenido mediante la prueba de la χ^2 y el test de Kruskal-Wallis.

* Los valores expresan porcentaje o media \pm desviación estándar.

Tabla 2
Características demográficas de los donantes

	Grupos de edad del donante				p
	Menos de 50 años		50 años y más		
	n	*	n	*	
Pacientes	5.173	80,33	1.267	19,67	
Varones	3.651	71,03	717	56,68	< 0,001
Donante mujer, receptor varón	1.014	19,73	354	27,98	< 0,001
Peso (kg)	5.029	73,8 ± 13,3	1.250	75,6 ± 13,2	< 0,001
Peso receptor/peso donante	4.980	1 ± 0,25	1.244	0,98 ± 0,24	0,004
Peso receptor/peso donante > 1,20	696	13,98	122	9,81	< 0,001
Peso receptor/peso donante < 0,8	718	14,42	192	15,43	0,364
IMC	4.894	25 ± 3,7	1.224	26,6 ± 3,9	< 0,001
Parada cardíaca antes del trasplante	352	10,95	62	5,68	< 0,001
Ecocardiograma previo a la donación					< 0,001
No realizado	617	13,46	45	3,80	
Normal	3.894	84,95	1.117	94,26	
Disfunción general leve	73	1,59	23	1,94	
Causa de la muerte					< 0,001
Cerebrovascular	2.094	41,56	929	73,85	
Traumatismo	2.377	47,17	208	16,53	
Otras	568	11,27	121	9,62	

IMC: índice de masa corporal.

Valor de p obtenido mediante la prueba de la χ^2 y el test de Kruskal-Wallis.

* Los valores expresan porcentaje o media ± desviación estándar.

receptores mayores, por ello, es en estos receptores jóvenes en los que se observa una mayor utilización de dispositivos de asistencia ventricular de corta duración como puente al trasplante; esto probablemente explique, al menos en parte, la mayor prevalencia de infección previa al trasplante en los receptores menores de 65 años (pacientes con estancias prolongadas en unidades de críticos portadores de dispositivos de asistencia circulatoria/ventricular). Entre los donantes de 50 o más años es más frecuente el ictus como causa de muerte y existe una mayor proporción de mujeres.

Distribución de los grupos de edad por años

En la [figura 2](#) se observa la proporción de receptores y donantes con respecto al total de trasplantes cada año. Es interesante apreciar que la progresión es incremental en ambos grupos. No obstante, es a partir de 2007 cuando el incremento ya no es proporcional, por lo que las curvas se separan.

Supervivencia por grupos de edad

La [tabla 3](#) y la [tabla 4](#) muestran la probabilidad de supervivencia por grupos de edad, así como la mediana con el intervalo de

confianza durante todo el periodo de seguimiento. Se puede apreciar como la mediana de supervivencia de los R < 65 es de 12 años, mientras que la de los R ≥ 65 es de 8,7 años. En cuanto a los donantes las variaciones son menores, con una mediana de 11,8 años con los D < 50 y 10,3 años con los D ≥ 50.

En la [figura 3](#) se aprecian las curvas de supervivencia de los receptores y los donantes agrupándolos según edad de estudio. Se observa que las curvas se separan progresivamente y alcanzan la significación con los años.

Causas de muerte

La [tabla 5](#) muestra la distribución de las principales causas de muerte del receptor según los grupos de edad donante-receptor.

Análisis de las combinaciones

En la [tabla 6](#) se aprecia la probabilidad de supervivencia a corto, medio y largo plazo agrupando los receptores en 4 grupos (edad < 65, 65-67, 68-70 y > 70 años). Se puede comprobar que la supervivencia a largo plazo es menor a medida que la edad de los

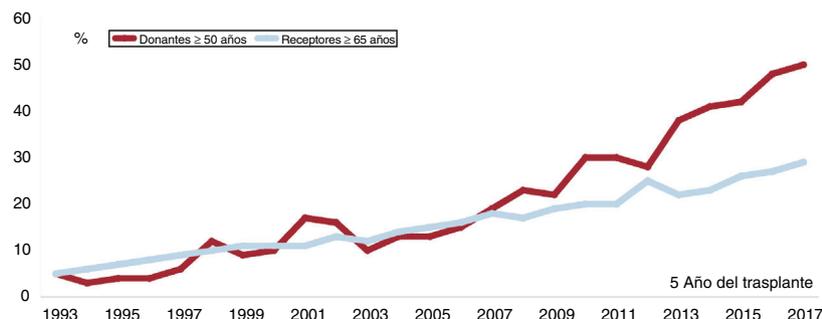


Figura 2. Porcentajes de receptores de edad ≥ 65 años y de donantes de edad ≥ 50 años sobre el total de los receptores y los donantes de cada año (1993–2017).

Tabla 3

Probabilidad de supervivencia (P) y mediana de supervivencia según la edad del receptor

Tiempo	< 65 años			≥ 65 años		
	%	IC95%		%	IC95%	
30 días	86,2	85,3	87,1	87,2	84,5	89,5
3 meses	82,3	81,3	83,2	82,1	79,0	84,7
6 meses	80,3	79,2	81,3	79,5	76,3	82,3
1 año	77,9	76,8	79,0	76,8	73,5	79,7
5 años	67,6	66,4	68,8	64,7	61,0	68,2
10 años	55,4	54,0	56,8	47,1	42,8	51,3
15 años	40,7	39,1	42,2	25,3	20,8	30,0
20 años	28,2	26,5	29,9	10,7	6,5	16,1
Mediana (años)	12,0	11,4	12,4	8,7	7,9	10,2

Intervalo de confianza del 95% (IC95%), en función de los grupos de edad del receptor.

A los 10, 15 y 20 años desde el trasplante, la proporción de receptores de edad < 65 y ≥ 65 años cae al 65 y el 49,8% (10 años), el 33 y el 17,7% (15 años) y el 11 y el 2,9% (20 años) respectivamente.

pacientes trasplantados es mayor. La **tabla 7** muestra la probabilidad de supervivencia de los grupos de estudio principales. La combinación que mayor supervivencia ofrece es la de donante joven para receptor joven y la que obtiene peor supervivencia, la de donante mayor para receptor mayor. De las otras 2 combinaciones, la de mayor supervivencia es la de donante mayor para receptor joven. La **figura 4** identifica la supervivencia actuarial, así como el *log-rank* comparativo entre los grupos de edad del receptor y las diversas combinaciones donante-receptor.

Análisis multivariado

La **tabla 2 del material adicional** muestra el análisis univariado de Cox para el desenlace muerte. La **tabla 8** muestra el ajuste multivariante final para el desenlace muerte. Existen muchas variables asociadas con mortalidad en estos pacientes. En cuanto a las variables de estudio, se puede apreciar que un incremento de la edad, tanto del donante como del receptor, se relaciona de modo lineal con un aumento de la mortalidad. Además, todas las combinaciones de edades donante-receptor, tras ajustar por las demás variables significativas, son predictoras independientes de

Tabla 4

Probabilidad de supervivencia (P) y mediana de supervivencia según la edad del donante

Tiempo	< 50 años			≥ 50 años		
	P (%)	IC95%		P (%)	IC95%	
30 días	86,7	85,7	87,6	85,1	83,0	86,9
3 meses	82,9	81,9	83,9	79,9	77,6	82,0
6 meses	80,8	79,7	81,9	78,0	75,6	80,2
1 año	78,4	77,3	79,5	75,6	73,2	77,9
5 años	67,5	66,2	68,8	66,8	64,0	69,4
10 años	55,1	53,6	56,5	51,0	47,4	54,5
15 años	39,8	38,3	41,4	35,0	30,6	39,5
20 años	27,3	25,6	29,0	22,3	17,0	28,1
Mediana (años)	11,8	11,3	12,3	10,3	9,2	11,2

Intervalo de confianza del 95% (IC95%), en función de los grupos de edad del donante.

A los 10, 15 y 20 años desde el trasplante, la proporción de receptores de edad < 65 y ≥ 65 años cae al 65 y el 49,8% (10 años), el 33 y el 17,7% (15 años) y el 11 y el 2,9% (20 años) respectivamente.

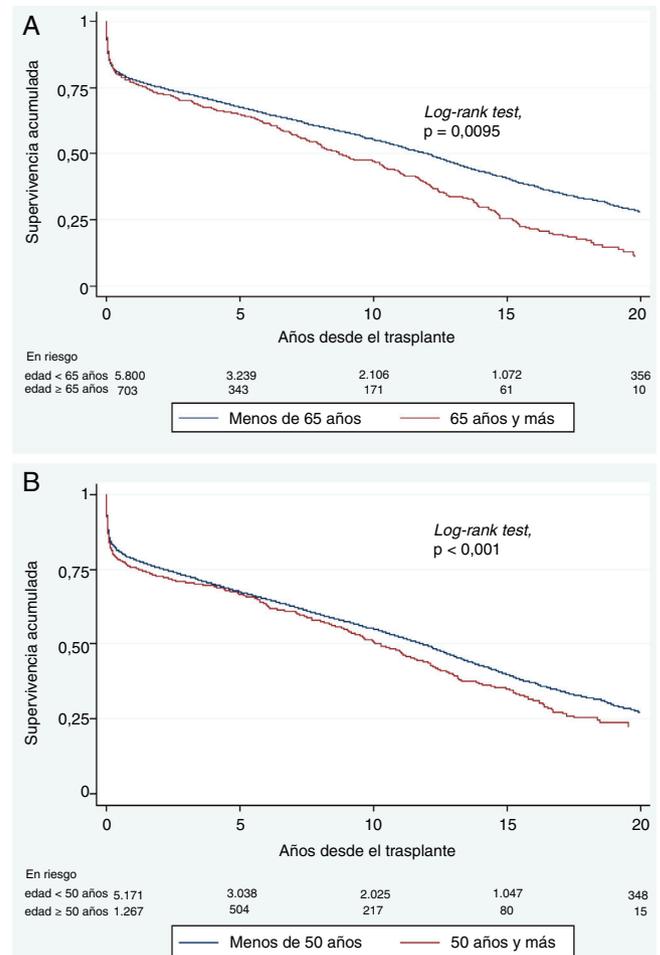


Figura 3. Análisis de la influencia de la edad en la supervivencia (en ambas gráficas se considera el desenlace muerte). A: comparación entre receptores menores de 65 años y de 65 años o más. *Log-rank test*, p = 0,0095. B: comparación entre donantes menores de 50 años y de 50 años o más. *Log-rank test*, p < 0,001.

mortalidad con respecto a la mejor combinación, que es implantar un corazón joven a un receptor también joven.

DISCUSIÓN

En las primeras décadas del TxC, solo se aceptaba a los donantes menores de 35 años¹¹⁻¹³. Sin embargo, debido a que las listas de espera crecían, y cada vez eran más las situaciones urgentes que requerían obtener corazones lo más rápidamente posible¹⁴, los grupos de trasplante empezaron a aceptar corazones de donantes cada vez mayores^{3,15,16}. Por otro lado, hasta hace relativamente pocos años, el TxC estaba restringido exclusivamente a receptores de hasta 50 años, hecho que también ha cambiado de tal forma que, en las últimas décadas, la edad de los receptores es cada vez mayor y, en general, se puede decir que se han ampliado los criterios de selección^{1,17-19}. Esto se debe a varios motivos: los avances en la técnica quirúrgica, la gran mejora en el tratamiento posoperatorio y sobre todo que, gracias a los nuevos tratamientos y dispositivos para la IC que mejoran la calidad y la cantidad de vida, estos pacientes alcanzan edades más avanzadas con buen estado de salud^{20,21}. Además de esto, en las últimas décadas se ha producido una progresiva mejora en el tratamiento de las etiologías que finalmente conducen a la IC isquémica (generalización de los programas de angioplastia primaria), valvular, cardiotoxicidad,

Tabla 5
Distribución (%) de las principales causas de muerte del receptor según los grupos de edad donante-receptor

	Grupos de edad donante-receptor				Total (n = 3.540)
	Joven-joven (n = 2.684)	Joven-mayor (n = 290)	Mayor-mayor (n = 114)	Mayor-joven (n = 452)	
Fallo primario	11,14	10,69	16,67	18,36	12,20
Rechazo agudo	5,89	4,14	6,14	6,19	5,79
Rechazo crónico	7,15	4,14	1,75	4,65	6,41
Infección	16,17	19,66	20,18	19,91	17,06
Neoplasia	15,05	18,62	11,40	13,27	15,00
Parada cardiaca	7,56	4,48	6,14	4,87	6,92
Fallo multiorgánico	5,25	7,24	5,26	5,31	5,42
Otras	31,78	31,03	32,46	27,43	31,19
Total	100	100	100	100	100

Tabla 6
Probabilidad de supervivencia (P), con intervalo de confianza del 95% (IC95%), en función de los grupos de edad del receptor

Tiempo	< 65 años		65-67 años		68-70 años		> 70 años					
	P (%)	IC95%	P (%)	IC95%	P (%)	IC95%	P (%)	IC95%				
30 días	86,2	85,3	87,1	86,8	83,5	89,4	88,3	82,6	92,2	88,9	62,4	97,1
3 meses	82,3	81,3	83,2	81,4	77,7	84,5	83,2	76,9	88,0	88,9	62,4	97,1
6 meses	80,3	79,2	81,3	79,2	75,4	82,5	80,5	73,8	85,6	77,8	51,1	91,0
1 año	77,9	76,8	79,0	76,3	72,3	79,7	78,8	72,0	84,1	72,2	45,6	87,4
5 años	67,6	66,4	68,8	64,4	60,0	68,5	66,5	58,9	73,1	58,4	31,4	77,9
10 años	55,4	54,0	56,8	49,4	44,4	54,1	41,1	31,8	50,2	19,5	1,5	53,0
15 años	40,7	39,1	42,2	27,4	22,2	32,9	19,4	11,0	29,7	.	.	.
20 años	28,2	26,5	29,9	12,2	7,1	18,9	5,8	1,2	16,0	.	.	.

Tabla 7
Probabilidad de supervivencia (P), con intervalo de confianza del 95% (IC95%), en función de las combinaciones de edad de donante y receptor

Tiempo	Joven-joven		Joven-mayor		Mayor-mayor		Mayor-joven					
	P (%)	IC95%										
30 días	86,6	85,6	87,5	87,7	84,4	90,4	87,1	81,9	90,8	84,6	82,3	86,7
3 meses	82,9	81,8	83,9	83,2	79,6	86,3	80,4	74,5	85,0	79,8	77,2	82,1
6 meses	80,8	79,7	81,9	80,5	76,6	83,8	78,1	72,1	83,0	78,0	75,3	80,4
1 año	78,5	77,3	79,6	77,7	73,7	81,2	75,5	69,3	80,6	75,7	72,9	78,2
5 años	67,6	66,2	69,0	66,2	61,7	70,3	61,3	54,0	67,8	68,0	64,9	70,8
10 años	55,7	54,2	57,2	48,0	42,9	52,9	45,3	36,7	53,4	52,2	48,2	56,1
15 años	41,0	39,4	42,6	26,1	21,0	31,5	21,6	12,4	32,4	37,8	32,9	42,6
20 años	28,5	26,7	30,3	11,9	7,2	17,9	.	.	.	25,3	19,3	31,7

etc., hecho que retrasa la aparición y el desarrollo de la IC y, por ende, desplaza a etapas más avanzadas de la vida la edad para la indicación de trasplante. Por todo ello, desde el inicio del trasplante, las edades tanto del donante como del receptor han experimentado un incremento progresivo de manera similar, probablemente en relación con una mayor experiencia. Sin embargo, a partir de 2007 las curvas de progresión se separan y la proporción de donantes mayores de 50 años aumenta anualmente mucho más que la de los receptores mayores de 65 años. Esta progresión ha hecho que, en estos momentos, la proporción anual de donantes mayores de 50 años supere el 50%. No está claro qué pudo ocurrir ese año, pero quizá la necesidad al incrementarse las listas de espera, el incremento de los trasplantes urgentes y una mayor experiencia en la selección de donantes hicieron que la edad más avanzada de estos se considerara como un riesgo no excesivo para la supervivencia. Hoy todos los grupos de trasplante consideran a este grupo de donantes añosos para su

aceptación. El último registro de TxC de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) muestra resultados parecidos, con un aumento progresivo en la edad de los donantes desde 2009 hasta 2017²².

El impacto de esa tendencia en la literatura mundial no está estudiado suficientemente. Aunque las guías de la ISHLT aumentaron la edad de los posibles receptores hasta 70 años en 2006²³, muchos centros aún consideran que la edad es un factor limitante para el TxC en los pacientes con IC avanzada. Los datos del Registro Español de Trasplante Cardíaco³ pueden aclarar conceptos de la interrelación de la edad entre donantes y receptores con la supervivencia. Por todo ello, se ha realizado este trabajo que analiza la supervivencia entre 4 combinaciones de edades donante-receptor. Es decir, implantar el corazón de un donante joven a un receptor joven/mayor e implantar el corazón de un donante mayor a un receptor joven/mayor. Este trabajo confirma la diferencia en la supervivencia entre los 4 grupos y que la mejor

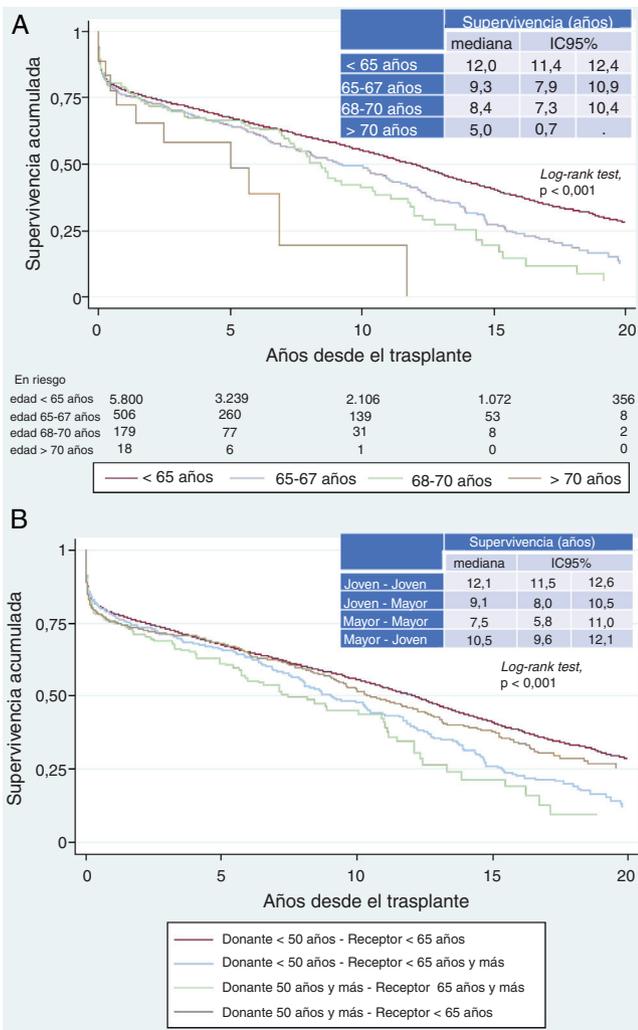


Figura 4. Análisis de la influencia de la edad y la relación receptor-donante en la supervivencia (en ambas gráficas se considera el desenlace final muerte). A: comparación por edades del receptor. *Log-rank test*, $p < 0,001$. B: comparación según relación de la edad entre receptor-donante. *Log-rank test*, $p < 0,001$. IC95%: intervalo de confianza del 95%.

combinación es implantar un corazón joven a un receptor joven y la peor, implantar un corazón mayor a un receptor mayor, si bien es en los otros grupos donde se obtienen resultados de mayor interés en práctica real.

Para decidir el punto de corte para considerar mayor a un donante, nos hemos basado en la literatura previa, ya que son varios los trabajos que han mostrado que la edad del donante por encima de 50 años se asocia con mayor riesgo de mortalidad postrasplante^{7,24}. Otros artículos han considerado un punto de corte de 50 años o más para considerar mayor al donante, y menor de 40 años para considerarlo joven, dejando fuera del análisis a los donantes de entre 40 y 49 años para que hubiera una distinción más clara entre los grupos²⁵; sin embargo, dado que existe un importante porcentaje de donantes en este intervalo, hemos considerado mantener el punto de corte de 50 años para incluir así todo el espectro de los donantes y que los resultados del análisis sean más relevantes desde el punto de vista clínico y puedan ayudar en la toma de decisiones en el mundo real.

En España, la proporción de pacientes a los que se trasplanta por encima de los 65 años es del 11%. En ellos, es más frecuente la causa isquémica como origen de la cardiopatía y la prevalencia de comorbilidades es mayor; sin embargo, la proporción de trasplantes urgentes y de ventilación mecánica es menor. Este perfil

Tabla 8

Análisis multivariantes. Efecto de la edad del donante y del receptor en la mortalidad

Variable ^a	HR ^b	IC95%	p
Donante joven-receptor mayor (joven-mayor frente a joven-joven)	1,38	1,16, 1,64	< 0,001
Donante mayor-receptor mayor	1,62	1,23, 2,13	0,001
Donante mayor-receptor joven	0,98	0,81, 1,18	0,845

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

^a El grupo de comparación es siempre donante joven-receptor joven.

^b Modelo multivariante final ajustado por: diabetes mellitus, insuficiencia renal, esternotomía previa, ventilación mecánica, tiempo de circulación extracorpórea, inducción, fallo primario del injerto, diálisis, infección el primer año, tumor (tumor cutáneo frente a ninguno y tumor no cutáneo frente a ninguno) y año del trasplante.

coincide con el reflejado en otros estudios previos, sobre todo en cuanto a la mayor prevalencia de comorbilidades y de cardiopatía isquémica en este grupo de receptores, en los que se observa siempre una tendencia, aunque habitualmente no significativa, hacia una menor proporción de TxC urgentes²⁶.

En cuanto al donante, en nuestro estudio, los mayores de 50 años son el 20%, con mayor proporción de mujeres fallecidas por causa cerebrovascular no traumática. Sin embargo, la relación de pesos receptor/donante es mejor. Este perfil es similar al de algunos registros^{15,25}, en los que igualmente la causa de muerte más frecuente en los donantes de 50 años o más es el accidente cerebrovascular; sin embargo, no se encuentra un mayor porcentaje de donantes mujeres en este grupo.

Si se analiza la distribución de los subgrupos (por combinación según edad del donante y el receptor), el número de casos en cada grupo de estudio no fue similar. Así, el más frecuente fue donante joven para receptor joven (73%) y después el grupo de donante mayor para receptor joven (16,2%). Para obtener un número suficiente de casos en los grupos menos frecuentes, donante joven para receptor mayor (7,3%) y donante mayor para receptor mayor (3,5%), se ha utilizado el Registro Español de Trasplante Cardíaco³, base de datos que comprende absolutamente todos los trasplantes realizados en España desde el primero (mayo de 1984) hasta la actualidad y que cumplimentan todos los grupos españoles de TxC.

Se encontraron diferencias significativas entre los trasplantes con receptores de más edad y los más jóvenes, con una diferencia de casi 3,5 años en las medianas de supervivencia (12 frente a 8,7 años). También, cuando se separaron los receptores en 4 grupos se pudo comprobar que, a medida que se incrementaba la edad, la probabilidad de supervivencia disminuía. De hecho, cuando eran mayores de 70 años la probabilidad de estar vivo a los 10 años fue tan solo del 19,5%. Sin embargo, no se apreciaron diferencias en la mortalidad precoz. Así, las curvas de supervivencia son idénticas al principio y se van separando progresivamente a partir de ahí. Esto puede explicarse por la supervivencia esperable según la edad del receptor, sin relación con el trasplante como tal, y podría conducir a no tener en cuenta la edad del receptor como un criterio por sí solo para contraindicar el TxC.

En cuanto a los donantes, también hubo diferencias en la mediana de supervivencia entre los pacientes trasplantados con donantes mayores y menores de 50 años (11,8 frente a 10,3 años). No obstante, en este caso la diferencia fue de 1,5 años. Parece, por lo tanto, que la edad del donante no sea tan importante como la del receptor como causa de mortalidad a largo plazo. En la curva de supervivencia se puede apreciar que la caída inicial, relacionada con el proceso perioperatorio, es mayor cuando los donantes son de más edad. A partir de ahí las curvas tienden a separarse lentamente, pero es sobre todo a partir de los 5 años cuando lo hacen de manera progresiva y clara. La edad del donante se suele considerar en la literatura científica como un factor independiente del riesgo de la mortalidad del TxC^{27,28}, aunque hay datos

contradictorios. Los datos del registro ISHLT publicados más recientemente¹¹, así como un estudio previo de la base de datos de la *United Network for Organ Sharing*²⁹, muestran que la edad avanzada del donante aumenta el riesgo de mortalidad para todos los receptores. Sin embargo, un trabajo español publicado en 2015 no encontró diferencias en la mortalidad en donantes añosos después de ajustar por factores de confusión, aunque con aumento a medio plazo del riesgo de enfermedad vascular del injerto de donantes mayores.

El análisis de las combinaciones donante-receptor, objetivo principal del estudio, mostró diferencias entre ellas. Los trasplantes con peor evolución fueron aquellos en los que se implantó un corazón de un donante mayor a un receptor también mayor (7,5 años). Las otras 3 posibilidades mostraron una curva de supervivencia similar inicialmente, pero a partir del quinto año se separan las curvas y muestran claras diferencias entre ellas. Así, las medias de supervivencia según edad del donante-receptor fueron: joven-joven, 12,1 años; mayor-joven, 10,5 años, y joven-mayor, 9,1 años. Según estos resultados, cada combinación de riesgo reduciría la supervivencia aproximadamente 1,5 años con respecto a la mejor (joven-joven, 12 años). Un estudio publicado este mismo año evaluó la relación entre la edad del donante y la del receptor dividiendo a los receptores en menores de 60 años frente a 60 años o más y donantes menores de 50 años frente a 50 años o más. La supervivencia a 5 años fue significativamente menor entre los receptores que recibieron un corazón de edad avanzada en comparación con los que recibieron un corazón más joven (el 67 frente al 73% respectivamente; *log-rank test*, $p < 0,001$)²³.

El análisis multivariante ratifica la importancia de las edades del donante y del receptor en la supervivencia. Así, los receptores de más de 65 años tienen un riesgo de mortalidad un 32% más que los receptores menores de esa edad. Además, todas las combinaciones de edades son significativas con respecto a la mejor (donante joven para receptor joven) excepto una: no existen diferencias significativas en la supervivencia entre la combinación donante-receptor mayor-joven y la de joven-joven. Esto puede hacer que se considere adecuados a los donantes de 55 años o más incluso para receptores jóvenes, sin que esto sea un predictor de peor supervivencia. Por lo demás, la significación se mantiene al ajustar las variables con las que son significativas en el análisis univariado y que en las publicaciones son conocidas como asociadas con mortalidad postrasplante^{30,31}; sin embargo, no se debe rechazar la posibilidad de trasplantar a pacientes mayores con corazones mayores (peor combinación), ya que también en estos casos la supervivencia está muy por encima de la de IC avanzada en pacientes mayores de 65 años^{32,33}.

Limitaciones

Este trabajo presenta las limitaciones propias de una base de datos que, aunque se rellenan las variables principales de manera prospectiva, el análisis y la cumplimentación de variables secundarias pueden ser retrospectivos. Sin embargo, en este caso las variables principales son fijas, no están sujetas a criterios definitorios, están cumplimentadas al 100% y no hay posibilidad de confusión. Por ello, este estudio da una fiabilidad máxima y sus resultados muestran tendencias reales. Por otro lado, es un estudio multicéntrico de un gran número de pacientes trasplantados en España que comprende el 100% de los trasplantes realizados en el periodo de inclusión y en el que participan todos los grupos españoles de trasplante. Esas características confieren una gran fiabilidad a los resultados y los hace representativos de la situación real en España, donde existe un sistema de organización de trasplantes muy desarrollado. El trabajo también ayuda a considerar que un gran número de corazones de donantes mayores

no se implantan, pero que la reducción de la supervivencia que causan, sobre todo al implantarlos a jóvenes, no es muy elevada. Un análisis exploratorio de esta posibilidad es pertinente para analizar si se podría aumentar realmente el grupo de donantes y qué estrategias de estudio se deberían llevar a cabo tanto por los grupos de TxC como por la Organización Nacional de Trasplantes.

CONCLUSIONES

Del presente análisis se puede concluir que la edad, tanto del donante como del receptor, es un factor pronóstico muy relevante en el TxC. La combinación de edades donante-receptor tiene implicaciones pronósticas que se debe conocer y sopesar a la hora de aceptar un órgano para trasplante.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- En las últimas décadas, las edades de donantes y receptores en el trasplante cardiaco han ido en aumento.
- La edad del donante se ha mostrado, en algunos estudios, como factor predictor de mal pronóstico.
- Algunos trabajos han demostrado que el trasplante cardiaco en receptores añosos puede tener resultados de supervivencia comparables a los de receptores más jóvenes.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este trabajo ofrece información sobre la comparación entre los distintos grupos (donante joven, donante mayor, receptor joven, receptor mayor) y confirma la diferencia de supervivencia entre ellos.
- La mejor combinación es implantar un corazón joven a un receptor joven y la peor, implantar un corazón mayor a un receptor mayor. Todas las combinaciones de edad tienen peor supervivencia respecto a la mejor, excepto una: no existen diferencias significativas en la supervivencia entre la combinación donante-receptor mayor-joven frente a la de joven-joven.
- Esto puede hacer que cambie el paradigma actual, al conocer que un corazón mayor no empeora la supervivencia en un receptor joven y, por lo tanto, sería posible aumentar el grupo de donantes.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.02.018>

BIBLIOGRAFÍA

1. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:1–23.

2. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:1158–1169.
3. González-Vilchez F, Almenar Bonet L, Crespo-Leiro MG, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXIX Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2017). *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:952–960.
4. Nieminen MS, Dickstein K, Fonseca C, et al. The patient perspective: quality of life in advanced heart failure with frequent hospitalisations. *Int J Cardiol*. 2015;191:256–264.
5. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1505–1535.
6. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report-2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1244–1254.
7. Reich HJ, Kobashigawa JA, Aintablian T, Ramzy D, Kittleson MM, Esmailian F. Effects of older donor age and cold ischemic time on long-term outcomes of heart transplantation. *Tex Heart Inst J*. 2018;45:17–22.
8. Roig E, Almenar L, Crespo-Leiro M, et al. Heart transplantation using allografts from older donors: Multicenter study results. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:790–796.
9. Kobashigawa J, Khush K, Colvin M, et al. Report from the American Society of Transplantation Conference on Donor Heart Selection in Adult Cardiac Transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2017;17:2559–2566.
10. Zijlstra LE, Constantinescu A, Manintveld O, et al. Heart transplantation in the 21st century in Netherlands: improved survival in the last decade. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2015;159:A9346.
11. Heck CF, Shumway SJ, Kaye MP. The Registry of the International Society for Heart Transplantation: sixth official report—1989. *J Heart Transplant*. 1989;8:271–276.
12. Griep RB, Stinson EB, Clark DA, Dong Jr E, Shumway NE. The cardiac donor. *Surg Gynecol Obstet*. 1971;133:792–798.
13. Menkis AH, Novick RJ, Kostuk WJ, et al. Successful use of the “unacceptable” heart donor. *J Heart Lung Transplant*. 1991;10:28–32.
14. Dorent R, Cantrelle C, Jasseon C, Legeai C. Heart transplantation in France: Current status. *Presse Med*. 2014;43:813–822.
15. Guihaire J, Noly PE, Martin A, et al. Impact of donor comorbidities on heart transplant outcomes in the modern era. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;24:898–904.
16. Bruschi G, Colombo T, Oliva F, et al. Orthotopic heart transplantation with donors greater than or equal to 60 years of age: A single-center experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:e55–e61.
17. Smits JM. Unlocking the potential of organ donation. *Am J Transplant*. 2017;17:2503–2504.
18. Samsky MD, Patel CB, Owen A, et al. Ten-year experience with extended criteria cardiac transplantation. *Circ Heart Fail*. 2013;6:1230–1238.
19. Felker GM, Milano CA, Yager JE, et al. Outcomes with an alternate list strategy for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1781–1786.
20. Cowger J, Shah P, Stulak J, et al. Intermacs profiles and modifiers: heterogeneity of patient classification and the impact of modifiers on predicting patient outcome. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:440–448.
21. Miller L, Birks E, Guglin M, et al. Use of ventricular assist devices and heart transplantation for advanced heart failure. *Circ Res*. 2019;24:1658–1678.
22. Khush KK, Cheriakh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; focus theme: multi-organ transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37:1155–1168.
23. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:1024–1042.
24. Daniel M, Chen C, Chung J, Goldberg L, Acker MA, Atluri P. Interaction of donor and recipient age: do older heart transplant recipients require younger hearts? *Ann Thorac Surg*. 2019;107:62–66.
25. Prieto D, Correia P, Baptista MA, Antunes MJ. Outcome after heart transplantation from older donor age: expanding the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:672–678.
26. Jamil A, Qin H, Feliuss J, et al. Comparison of clinical characteristics, complications, and outcomes in recipients having heart transplants < 65 years of age versus ≥65 years of age. *Am J Cardiol*. 2017;120:2207–2212.
27. Morgan JA, John R, Weinberg AD, et al. Long term results of cardiac transplantation in patients 65 years of age and older: a comparative analysis. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1982–1987.
28. Kilic A, Emani S, Sai-Sudhakar CB, Higgins RS, Whitson BA. Donor selection in heart transplantation. *J Thorac Dis*. 2014;6:1097–1104.
29. Hong KN, Iribarne A, Worku B, et al. Who is the high-risk recipient? Predicting mortality after heart transplant using pretransplant donor and recipient risk factors. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:520–527.
30. Foroutan F, Alba AC, Guyatt G, et al. Predictors of 1-year mortality in heart transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104:151–160.
31. Paniagua MJ, Almenar-Bonet L, Palomo J, et al. Influencia del perfil clínico del donante, receptor y tiempo de isquemia en la supervivencia del trasplante cardíaco. Subanálisis del Registro Español de Trasplante Cardíaco. *Cir Cardio*. 2015;22:279–286.
32. Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, et al. Long-term destination therapy with the HeartMate XVE left ventricular assist device: improved outcomes since the RE-MATCH study. *Congest Heart Fail*. 2005;11:133–138.
33. Daneshmand MA, Krishnamoorthy A, Samsky MD, et al. Comparison of 2-year outcomes of extended criteria cardiac transplantation versus destination left ventricular assist device therapy using continuous flow. *Am J Cardiol*. 2015;116:573–579.