



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**Resultados del Trasplante Hepático con  
Injertos de Donantes Ancianos ( $\geq 75$  Años)  
Análisis de Cohortes (1:4) en una Serie  
de 500 Casos en el Hospital Clínico  
Universitario Virgen de la Arrixaca  
2003-2016**

**D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> del Rocío González Sánchez**  
**2017**





Este trabajo forma parte del final de una serie de experiencias y de circunstancias que me han llevado a este momento. Quiero agradecer a cada una de las personas que han formado parte de este camino, y de las cuales me siento muy orgullosa de poder haberlo compartido con ellas.

A Pepe Carrión, con el que empecé mis primeros pasos en la investigación en el Departamento de Biología Vegetal, gracias por todos esos buenos ratos y por compartir conmigo uno de los días más felices de mi vida.

A Félix Romojaro, el cual me acogió en su equipo para realizar mi Tesis de Licenciatura en el CEBAS-CSIC. Gracias a Isabel Egea y a Concha Martínez, por ayudarme tanto y sentirme por primera vez parte de un Proyecto.

A mis Directores de Tesis, sin ellos esto no habría sido posible:

Al Profesor Parrilla por crear este gran equipo y hacerme partícipe de él.

A Pedro Cascales, por todos y cada uno de tus consejos. Gracias por darme la oportunidad de trabajar en tu Proyecto y haberme llenado tanto de las experiencias de todas tus pacientes. He aprendido mucho de tu lado humano hacia todas ellas.

A Pablo, gracias por escucharme, aconsejarme y hasta darme un tirón de orejas en esos cuatro metros cuadrados en los que convivimos día a día. Sin ti, no hubiera podido terminar este trabajo. Después de todos estos años has logrado despertar mi verdadera vocación, la Medicina. Estoy segura que en algún momento de mi vida seré médico, un buen médico.

A JJ por ayudarme en el trabajo estadístico y estar siempre detrás de ese teléfono, aunque fuera un domingo por la tarde.

Quería agradecer a mis padres su apoyo en todo momento, gracias por hacerme como soy. En especial a mi madre, porque siempre serás mi ejemplo de superación personal. Gracias mamá.

A mi hermano, por formar parte de mi vida y de mis experiencias.

Y por supuesto a Jesús, la persona más importante, mi mitad. Sin ti, nada hubiera sido. Gracias por apoyarme, escucharme, aconsejarme, ayudarme a cumplir mis sueños, acompañarme en los peores y en los mejores momentos. Por hacerme tan feliz.

A mis hijos, Rocío, Luís y Estrella. Por todos esos momentos que no he estado con vosotros. Gracias por ser como sois.

A cada una de las familias, que en el momento más duro de su vida, donan los órganos de su ser querido para salvar la vida a otras.

*A Jesús*

*A Rocío, Luís y Estrella*

*... no te ríndas que la vida es eso,  
continuar el viaje,  
perseguir tus sueños,  
destrabar el tiempo,  
correr los escombros,  
y destapar el cielo.*

*Mario Benedetti*



## **RESUMEN**

La disponibilidad de donantes de órganos limita el número de pacientes que se pueden beneficiar de un trasplante hepático. Actualmente, se están llevando a cabo diferentes estrategias para aumentar el número de donantes y así, disminuir la mortalidad en la lista de espera. Una de estas estrategias es la utilización de los donantes con criterios expandidos, como son los donantes de edad avanzada.

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral ha sido analizar los resultados de los trasplantes hepáticos con donantes añosos ( $\geq 75$  años), principalmente la morbilidad del trasplante, la supervivencia del injerto y la supervivencia del paciente.

Para llevar a cabo este objetivo, hemos diseñado un estudio analítico retrospectivo de cohortes. Hemos comparado nuestro grupo estudio formado por 100 pacientes trasplantados hepáticos con donante  $\geq 75$  años, con un grupo control formado por 400 pacientes trasplantados con donantes  $< 75$  años a lo largo de un período de 13 años en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Al analizar los resultados, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a las complicaciones a corto y a largo plazo del trasplante. Las supervivencias de los injertos y de los pacientes fueron similares en ambos grupos de edad. Tampoco existieron diferencias entre las supervivencias de los pacientes trasplantados con donante añoso cuya etiología fue el hepatocarcinoma y la cirrosis por Virus C con respecto al grupo control.

Por lo tanto, nuestros resultados apoyan la expansión de la edad del donante por encima de 75 años para su uso en el trasplante hepático.

## **ABSTRACT**

The availability of organ donors limits the number of patients who can benefit from a liver transplant. Currently, different strategies are being carried out to increase the number of donors and thus, reduce mortality on the waiting list. One of these strategies is the use of donors with expanded criteria, such as elderly donors.

The main objective of this Doctoral Thesis was to analyze the results of liver transplants with elderly donors ( $\geq 75$  years), mainly transplant morbidity, graft survival and patient survival.

To carry out this objective, we designed a retrospective cohort analytical study. We compared our study group consisting of 100 liver transplant patients with a donor  $\geq 75$  years, with a control group consisting of 400 patients transplanted with donors  $< 75$  years over a period of 13 years at the Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

When analyzing the results, we did not find statistically significant differences between the two groups regarding the short- and long-term complications of transplantation. Survival of grafts and patients were similar in both age groups. There were also no differences between the survivals of patients transplanted with elderly donors whose etiology was hepatocarcinoma and C virus cirrhosis with respect to the control group.

Therefore, our results support the expansion of the donor's age over 75 years for use in liver transplantation.





AASLD: Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas

ACV: Accidente cerebrovascular

AFP:  $\alpha$ -Fetoproteína

AGT: Alanino-glioxilato aminotransferasa

AST: Sociedad Americana de trasplante

BT: Bilirrubina total

CB: Complicaciones biliares

CCA: Colangiocarcinoma

DAC: Donación en asistolia controlada

DCE: Donantes con criterios expandidos

DOBU: Dobutamina

DOPA: Dopamina

DRI: Índice de riesgo del donante

ELTR: European Liver Transplant Registry

FA: Fosfatasa alcalina

GGT: Gamma GT

GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética

GPT: Transaminasa glutamicopirúvica

HBcAb: Anticuerpo del Virus de la Hepatitis B

HBsAg: Antígeno del Virus de la Hepatitis B

HCC: Hepatocarcinoma

IAM: Infarto agudo de miocardio

IHA: Insuficiencia hepática aguda

IMC: Índice de masa corporal

INR: International Normalized ratio

IRA: Insuficiencia renal aguda

IRC: Insuficiencia renal crónica

MELD: Model for End Stage Liver Disease

NOR: Noradrenalina

TACE: Quimioembolización transarterial

TAC: Tomografía axial computerizada

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network

OR: Odds ratio

PAF: Polineuropatía amiloidótica familiar

PCR: Parada cardiorespiratoria

PegIFN-Rbv: Interferon+Ribavirina

p.m.p.: por millón de población

RFC: Radiofrecuencia

RV: Ratio de máxima verosimilitud

SOFT: Survival Outcome following liver transplantation

SRTR: Scientific Registry of Transplant Recipients

TCE: Traumatismo craneoencefálico

TIPS: Transyugular intrahepatic portosystemic shunt

TOH: Trasplante ortotópico hepático

TTR: Transtirretina

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UNOS: United Network for Organ Sharing

VHB: Virus de la Hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C

VHD: Virus de la Hepatitis D



<b>1. JUSTIFICACION, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
2.1. EL TRASPLANTE ORTOTÓPICO HEPÁTICO.....	9
2.1.1. INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	10
2.1.2. CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	16
2.2. DONANTES HEPÁTICOS Y AMPLIACIÓN DE LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	18
2.2.1. ESTEATOSIS MACROVESICULAR.....	22
2.2.2. ANTICUERPOS ANTICORE VHB POSITIVOS.....	23
2.2.3. HIPERNATREMIA.....	24
2.2.4. INESTABILIDAD HEMODINÁMICA Y USO DE DROGAS VASOACTIVAS.....	25
2.2.5. TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA PROLONGADA.....	26
2.3. ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN Y CAMBIOS EN EL HÍGADO POR EL ENVEJECIMIENTO.....	27
2.4. FACTORES ASOCIADOS A LA EDAD DEL DONANTE EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	30
2.4.1. DONANTES AÑOSOS COMO FACTOR DE RIESGO.....	33
2.5. COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE Y DONANTES AÑOSOS.....	35
2.5.1. DISFUNCIÓN DEL INJERTO.....	35
2.5.2. COMPLICACIONES BILIARES.....	36
2.5.3. RECIDIVA DEL VIRUS C.....	37
2.5.4. RECIDIVA DEL HEPATOCARCINOMA.....	38
2.6. GESTIÓN DE LA LISTA DE ESPERA.....	40
<b>3. PACIENTES Y MÉTODO.....</b>	<b>42</b>
3.1. PACIENTES.....	44
3.1.1. PACIENTES Y ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	44

3.1.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	44
3.1.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES AÑOSOS.....	45
3.1.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES HEPÁTICOS.....	45
3.1.5. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	46
3.1.5.1. VARIABLES DEL DONANTE.....	46
3.1.5.2. VARIABLES DEL RECEPTOR.....	48
3.1.5.2.1. VARIABLES PRETRASPLANTE.....	48
3.1.5.2.2. VARIABLES DURANTE EL TRASPLANTE.....	51
3.1.5.2.3. VARIABLES POSTRASPLANTE.....	52
3.2. MÉTODO.....	56
3.2.1. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS.....	56
3.2.1.1. CIRUGÍA DEL DONANTE.....	56
3.2.1.2. CIRUGÍA DE BANCO.....	57
3.2.1.3. CIRUGÍA DEL RECEPTOR.....	57
3.2.2. RECOGIDA DE DATOS.....	59
3.2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	59
<b>4. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE.....</b>	<b>61</b>
4.1. VARIABLES DEL DONANTE.....	63
4.2. VARIABLES DEL RECEPTOR.....	66
4.2.1. VARIABLES PRETRASPLANTE.....	66
4.2.2. VARIABLES DURANTE EL TRASPLANTE.....	72
4.2.3. VARIABLES POSTRASPLANTE.....	73
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>80</b>
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES DE AMBOS GRUPOS.....	82

5.1.1. GENERALES.....	82
5.1.2. PERFILES CLÍNICOS DE LOS DONANTES DURANTE SU ESTANCIA EN UCI.....	83
5.2. DIFERENCIAS ENTRE LOS PERFILES CLÍNICOS PRETRASPLANTE DE LOS RECEPTORES HEPÁTICOS DE AMBOS GRUPOS.....	85
5.2.1. GENERALES.....	85
5.2.2. INDICACIÓN DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	86
5.3. DIFERENCIAS ENTRE LOS PERFILES CLÍNICOS DURANTE EL TRASPLANTE ENTRE AMBOS GRUPOS.....	89
5.3.1. VARIABLES INTRAOPERATORIAS.....	89
5.3.2. VARIABLES DEL POSTOPERATORIO INMEDIATO.....	90
5.3.3. COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	90
5.3.4. VARIABLES AL ALTA MÉDICA HOSPITALARIA.....	92
5.4. RESUMEN DE LOS PERFILES CLÍNICOS DE AMBOS GRUPOS PARA LAS VARIABLES CON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS.....	93
5.5. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO.....	94
5.6. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE.....	96
5.7. SUPERVIVENCIA DE LOS INJERTOS Y DE LOS PACIENTES CON VHC.....	99
5.8. SUPERVIVENCIA DE LOS INJERTOS Y DE LOS PACIENTES CON HCC.....	101
5.9. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA SUPERVIVENCIA.....	103
5.9.1. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO.....	103
5.9.1.1. VARIABLES DEL DONANTE.....	103
5.9.1.2. VARIABLES DEL RECEPTOR PRETRASPLANTE.....	105
5.9.1.3. VARIABLES DEL TRASPLANTE.....	106
5.9.1.4. VARIABLES DEL POSTRASPLANTE.....	106
5.9.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE.....	109
5.9.2.1. VARIABLES DEL DONANTE.....	109
5.9.2.2. VARIABLES DEL RECEPTOR PRETRASPLANTE.....	111

5.9.2.3. VARIABLES DEL TRASPLANTE.....	112
5.9.2.4. VARIABLES DEL POSTRASPLANTE.....	113
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>116</b>
6.1. SOBRE EL USO DE DONANTES SUBÓPTIMOS PARA AUMENTAR EL POOL DE DONANTES.....	118
6.2. SOBRE LA UTILIZACIÓN DE DONANTES MAYORES DE 75 AÑOS EN TRASPLANTE HEPÁTICO.....	122
6.2.1. PERFIL DEL DONANTE.....	122
6.2.2. PERFIL DEL RECEPTOR.....	127
6.3. SOBRE EL MATCHING DE DONANTES AÑOSOS PARA RECEPTORES CON HEPATOCARCINOMA.....	132
6.4. SOBRE EL USO DE DONANTES AÑOSOS PARA RECEPTORES CON CIRROSIS POR VIRUS C.....	134
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>136</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>139</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>173</b>





## **1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

A pesar de que cada vez la tasa de donación de órganos en España es mayor, persiste la escasez relativa de donantes en relación a la necesidad de órganos para el trasplante hepático. Ello hace que la mortalidad en lista de espera sigue siendo una preocupación y un problema serio en la actualidad (1).

Este constante incremento de las tasas de donación de órganos, ha sido posible gracias a la adaptación de los equipos de trasplante, a los cambios que se han producido en el tipo de donante de órganos en la última década. El perfil clásico del donante joven, en muerte cerebral por accidente de tráfico, como fuente fundamental de órganos para el trasplante, ha ido perdiendo peso y dejando paso a otros tipos de donantes como son: el donante por muerte cerebral secundaria a accidente cerebrovascular, de mayor edad y otros tipos de donante como el donante a corazón parado.

La disminución de las muertes por accidentes de tráfico, hecho fundamental y claro tras la aprobación de la nueva ley de seguridad vial en 2005, ha hecho que el porcentaje de donantes por esta causa haya decrecido drásticamente hasta alcanzar el 4,8% del total de los donantes en 2016 (2). La disminución de la población donante joven y el incremento en España de donantes en muerte encefálica por accidente cerebrovascular del donante a corazón parado, ha hecho que la edad media de los donantes, en torno a los 30 años en la década de los 90, haya pasado a más de 60 años recientemente.

Si bien es un hecho que la edad del donante va en aumento, la cuestión de cuáles son los resultados del trasplante hepático con la utilización de donantes de edades avanzadas sigue siendo un tema de estudio e interés. El concepto de donante añoso es amplio y no existe consenso, considerándose dentro de este criterio a donantes, según las publicaciones, mayores de 60, 65 y 70 años. Globalmente parece que la utilización de donantes añosos presenta unos peores resultados a largo plazo y en subgrupos de receptores con VHC+ y estadios CHILD y MELD evolucionados.

La experiencia con donantes extremadamente añosos, como puede ser el subgrupo con edades superiores a los 75 años, plantea un nuevo reto médico y organizativo, especialmente en cuanto al “matching” donante-receptor se refiere. Nuestro grupo ha planteado la cuestión en algunos trabajos previos en los que se comunicaron los excelentes resultados oncológicos con el trasplante hepático procedente de donantes mayores de 75 años tras la priorización específicamente en receptores con hepatocarcinoma. Posteriormente fueron comunicados, en un estudio piloto caso-control, los resultados globales de la utilización de estos donantes frente a donantes más jóvenes, con resultados similares de supervivencia del injerto y del receptor entre ambos grupos (3,4).

En base a lo anteriormente descrito nos hemos planteado la siguiente **HIPOTESIS DE TRABAJO:** “la utilización de donantes con una edad igual o superior a 75 años para trasplante hepático puede permitir un aumento del pool de donantes, sin afectar a los resultados evaluables de la función y supervivencia del injerto ni a la supervivencia del receptor. Este beneficio puede ser especialmente aplicable a

pacientes con hepatocarcinoma, que tienen el riesgo de ser excluidos de la lista de espera ante una eventual progresión tumoral”.

Para contrastar esta hipótesis hemos diseñado un estudio retrospectivo de casos y controles (1:4), en el que se han analizado los resultados generales de una población de pacientes trasplantados hepáticos entre 2003 y 2016, dentro del programa de Trasplante Hepático del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), con los siguientes **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Identificar las diferencias en los perfiles clínicos pretrasplante entre los pacientes sometidos a un trasplante hepático con donantes mayores de 75 años, en relación con los pacientes trasplantados con donantes de menor edad.

2. Conocer las diferencias relacionadas con la función de injerto tras el trasplante, la morbilidad y la supervivencia del injerto, además de la del paciente, entre los 2 grupos considerados.

3. Identificar los factores de riesgo específicos asociados a la supervivencia del injerto y del paciente, en la subpoblación de pacientes trasplantados con donantes mayores de 75 años.

4. Comparar los resultados obtenidos en pacientes con hepatocarcinoma tras el trasplante con donantes mayores de 75 años, en relación a los trasplantados con donantes más jóvenes por hepatocarcinoma.

5. Comparar los resultados obtenidos en pacientes con cirrosis por Virus C tras el trasplante con donantes mayores de 75 años, en relación a los trasplantados con donantes más jóvenes por cirrosis por Virus C.





### **2.1. EL TRASPLANTE ORTOTÓPICO HEPÁTICO**

El trasplante ortotópico hepático (TOH) es el tratamiento de elección para un grupo de enfermedades hepáticas en su estadio final, para pacientes con insuficiencia hepática aguda y es la alternativa más adecuada para el tratamiento del hepatocarcinoma (HCC) asociado a la cirrosis hepática cuando se cumplen los criterios de Milán (5).

La enfermedad hepática previa al trasplante puede recurrir, dependiendo de la enfermedad por la que se trasplantó, por lo que es muy importante analizar el riesgo-beneficio para cada uno de los pacientes, hay que tener en cuenta los riesgos propios de la cirugía, la inmunosupresión a largo plazo y la enfermedad recurrente, frente a los beneficios potenciales del TOH, que suponen una mayor supervivencia y una mejora en la calidad de vida de estos pacientes.

La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) y la Sociedad Americana de Trasplante (AST), en 2013, desarrollaron una guía sobre las indicaciones del TOH y una evaluación de los pacientes receptores del trasplante (6). Las indicaciones que actualmente se siguen están basadas por lo general en esas pautas.

### **2.1.1. INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO**

Las principales indicaciones del trasplante hepático incluyen la insuficiencia hepática aguda, la cirrosis hepática en estadio final, neoplasias hepáticas y enfermedades metabólicas (6,7).

#### **A. INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA (IHA)**

Es la alteración de la función hepatocelular (síntesis, metabolismo y desintoxicación) de forma aguda, en concreto, aquella encargada de los factores de coagulación (índice internacional normalizado,  $INR \geq 1.5$ ) asociado a encefalopatía hepática e ictericia en un paciente sin daño hepático crónico previo, con una evolución de este estado menor a 26 semanas, el cual conlleva un alto riesgo de mortalidad (8).

La IHA es menos frecuente en países desarrollados, su principal causa es debida a fármacos, en comparación con los países en desarrollo, en donde las principales causas son las infecciones virales (hepatitis A, B y E) (9).

El principal reto de esta indicación, es la evaluación inicial en las primeras horas de la IHA del paciente que requiera un TOH (10). Existen cuatro factores que pueden ayudar a determinar el pronóstico: etiología, gravedad de la enfermedad, edad del paciente y marcadores serológicos. Para ello, los criterios del Hospital King's College (11) han sido de gran utilidad (Tabla 1), ya que tienen una alta especificidad (82%), aunque han sido criticados por su baja sensibilidad (68%) para determinar el pronóstico de la IHA no secundaria a la ingesta de paracetamol (12).

**Tabla 1.** Criterios pronósticos del Hospital King's College para IHA (11).

Asociado a paracetamol	No asociado a paracetamol
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamol pH arterial &lt; 7.3 posterior a una adecuada reanimación con líquidos</li> <li>o</li> <li>• Dos de los siguientes tres criterios:               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Encefalopatía hepática grado <math>\geq 3</math></li> <li>◦ Creatinina sérica &gt; 3.4 mg/dL</li> <li>◦ INR <math>\geq 6.5</math></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No paracetamol Cualquier grado de encefalopatía hepática e INR &gt; 6.5</li> <li>o</li> <li>• Tres de cinco criterios:               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Edad &lt; 10 años o &gt; 40 años</li> <li>◦ BT &gt; 17 mg/dL</li> <li>◦ Ictericia &gt; 7 días previa a encefalopatía</li> <li>◦ TP &gt; 50 seg o INR &gt;3.5</li> <li>◦ Etiología no asociada a paracetamol (daño inducido por fármacos, enfermedades seronegativas)</li> </ul> </li> </ul>

En Estados Unidos, la priorización y la asignación de órganos está determinada por la United Network for Organ Sharing (UNOS), a los pacientes con IHA, los clasifica como 1A, ya que tienen una baja supervivencia si no se realiza el trasplante en siete días, por lo que tienen preferencia sobre cualquier otro paciente en lista de espera (13). Actualmente el 39% de estos pacientes se trasplanta por toxicidad al paracetamol, un 13 % a otros fármacos y en un 18% se desconoce la causa de la IHA (14).

La IHA representa un 8% de los trasplantes realizados en Europa y Estados Unidos (14). En nuestro país en 2016, constituyó un 4,2 % de los trasplantes hepáticos (15). La supervivencia a un año postrasplante es de 79-86% en centros especializados como el Hospital King's College en el Reino Unido (16).

Además de determinar el momento exacto de trasplante, también hay que tener en cuenta el momento de abandonar la indicación. En la Tabla 2 se muestran algunos indicadores para orientar la toma de decisiones (16,17).

**Tabla 2.** Indicadores para decidir un trasplante en IHA. (16,17).

- 
- Proceda al trasplante hepático:
    - Persistencia de criterios aceptados como indicadores de mal pronóstico.
    - Ausencia de comorbilidades que impacten en la supervivencia (independientes de la insuficiencia hepática aguda).
    - Ausencia de complicaciones asociadas a la insuficiencia hepática aguda que reduzcan la supervivencia.
    - Ausencia de un perfil psicosocial que sugiera pobre adaptación e impacte en la supervivencia postrasplante.
  - Mantenga en observación al paciente:
    - Pacientes que muestren mejoría sostenida de los criterios pronósticos.
    - Insuficiencia hepática aguda secundaria al uso de paracetamol, que no tenga grado 3 o 4 de encefalopatía hepática (independiente del grado de coagulopatía).
    - Cuando las características del donador son marginales: hígado con esteatosis, falta de compatibilidad ABO, edad del donador > 60 años.
  - Suspenda el trasplante hepático:
    - Evidencia de compromiso de la función del tallo cerebral (pupilas fijas y dilatadas).
    - Infección invasiva por hongos.
    - Requerimiento progresivo de apoyo inotrópico.
    - Pancreatitis grave (usualmente en insuficiencia hepática aguda asociada a paracetamol).
- 

## **B. CIRROSIS HEPÁTICA**

El trasplante es considerado la mejor opción cuando además de la cirrosis, el paciente ha sufrido complicaciones de su hipertensión portal o de la función hepática (6), ya que los pacientes con cirrosis compensada tienen una supervivencia media alrededor de 12 años (18,19). Las principales manifestaciones de la enfermedad en su estadio final son las hemorragias varicosas, la ascitis, la encefalopatía y el síndrome hepatopulmonar. Los pacientes trasplantados por cirrosis, tienen una supervivencia global al año del trasplante del 87% (20).

Las hepatopatías crónicas no colestásicas son la indicación más común del TOH en adultos, representan más del 60% de los trasplantes realizados anualmente. Están incluidas las **hepatitis virales (VHC, VHB), autoinmunes, las secundarias al consumo de alcohol, esteatohepatitis no alcohólica, hemocromatosis, enfermedad de Wilson...**

Para evaluar la gravedad de la enfermedad, la más objetiva es la escala Model for End-Stage Liver Disease (MELD), se calcula con una fórmula matemática,

correlaciona la tasa de mortalidad a tres meses de un paciente con hepatopatía terminal. Fue inicialmente desarrollado para predecir la muerte dentro de 3 meses de cirugía en pacientes que habían sido sometidos a TIPS (*transyugular intrahepatic portosystemic shunt*) (21) y es útil para determinar el pronóstico y priorizar a los pacientes en espera de trasplante.

Existen pacientes con puntos excepcionales que no contabilizan en el sistema de puntuación MELD, ya que su supervivencia se deteriora con condiciones asociadas a su enfermedad hepática crónica, estas condiciones incluyen: HCC, síndrome hepatopulmonar (6), hipertensión portopulmonar (6), polineuropatía amiloide familiar, hiperoxaluria primaria, fibrosis quística, colangiocarcinoma hiliar, trombosis de la arteria hepática (dentro de los primeros 14 días postrasplante).

Además, estos pacientes pueden tener complicaciones médicas relacionadas con su enfermedad hepática que no se reflejan en la puntuación MELD y afectan gravemente a su calidad de vida, algunas de estas complicaciones incluyen: colangitis recurrente, ascitis refractaria (22), encefalopatía refractaria hepática (23), hemorragias varicosas de repetición (24), gastropatía hipertensiva portal con pérdida crónica de sangre y prurito intratable.

### **C. HEPATOCARCINOMA**

El HCC es una de las principales indicaciones de trasplante en España, en 2016 se llegó alrededor de un 11% (15) de los trasplantes anuales. El factor de riesgo más importante para desarrollar un HCC es la cirrosis. Su incidencia es de hasta un 5% anual

en pacientes con cirrosis y VHC, y hasta un 8% anual en pacientes con VHB (25). Dependiendo del estadio, el HCC puede ser una indicación o una contraindicación para el TOH.

Los resultados del trasplante hepático para este grupo de pacientes son equivalentes a los de los pacientes sometidos a TOH sin HCC, si cumplen los Criterios de Milán, ausencia de metástasis extrahepáticas e invasión macrovascular, un solo tumor de no más de 5 cm de diámetro máximo, o 2-3 tumores, ninguno de ellos mayor de 3 cm de diámetro máximo (5). Existen otras alternativas a estos criterios, como los Criterios de San Francisco (26), pero actualmente la mayoría de centros se rigen por los de Milán, aunque se aplica una moderada ampliación de estos criterios por algunos grupos, para no excluir sistemáticamente del TOH a estos pacientes, incluso estos pacientes deben remitirse a un centro trasplantador para infraestadificar el tumor con diferentes tratamientos, para convertirse posteriormente en candidatos para el TOH.

#### **D. COLANGIOMIOMA (CCA)**

El trasplante hepático está restringido a aquellos pacientes, que tienen un CCA en estadio temprano y no pueden ser resecables por diferentes causas (6,27), además se deben someter a quimioterapia neoadyuvante, ya que está asociado a una supervivencia del 82% a los 5 años (28).

## **E. OTRAS INDICACIONES**

Existen trastornos metabólicos en el hígado con manifestaciones sistémicas (6,29), en algunos casos el trasplante puede curar la enfermedad originaria, aunque algunas manifestaciones son irreversibles.

- **Polineuropatía amiloidótica familiar (PAF):** es una enfermedad autosómica dominante que se asocia a una mutación del gen de la Transtirretina (TTR); se caracteriza por el depósito extracelular de fibras de amiloide. Más del 95% de la TTR circulante se produce en el hígado, por lo que el TOH es un tratamiento curativo, mejorando la supervivencia de estos pacientes en más de un 80% a los 5 años (30,31).

- **Hiperoxaluria primaria** es un trastorno genético en el que existe una deficiencia de la enzima alanino-glioxilato aminotransferasa (AGT) que conduce a la sobreproducción de oxalato, que se deposita en el riñón, causando en última instancia insuficiencia renal (32). Los pacientes con insuficiencia renal por hiperoxaluria primaria se benefician de un trasplante doble de riñón/hígado (6).

Existen otras indicaciones que tienen un menor número de casos, como la **enfermedad poliquística hepática**, que provoca un deterioro grave en la calidad de vida de los pacientes que la padecen (33,34). La supervivencia con el TOH a los cinco años es del 92% y en un 91% mejora la calidad de vida (34). El **tumor neuroendocrino metastásico** se caracteriza por un crecimiento lento, cuando la enfermedad en el hígado no es resecable es considerada la única indicación para TOH en cáncer metastásico (27). El estudio más grande hasta ahora realizado se encontró que la supervivencia a los cinco años era del 52% con un intervalo libre de enfermedad del 30% (35).

### **2.1.2. CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO**

Gran parte del éxito de cualquier trasplante de órgano sólido reside, no sólo en saber establecer cuándo está indicado realizarlo, sino también cuándo no se debe ofertar. Esto es una necesidad que nace del hecho de que la donación de órganos es algo limitado, y por tanto cada intervención debe llevarse a cabo ofreciendo las máximas garantías posibles de supervivencia del paciente y del injerto.

Por todo ello, es de vital importancia que los pacientes subsidiarios de recibir un trasplante hepático sean cuidadosamente seleccionados y sometidos a un riguroso estudio que descarte, en la medida de lo posible, todo aquello que pueda condicionar una mala evolución postrasplante. Por ello, las contraindicaciones, al igual que las indicaciones, son algo cambiante. En este sentido, la mejoría en el pronóstico de enfermedades antes consideradas letales a muy corto plazo ha obligado a cambiar conceptos hasta hace poco tiempo inadmisibles. Así, patologías como el portador del Virus de la Inmunodeficiencia Humana, con los nuevos antivirales, puede dejar de ser una contraindicación absoluta y llegar a convertirse en sólo uno de los problemas que debe ser considerado como factor de peor evolución postrasplante, tal y como ocurre con otros problemas (obesidad, etc.).

#### **A. CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS**

Son las que impiden de manera tajante y definitiva la realización de un trasplante hepático. Generalmente son compartidas por los programas de otros trasplantes de órganos sólidos, puesto que hacen referencia a temas generales y

comunes a todos ellos. Dentro de estas patologías se engloban: **1)** patología neoplásica diseminada, **2)** patología infecciosa que no puede ser controlada a pesar de una terapéutica antibiótica apropiada, incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, **3)** patología cardíaca avanzada, con mal pronóstico a corto plazo o que suponga una contraindicación para la cirugía, **4)** patología pulmonar evolucionada con hipoxemia importante, descartándose por supuesto el síndrome hepatopulmonar (6).

Se trata de establecer unos criterios mínimos para no someter a un trasplante hepático a un paciente cuya supervivencia se vería seriamente disminuida a causa de una patología de base, que implicaría por sí misma un mal pronóstico a corto plazo con o sin trasplante. No obstante, no existe un consenso total en esta materia, y quedan aún cuestiones por resolver que son de una gran importancia, como la definición de las edades límite, tanto inferior como superior, para realizar un trasplante.

Existe una contraindicación que aborda la necesidad de considerar no viable la realización de un trasplante en sujetos con determinadas condiciones sociales y/o psicológicas. De este modo, se debería valorar la no inclusión en el programa de aquellos pacientes con incapacidad para entender lo que significa el procedimiento al cual va a ser sometido, pacientes con nulo apoyo social en los que se prevea un seguimiento inadecuado o una mala adherencia al tratamiento, pacientes con enfermedades psiquiátricas graves o aquellos a los cuales les va ser imposible seguir correctamente el tratamiento y/o acudir los controles rutinarios postrasplante.

## **B. CONTRAINDICACIONES RELATIVAS**

Son aquellas circunstancias que no excluyen el trasplante de una manera definitiva pero que inciden negativamente en el trasplante. Suelen ser impedimentos de índole anatómica para realizar una correcta técnica quirúrgica o patologías que conllevan un peor pronóstico postrasplante. Entre ellas destacan: **1).**-La trombosis venosa portal (obligaría a realizar la anastomosis venosa entre la porta del donante y la confluencia de vena mesentérica superior y esplénica del receptor); **2).**-Los shunt quirúrgicos (porto-cava, etc.); **3).**-La insuficiencia renal en programa de diálisis (se ha asociado a una mala evolución post-trasplante); y **4).**-El factor tiempo (es importante, pues determinadas contraindicaciones pueden modificarse con la evolución de la enfermedad o con otros tratamientos). Así, existen contraindicaciones relativas de índole temporal, que no suponen una exclusión definitiva, pero si aparecen en un momento dado en un determinado paciente, obligan a posponer el trasplante hasta que las circunstancias que han motivado dicha exclusión cambien o desaparezcan.

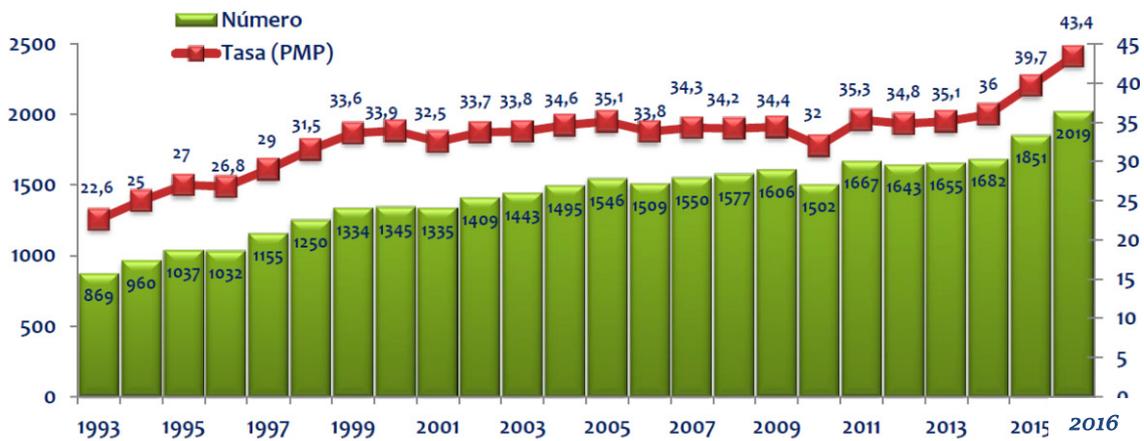
Dentro de ellas se incluye el etilismo y/o el uso de drogas de manera activa en los 6 meses previos al trasplante (36).

## **2.2. DONANTES HEPÁTICOS Y AMPLIACIÓN DE LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN**

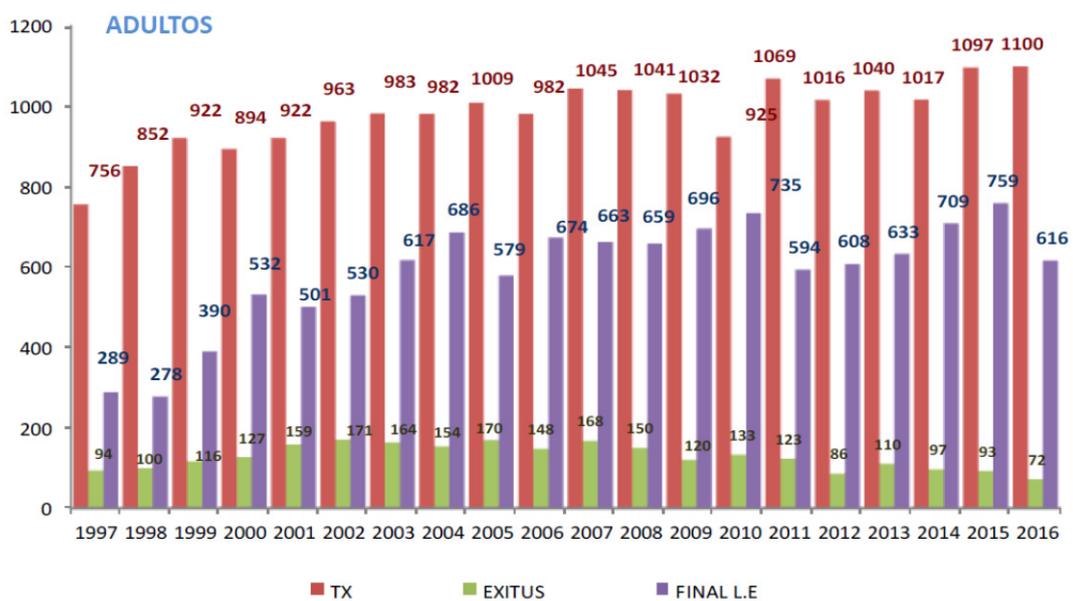
A pesar de que cada vez la tasa de donación de órganos en España es mayor, con una tasa de 43.4 por millón de habitantes en el año 2016 (2) (Figura 1), la escasez relativa de donantes en relación a la necesidad de órganos para el trasplante hepático, hace que la mortalidad en lista de espera siga siendo una preocupación y un problema

de ferviente actualidad (1,37). Según datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) (15) en el año 2016, se trasplantaron 1100 pacientes, quedaron 616 en lista de espera y fallecieron en la misma 72 pacientes. (Figura 2)

**Figura 1.** Número total y tasa anual (p.m.p) de donantes de órganos. España. 1993-2016. Gráfico procedente del dossier de donación 2016 de la ONT.



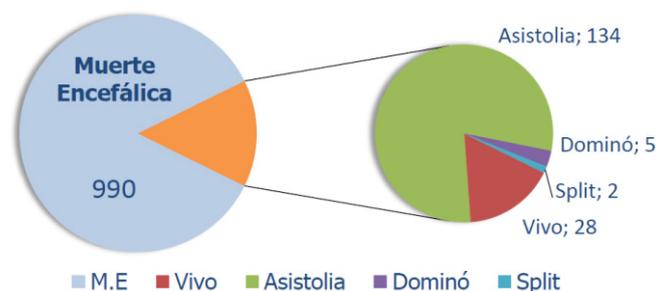
**Figura 2.** Evolución de la lista de espera del trasplante hepático. Gráfico procedente del dossier hepático 2016 de la ONT.



Como consecuencia se están llevando a cabo diferentes estrategias para aumentar el pool de donantes, como la reducción del número de negativas familiares durante la entrevista de donación, así como a buscar nuevas fuentes tales como el donante vivo, donante en asistolia, el uso de un injerto hepático para dos donantes mediante técnicas de partición hepática, el uso de donantes subóptimos (donantes añosos y con esteatosis hepática), donantes VHC+ para receptores VHC+, trasplante hepático domino, etc. (38-46).

En el 2016, el 85.42% de los injertos hepáticos provenían de donantes con diagnóstico de muerte encefálica, seguido de los donantes en asistolia (11.56%) y con un porcentaje más bajo el donante vivo (2.4%) (15). (Figura3).

**Figura 3.** Trasplante hepático. Actividad en España. 2016. Gráfico procedente del dossier hepático 2016 de la ONT.

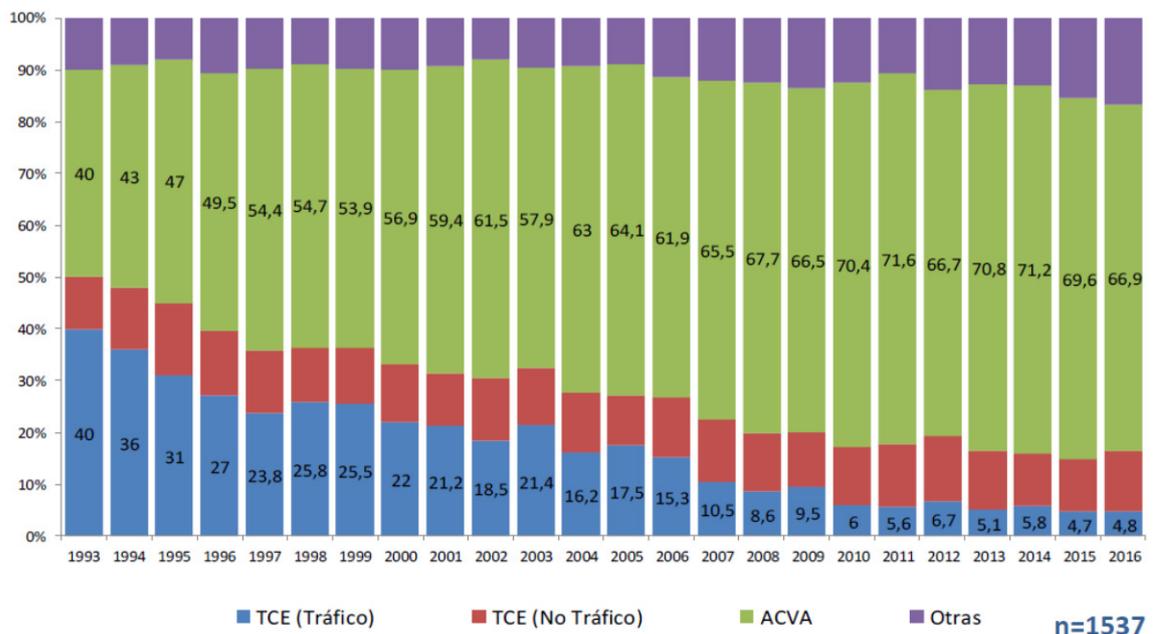


Este constante incremento de las tasas de donación de órganos ha sido posible gracias a la adaptación de los equipos de trasplante a los cambios que se han producido en el tipo de donante órganos acaecidos en la última década. El perfil clásico del donante joven, en muerte cerebral por accidente de tráfico, como fuente fundamental de órganos para el trasplante, ha ido perdiendo peso y dejando paso a

otros tipos de donantes como son: el donante por muerte cerebral secundaria a accidente cerebrovascular, de mayor edad y otros perfiles como el donante a corazón parado.

La disminución de las muertes por accidentes de tráfico, hecho fundamental y claro tras la aprobación de la nueva ley de seguridad vial en 2005, ha hecho que el porcentaje de donantes por esta causa haya decrecido drásticamente hasta alcanzar el 4,8% del total de los donantes en 2016 (2). La disminución de la población donante joven y el incremento en España de donantes en muerte encefálica por accidente cerebrovascular del donante a corazón parado, ha hecho que la edad media de los donantes, en torno a los 30 años en la década de los 90, haya pasado a más de 60 años recientemente. (Figura 4).

**Figura 4.** Donantes de hígado. Causa de muerte. Gráfico procedente del dossier hepático 2016 de la ONT.



Los cambios sociodemográficos de nuestra actual sociedad han producido variaciones, no sólo en las características de los donantes, sino también en los receptores, con un aumento de la edad media y de la esperanza de vida, así como una mayor prevalencia de enfermedades crónicas. Actualmente, los criterios para la elección de un órgano han ido cambiando, se están utilizando hígados que antes eran considerados subóptimos (42).

Los **donantes con criterios expandidos (DCE)** (47-53) se incluyen aquellos donantes que por sus características son considerados de riesgo inmediato de disfunción del injerto o fallo primario después del implante, a medio y largo plazo (43,44). En este grupo de DCE se incluyen aquellos órganos que presentan alguna de las siguientes características:

### **2.2.1. ESTEATOSIS MACROVESICULAR**

Los hígados que aparecen con esteatosis son biopsiados para la determinación histológica del contenido de grasa. La esteatosis macrovesicular grave se asocia con malos resultados en el funcionamiento primario del injerto (54-60). Los resultados son más variables cuando se utilizan órganos con esteatosis moderada. Existen diferentes estudios que han demostrado lo siguiente:

Ploeg et al. (57) analizaron 158 biopsias de hígado de donantes y encontraron que la esteatosis moderada (30% a 60% de contenido de grasa) se asoció con el desarrollo de disfunción primaria del injerto.

Otro estudio clasificó la esteatosis de los donantes como leve (<30%), moderada (30-60%) y masiva (>60%) encontró una mayor frecuencia de disfunción primaria del injerto y malos resultados en el funcionamiento primario del injerto cuando los donantes tenían esteatosis moderada o masiva. En comparación con los pacientes que recibieron hígado con esteatosis leve, la supervivencia del injerto al mes fue ligeramente inferior en los que recibieron hígado con esteatosis moderada y se redujo sustancialmente en aquellos que recibieron injertos con esteatosis masiva.

Angele et al. (61) analizaron 225 trasplantes consecutivos demostrando que la esteatosis del donante  $\geq 30\%$  estaba asociada con una disfunción precoz del injerto y que la supervivencia de los receptores a los cinco años fue similar entre los pacientes que recibieron injertos con esteatosis <30% y >30%.

Spitzer et al. (62) en una revisión retrospectiva de 5051 TOH, encontraron en el análisis multivariante que los hígados con donantes con más de 30% de esteatosis macrovesicular presentaban un mayor riesgo de pérdida de injerto. Al año, el 17% de los injertos habían fracasado.

Por lo que actualmente se trata de evitar el uso de órganos con más del 40% de infiltración grasa. (45,63).

### **2.2.2. ANTICUERPOS ANTICORE VHB POSITIVOS**

Se recomienda generalmente que los injertos de los donantes positivos de anticuerpos del VHB (HBcAb) se ofrezcan a los receptores positivos del antígeno de superficie del VHB (HBsAg), aunque los receptores que carezcan de marcadores del

VHB también pueden ser elegibles siempre que reciban una profilaxis eficaz postrasplante. El uso de la inmunoglobulina de la hepatitis B o un antiviral oral reduce el riesgo de infección por el VHB en los pacientes HBsAg-negativos que reciben un hígado positivo al HBcAb (64-67).

Angelico et al. (68) analizaron 1437 TOH, los injertos HBcAb-positivos fueron trasplantados en 219 receptores, de los cuales un 30% fueron positivos para HBsAg. Los pacientes que recibieron hígados de donantes positivos para HBcAb presentaron un mayor riesgo de pérdida del injerto en comparación con aquellos que recibieron hígados de donantes negativos para HBcAb. El riesgo era mayor entre los receptores que eran negativos para HBsAg que entre los que tenían HBsAg positivo.

Más controvertido es el uso de hígados de donantes que son positivos para HBsAg. El trasplante de estos injertos se ha descrito (69,70), pero probablemente no se ofrecen a los pacientes que son negativos para HBsAg o para los receptores que tienen una infección por VHD concurrente ya que estos pacientes pueden desarrollar enfermedad severa relacionada con VHD después del trasplante.

### **2.2.3. HIPERNATREMIA**

Los resultados del TOH son peores si los donantes tienen hipernatremia >150 mEq/L (71), la hipernatremia de los donantes es un factor que afecta a la función del injerto, junto con una estancia prolongada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (72), el balance hídrico negativo resultante del tratamiento agresivo del edema cerebral y la secreción de la hormona antidiurética después de la muerte encefálica.

En dos estudios, la tasa de pérdida de injerto en el transcurso de un mes de trasplante se incrementó cuando el nivel de sodio en plasma del donante superó los 155 mEq/L (73,74).

Otros autores observaron una relación directa entre los niveles de sodio en el suero de los donantes y el grado de disfunción primaria del injerto (75).

#### **2.2.4. INESTABILIDAD HEMODINÁMICA Y USO DE DROGAS VASOACTIVAS**

La inestabilidad hemodinámica se define como un descenso de la presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg durante más de 15 minutos (76). Datos de UNOS muestran que aquellos órganos procedentes de donantes con episodios de hipotensión prolongada no se asocian a mayor riesgo de pérdida del injerto tras el trasplante (77). Existen controversias respecto a si la parada cardíaca reversible del donante afecta negativamente la calidad del injerto (78) o por lo contrario ejerce un efecto protector sobre éste (79), no existe la suficiente evidencia sobre su efecto beneficioso en el TOH (80).

En un estudio reciente no se encontró relación entre la existencia de parada cardiorrespiratoria del donante y la disfunción del injerto, incluso cuando la parada sobrepasaba los 15 minutos de duración o cuando los valores de transaminasas triplicaban el límite de la normalidad, posiblemente relacionado con la estabilidad hemodinámica conseguida tras la parada (81). En dicho estudio como en otro publicado por Wilson et al. (82) tampoco se demostró un beneficio de la parada cardíaca sobre la evolución post-trasplante.

El efecto de los vasopresores en la funcionalidad del injerto está relacionado con su efecto en la reducción del flujo hepático. Mor et al. (76) destacaron que el uso de dopamina a dosis vasoconstrictoras por sí mismo no es perjudicial si la presión sistólica permanece por encima de 90 mmHg, recomendando mantener estable la presión del donante monitorizando la presión venosa central utilizando productos sanguíneos y fluidos. La dosis de dopamina  $>15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  asociado a hipotensión están relacionadas con la aparición de disfunción del injerto.

Otros autores como publicaron que dosis menores de dopamina ( $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  y  $>6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  respectivamente) también se relacionaban con la aparición de disfunción del injerto (71,83).

#### **2.2.5. TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA PROLONGADA**

Los hígados de los donantes se conservan típicamente en una solución de preservación de 0 a 4°C tras su extracción. La preservación en frío conduce a una lesión hepática junto con el aumento del tiempo de isquemia fría.

Los primeros estudios mostraron que si el tiempo de isquemia fría era superior a 18-20 horas aumentaban las tasas de disfunción primaria del injerto (57), y la necesidad de trasplantes dentro de los primeros 14 días del TOH (84). Estudios posteriores mostraron inicialmente una mejor función de injerto y una mayor supervivencia del injerto y del paciente cuando tiempo de isquemia fría era menor de 12 horas (71,85).

En otro estudio europeo encontraron una interacción negativa entre el tiempo de isquemia fría superior a 12 horas y la edad del receptor mayor o igual a 60 años. (86) y se asociaron complicaciones biliares y estenosis intrahepáticas con tiempos de isquemia fría superiores a 12 horas. (87).

También existen otras características que forman parte de estos DCE: la acidosis metabólica (72), arteriosclerosis (88), infecciones y positividad para determinadas serologías (89), donante vivo y los donantes a corazón parado también se incluyen en este concepto (90). La aceptación por los centros de trasplante de algunos de estos injertos procedentes de DCE ha permitido disminuir la mortalidad en lista de espera (91-92), sin embargo, su uso parece estar asociado con un incremento de la morbimortalidad; esto queda reflejado en un aumento de la incidencia de disfunción del injerto después del TOH, lo cual afecta tanto a la supervivencia del injerto como del paciente (77).

Una de las características más importantes de los DCE es la edad avanzada (46), este tema lo veremos con más detenimiento en los siguientes apartados. Para comenzar explicaremos el envejecimiento de la población y del hígado.

### **2.3. ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN Y CAMBIOS EN EL HÍGADO POR EL ENVEJECIMIENTO**

Como ya hemos dicho con anterioridad, se están produciendo cambios sociodemográficos de gran importancia en nuestra población, uno de ellos es el envejecimiento de la misma. Este envejecimiento se inicia en la segunda mitad del

siglo XX y previsiblemente será más acentuado en el siglo XXI y puede considerarse un éxito de las políticas de salud pública y el desarrollo socioeconómico, pero también constituye un reto para la sociedad, que debe adaptarse a ello para mejorar al máximo la salud y la capacidad funcional de las personas mayores, así como su participación social y su seguridad. Actualmente en España, la población de más de 70 años representa en la actualidad el 9,42% con una esperanza de vida media en 2016 de 82,71 años (93). Por lo que es de gran importancia conocer las patologías de la población de mayores de 65 años que constituye parte de la gran población anciana.

El hígado juega un escaso papel en el envejecimiento, debido a la ausencia de enfermedades hepáticas específicas de la edad avanzada, aunque en estos últimos años se han publicado varias revisiones sobre este tema (94-97). Los cambios anatómicos y funcionales del hígado ligadas al envejecimiento, justifican que en el anciano la frecuencia y comportamiento clínico y evolutivo de algunas enfermedades hepáticas sean diferentes de las de pacientes más jóvenes. Por otra parte, la posible coexistencia de la enfermedad hepática con otras enfermedades, como hipertensión arterial, diabetes o patología cardiovascular, puede influir negativamente en el curso evolutivo y el pronóstico de la hepatopatía en los ancianos (98).

Para seleccionar adecuadamente los donantes añosos y conseguir un buen funcionamiento de éstos después del trasplante, hay que tener en cuenta una serie de procesos y cambios asociados al envejecimiento del hígado:

### **A. CAMBIOS EN EL HÍGADO**

El hígado experimenta una reducción del peso y del volumen del 24 al 37%, calculado en base a estudios ecográficos y a estudios de autopsia, este fenómeno se denomina atrofia senil, debida a la disminución del número de hepatocitos, a pesar de que para compensar esta pérdida estos aumentan su tamaño. La atrofia del órgano se atribuye a una disminución de la capacidad regenerativa que impide la reposición de las células que mueren al finalizar su ciclo vital (99-101).

Este proceso se inicia alrededor de los 50 años y se intensifica a medida que progresa la edad. Hasta los 50 años, el peso del hígado es el 2,5% del peso corporal (102), descendiendo a partir de ese momento hasta el 1,6% a los 90 años (99,103). La atrofia hepática varía según la raza, en los caucásicos el peso del hígado disminuye entre los 50-60 años, a partir de los 80 años, el peso es de 1410 gramos (104). Esta diferencia en las razas parece estar ligada a factores nutricionales: mayor peso cuanto mayor es la ingesta proteica (105).

Existen cambios morfológicos del hígado debidos a la edad, moldeándose para adaptarse a los órganos vecinos, adquiriendo así unos surcos y protuberancias en su superficie (103).

También hay cambios histológicos en el hígado añoso, hay un aumento del tamaño de los hepatocitos, con presencia en el citoplasma de lipofuscina, que es el producto terminal de la peroxidación lipídica en los lisosomas, aparecen núcleos hiper Cromáticos, a menudo binucleados y con frecuencia vacuolados, y se produce un aumento de la densidad del estroma conectivo portal.

Aparecen cambios funcionales que pueden contribuir a la aparición de enfermedades hepáticas, el más importante es la reducción del flujo sanguíneo en el hígado (99), también disminuye la capacidad fagocitaria de las células de Kupffer, y se reduce la actividad del citocromo P 450.

La reducción del flujo sanguíneo hepático tiene importancia en la metabolización que se efectúa básicamente en el primer paso de la circulación a través del hígado.

En los hígados añosos no se detectan alteraciones analíticas si no presentan alteraciones histológicas, excepto una disminución moderada y ocasional de las proteínas totales, a expensas de la albúmina sérica, de modo que cualquier aumento de las enzimas hepáticas o de la bilirrubina sérica debe interpretarse como indicativo de la existencia de una lesión hepática. Las únicas excepciones a este criterio son la elevación aislada de las fosfatasas alcalinas, que puede ser debido a una enfermedad ósea asintomática, del tipo de la enfermedad de Paget o de la osteomalacia, y la elevación aislada de GGT que obliga a descartar una situación de inducción enzimática asociada.

A pesar de estas alteraciones existe suficiente reserva funcional hepática para permitir la utilización de hígados de personas de edad avanzada para el trasplante.

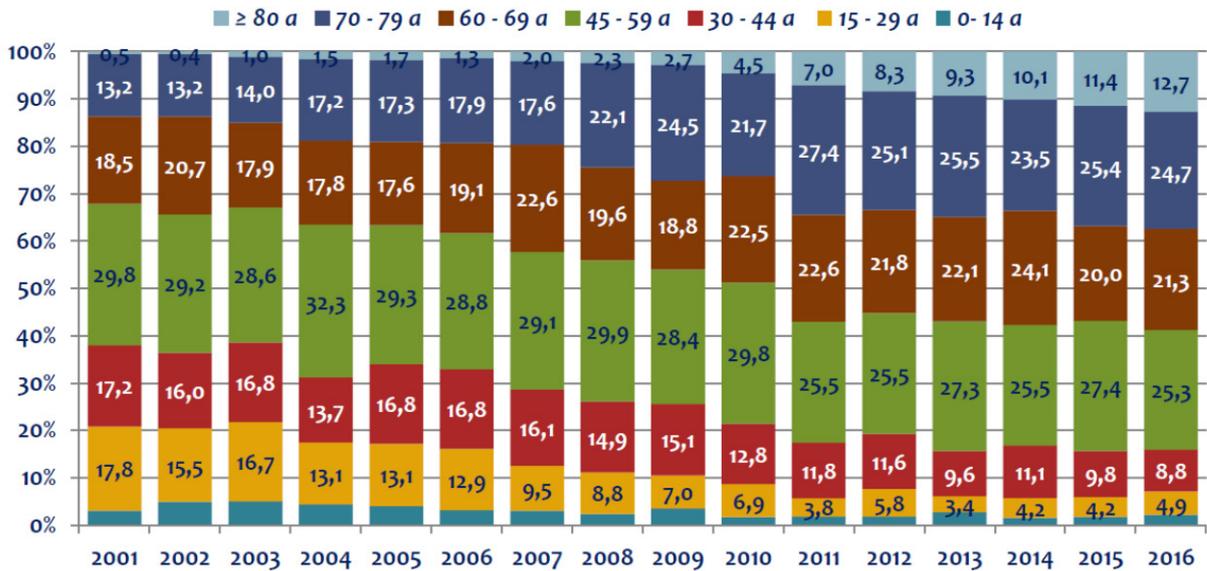
#### **2.4. FACTORES ASOCIADOS A LA EDAD DEL DONANTE EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO**

Se han evaluado múltiples características relacionadas con los donantes y los trasplantes asociados con los resultados del receptor (54,76,106-113). Como ya hemos

dicho antes, uno de esos factores es la edad avanzada del donante. El concepto de donante añoso es amplio y difuso, considerándose dentro de este criterio a donantes, según las publicaciones, mayores de 60, 65 y 70 años. En España, la edad de los donantes ha ido creciendo, entre 1984 y 1995, sólo el 11,5% de los donantes eran mayores de 55 años (114), actualmente el 21,3% tienen entre 60-69 años, el 24,7 % tienen entre 70-79 años y un 12,7 % son mayores de 80 años (2). Figura 5.

Los estudios basados en las grandes series de pacientes de los registros de trasplantes, han evaluado los efectos de la edad del donante en la supervivencia del paciente y del injerto. (86, 114-121). En un análisis reciente de los datos del European Liver Transplant Registry (ELTR), la supervivencia del injerto fue significativamente mayor si los órganos procedían de donantes menores de 55 años frente a donantes mayores de 65 años (115). Un estudio de los datos recogidos entre 1991-2013 del Registro Español de Trasplante Hepático, muestra que la edad del donante influye en el resultado del TOH, la supervivencia del injerto con donantes mayores de 55 años fue peor que la de los donantes menores de 55 años, este resultado fue más evidente a los 5 años del TOH (114). Feng et al. (90) han analizado los factores de riesgo de los donantes mayores de 60 años, siendo la edad el factor de riesgo más fuerte para el fracaso del injerto. En un análisis retrospectivo realizado con los datos obtenidos de la UNOS, encontraron que los TOH con donantes mayores de 45 años aumentaron el riesgo de fracaso del injerto a los 90 días del trasplante, y que un tiempo de isquemia frío prolongado junto con donantes de edades avanzadas se asociaron a una disminución en la supervivencia del injerto (122).

**Figura 5.** Evolución de los grupos de edad de donantes de órganos en muerte encefálica. España. 2001-2016. Gráfico procedente del dossier de donación 2016 de la ONT.



En un análisis prospectivo encontraron una mayor incidencia de complicaciones y fracaso del injerto hepático, si la edad de los donantes era mayor de 60 años (123).

Otros estudios muestran resultados diferentes. Anderson et al. (124) analizaron 741 TOH realizados entre 1990 y 2007 y no encontraron diferencias significativas en la supervivencia del injerto y del paciente con donantes menores de 60 años, sin embargo, al compararlos con donantes  $\geq 60$  años, observaron que los TOH posteriores al 2001 tenían una mayor supervivencia tanto del injerto como del paciente, en relación a la disminución a partir de ese año de los tiempos de isquemia fría, por lo que la edad en sí no es una desventaja en el TOH, sino está asociada a otros factores. Alamo et al. (125) llevaron a cabo un estudio caso-control y examinaron los resultados de 129 hígados trasplantados con donantes mayores de 70 años, no observaron diferencias en la supervivencia, pero sí más incidencias de ascitis y disfunción del

injerto, obtuvieron factores de mal pronóstico en los donantes con diabetes, hipertensión y peso superior a 90 kg. Por lo que concluyeron que los TOH con donantes añosos son seguros si la selección donante-receptor es buena. Kim et al. (126) analizaron retrospectivamente los resultados de los TOH con hígados mayores o iguales a 65 años, los resultados indicaron que factores como Hepatitis C como etiología de la enfermedad hepática, MELD>20, y glucosa en suero mayor de 200 mg/dl en el momento de la recuperación hepática eran factores de riesgo para la supervivencia de los receptores, pero no la edad en si del donante.

#### **2.4.1. DONANTES AÑOSOS COMO FACTOR DE RIESGO**

Desde hace unos años, se están desarrollando fórmulas para predecir el resultado del TOH, en todas ellas la edad del donante es un factor de riesgo. Una de las más importantes ha sido la desarrollada por el grupo de Feng (90). Han utilizado la base de datos de UNOS para identificar los factores de riesgo de los donantes que pueden predecir la pérdida del injerto, estos factores son: **edad mayor de 60**, talla, causa de muerte (ACV), Split, raza negra, procedencia y tiempo de isquemia fría. Con estos factores crearon un índice de riesgo de donante (DRI). Los receptores de injertos con DRI<1.2 tuvieron una supervivencia del injerto superior al 80% al año en comparación con los DRI>2, que tuvieron una supervivencia del 71,4% al año. Pero este índice no es aplicable a todos los países.

En Europa, el análisis de la base de datos de Eurotransplant mostró otros factores de riesgo que se asociaron al fracaso del injerto, estos factores fueron: **edad**

**del donante**, donación en asistolia, Split, GGT previa al TOH, procedencia y asignación de rescate. (127).

Debido a que la supervivencia del paciente tras el trasplante no solo depende del donante, sino también de su estado previo a la cirugía, a menudo hay que aceptar o no donantes de alto riesgo para receptores de alto riesgo. Así se creó el modelo SOFT, para ver los resultados de la supervivencia después del TOH, incluyendo tanto los factores del donante, los del receptor y los tiempos de isquemia fría, para aceptar o no el injerto. La **edad del donante >70** es la variable de mayor peso en la puntuación SOFT (128).

Halldorson et al. (129) y otros autores (130) trataron de identificar los malos resultados en el post-TOH entre las combinaciones donante-receptor para mejorar la asignación de órganos a los receptores y obtener una mayor supervivencia. Crearon la puntuación D-MELD, que se calculó como el producto del MELD y la **edad del donante**. A mayor D-MELD peores resultados.

Dutkowski et al. (131), intentaron detectar combinaciones desfavorables de donante-receptor analizando diferentes factores: **edad del donante**, edad del receptor, MELD, estado previo al TOH....

La edad avanzada del donante también representa un factor desfavorable para la recidiva de neoplasias, como el HCC (132).

Por lo que la edad del donante es una de las variables principales en todos los sistemas que evalúan el riesgo de pérdida del injerto o de muerte del paciente.

## **2.5. COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE Y DONANTES AÑOSOS**

La edad del donante también se ha descrito como un factor de riesgo en el desarrollo de algunas complicaciones específicas, como la disfunción del injerto, las complicaciones biliares y la recidiva agresiva del VHC y del HCC.

### **2.5.1. DISFUNCIÓN DEL INJERTO**

El aumento de donantes con criterios expandidos puede afectar a la función inicial del injerto tras el trasplante y en consecuencia ser responsable de una disminución de la supervivencia tanto del injerto como del paciente (77). Pero no solamente afectan las características del donante, además hay que tener en cuenta al receptor y a la cirugía, y es determinante en la evolución clínica del paciente (133).

Tras el TOH muchos injertos presentan cierto grado de disfunción, desde el punto de vista clínico como analítico, esta alteración varía desde formas leves hasta grados muy severos de disfunción, pudiendo llegar en ocasiones a ser irreversible (57,76).

El hígado trasplantado sufre diferentes tipos de lesiones desde el momento previo a la extracción en un donante cadáver hasta su implante, durante los tiempos de isquemia fría y caliente, así como tras la reperfusión (45), estas lesiones aumentan en los casos de donantes marginales (134), siendo la responsable de la mayor incidencia de disfunción del injerto en estos casos (77).

### **2.5.2. COMPLICACIONES BILIARES**

En los últimos años, numerosos estudios han demostrado que la edad del donante puede estar relacionada con una mayor prevalencia de las estenosis biliares. Thorsen et al. (135) compararon trasplantes hepáticos con **donantes >75 años** y trasplantes con donante entre 20-49 años y observaron que los trasplantes con donante añoso tenían más complicaciones biliares, aunque sin diferencias en la supervivencia de ambos grupos. Verdonk et al. (136) encontraron que la incidencia de estenosis anastomóticas aumentó en un período de tiempo posiblemente relacionado con un aumento en el uso de Injertos de **donantes con criterios ampliados**. De la misma forma, Sundaram et al. (137) vieron que después de la introducción de la puntuación MELD, la tasa de estenosis biliares aumentó, ya que el MELD es un factor de riesgo junto con la **edad del donante**, tener una fuga biliar previa y una coledocolostomía son factores de riesgo para las estenosis biliares

Heidenhain et al. (138) analizaron casi 2000 pacientes retrospectivamente y encontraron que la **edad del donante** y el tiempo de isquemia fría fueron factores de riesgo para el desarrollo de lesiones biliares de tipo isquémico después del trasplante de hígado.

Serrano et al. (123) detectaron que las estenosis biliares no anastomóticas fueron cuatro veces más frecuentes en el grupo de **donantes ≥60 años**, además las complicaciones arteriales y la edad de los donantes fueron factores de riesgo independientes asociados con estas estenosis biliares. El desarrollo de estas estenosis podría estar relacionado con la lesión por isquemia en la reperfusión.

Datos experimentales han demostrado que la lesión por isquemia de reperfusión afecta significativamente al árbol biliar. Los estudios in vitro realizados en humanos con muestras histológicas y moleculares del conducto biliar han observado que el tracto biliar es el más sensible a esta lesión isquémica (139).

Ghinolfi et al. (140) demostraron que los TOH con **donantes mayores de 80 años** se asocian a una mayor tasa de estenosis no anastomóticas, sin embargo, sugieren que con una buena selección donante-receptor se pueden lograr resultados adecuados. Estos autores comprobaron que receptores con MELD alto y donantes hemodinámicamente inestables se asociaron a estas estenosis y a una peor supervivencia del injerto.

### **2.5.3. RECIDIVA DEL VIRUS C**

Se ha demostrado que los pacientes con VHC y el uso de **donantes añosos** en estos TOH disminuyen la supervivencia de estos pacientes (141,142).

Lake et al. (143), utilizando los datos del American Scientific Registry de los receptores de trasplante hepático, analizaron el impacto de la **edad del donante** en la supervivencia de pacientes con VHC, VHB y pacientes con virus negativos. En los pacientes con VHC, el factor más fuerte relacionado con una peor supervivencia del injerto fue la **edad del donante, sobre todo >60 años**. En otro estudio posterior confirmaron estos hallazgos (144-148).

Análisis del Registro español de trasplante hepático asocian una menor supervivencia del injerto en pacientes infectados por VHC cuando los donantes eran **>50 años** (148).

Ghinolfi et al. (144) al analizar los TOH con donante  $\geq$  **80 años** de edad, encontraron que la supervivencia del injerto a los 5 años fue menor para los receptores con VHC. También se ha demostrado que existe una correlación entre la fibrosis acelerada del hígado, el VHC y los injertos con donantes añosos (149, 150).

El aumento de la edad de los donantes y la mayor proporción de pacientes tratados con PegIFN-Rbv en estadios avanzados de la enfermedad son causas potenciales de disminuir la eficacia de la terapia antiviral (151,152). La terapia con los nuevos Antivirales contra el VHC en los receptores de TOH con recidiva viral, resultaron muy positivos en la mejoría de su estado clínico (153,154). En los próximos años esta terapia antiviral va a reducir significativamente los pacientes en lista de espera de TOH con VHC y se va a mejorar la supervivencia del injerto disminuyendo la tasa de reinfección después del TOH (155). Por lo que en un futuro la edad del donante no influirá en el resultado de los TOH con receptores VHC, ya que serán los mismos que sin VHC.

#### **2.5.4. RECIDIVA DEL HEPATOCARCINOMA**

El hepatocarcinoma es una indicación común para el trasplante hepático y, a pesar de la cuidadosa selección de pacientes, el 8-15% de los pacientes experimentan recidiva post-trasplante de HCC (156). La selección de receptores y la política de

asignación de órganos son cuestiones clave en el trasplante hepático para las indicaciones oncológicas, lo que explica su continua mejora en la literatura (157). Muchos estudios han demostrado que los criterios de Milán eran demasiado restrictivos y se limitaban a información sobre la morfología tumoral; Varios resultados alternativos (26,157,158) se han desarrollado desde el estudio histórico de Mazzaferro et al. (159). Existe evidencia convincente de que el uso de  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) en los criterios de selección permite una predicción más precisa del riesgo tanto del abandono de la lista de espera (160) como de la recurrencia post-trasplante (161).

Además de las características del tumor primario, la calidad del injerto hepático también merece atención, considerando la susceptibilidad al daño parenquimatoso de los **injertos subóptimos**, y las interacciones entre las células cancerosas y el microambiente tumoral (162).

Los datos clínicos relativos al impacto de las características de los donantes en la recidiva del HCC post-trasplante son todavía limitados, aunque ya se han publicado trabajos en los que la **edad avanzada** del donante es un factor desfavorable para la recidiva de neoplasias, como el HCC (132). Sin embargo, otros grupos elevan la edad del donante a 70 e incluso a 80 años, comunicando buenos resultados, sobre todo cuando no existen otros factores de riesgo asociados, especialmente la esteatosis (49,124,163).

Los hallazgos actuales confirman que el riesgo de recidiva de HCC tras el trasplante hepático está determinado predominantemente por las características tumorales del receptor (159). Sin embargo, además de los factores relacionados con el tumor, hay cada vez más pruebas de que el daño parenquimatoso debido a la

isquemia-reperfusión y a las características de los donantes, también puede tener relación con la recidiva del HCC. Recientemente, Sharma et al. (165) demostraron que la **edad del donante** era un factor para predecir la recurrencia del HCC post-trasplante.

## **2.6. GESTIÓN DE LA LISTA DE ESPERA**

La gestión de la lista de espera de trasplante hepático es muy importante. En la elección del receptor (164) se debe tener en cuenta el tiempo de espera para el trasplante, el estado funcional del órgano que va a ser trasplantado y el MELD del paciente, lo que hace posible dar prioridad a los pacientes con HCC (165,166) y demorar a aquellos con enfermedad menos agresiva.

En nuestro grupo damos prioridad a los pacientes con HCC, con órganos de donantes añosos, ya que una de las principales preocupaciones en relación a la indicación del trasplante de estos pacientes es el riesgo de la progresión de la enfermedad, con la consiguiente exclusión de la lista de espera del paciente por invasión vascular o afectación extrahepática.

En estos momentos, no existe ningún ensayo clínico aleatorizado que haya demostrado que la aplicación de tratamientos durante el tiempo de espera aumente la supervivencia. Sin embargo, diferentes estudios observacionales han sugerido que el tratamiento en lista de espera mediante radiofrecuencia (167,168) o TACE (169-171) disminuye la tasa de exclusión y análisis coste-efectividad han sugerido su utilidad cuando la lista supera los 6 meses (172). Si el tiempo en lista de espera supera los 18-24 meses, no existirá beneficio significativo al aplicar el tratamiento, ya que la

probabilidad de progresión de la enfermedad tumoral supera la probabilidad de éxito (173).





### **3.1. PACIENTES**

#### **3.1.1. PACIENTES Y ÁMBITO DEL ESTUDIO**

El estudio se ha realizado en la Unidad de Trasplantes, del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, España).

La población de este estudio incluye a los pacientes trasplantados hepáticos desde enero de 2003, que fue el año en el que se utilizó por primera vez un donante mayor o igual a 75 años, hasta enero de 2016. En este período se han realizado en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca 641 trasplantes hepáticos, 636 con hígados procedentes de donante cadáver por muerte encefálica y 5 en Asistolia tipo III. En 100 pacientes (15,6%) el injerto procedía de un donante mayor o igual a 75 años.

#### **3.1.2. DISEÑO DEL ESTUDIO**

La presente tesis doctoral, se ha diseñado como un estudio analítico retrospectivo de cohortes, con una cohorte principal de pacientes trasplantados hepáticos desde la fecha de realización del primer TOH con donante mayor o igual a 75 años hasta enero de 2016.

La cohorte de pacientes con un TOH con donante mayor o igual a 75 años (100 pacientes) se comparó con otra cohorte de pacientes trasplantados en una secuencia temporal relacionada, de tal forma que por cada paciente trasplantado hepático con donante mayor o igual a 75 años se seleccionaron 4 pacientes, 2 trasplantados inmediatamente antes y otros 2 inmediatamente después de cada trasplantado con

hígados mayores o iguales a 75 años, estableciéndose un estudio de casos control con una proporción de 1:4. En total 500 pacientes han sido analizados en la presente tesis doctoral.

### **3.1.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES AÑOSOS**

Los criterios generales para aceptar el donante añoso incluyeron la presencia de enzimas hepáticas normales, esteatosis hepática ausente o por debajo de un 30 % en la ecografía hepática y donantes estables hemodinámicamente. Durante la fase de obtención del injerto se tomaron biopsias hepáticas a criterio del cirujano y de rutina cuando el donante era mayor de 80 años. Se desestimaron para trasplante a aquellos donantes con esteatosis >30%, fibrosis en puentes y/o hepatitis.

### **3.1.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES HEPÁTICOS**

Los pacientes trasplantados hepáticos, entraron a formar parte de la lista de espera tras haber sido evaluados en la Comisión de Trasplantes. Todos ellos o un familiar, en caso de imposibilidad por parte del paciente, firmaron un Consentimiento Informado específico para acceder a la lista previa al trasplante.

Todos los pacientes que fueron incluidos para trasplante hepático por hepatocarcinoma cumplían los criterios de Milán (tumor único menor o igual a 5 cms o no más de 3 nódulos, no superando el mayor los 3 centímetros). En la mayoría de estos pacientes se les realizó una quimioembolización transarterial como tratamiento del

tumor en espera del trasplante, con controles habituales con TAC multicorte con contraste cada 2 meses desde la fecha de inclusión en lista de espera.

La muestra está constituida finalmente por 500 pacientes, con edades comprendidas entre 14 y 74 años de edad. Los pacientes trasplantados con injertos menores de 75 años que van a formar parte de este estudio, están en una proporción de 4:1 por cada paciente trasplantado con injertos mayores o iguales a 75 años, estos pacientes están trasplantados en las fechas más próximas a los trasplantes del primer grupo. Así pues, el grupo a estudio está formado por 100 pacientes y el grupo control por 400.

### **3.1.5. VARIABLES DEL ESTUDIO**

#### **3.1.5.1. VARIABLES DEL DONANTE**

**1. Edad:** Se expresó en años en el momento de la donación. Para su análisis se utilizó la media $\pm$  desviación estándar (rango).

**2. Sexo:** Hombre o mujer.

**3. Causa de la muerte:** Se recogieron las principales causas de muerte encefálica, por ACV (hemorrágicos o isquémicos), el TCE causado por accidente de tráfico o no tráfico, la muerte por Encefalopatía anóxica y otro tipo de etiologías.

Un grupo reducido de nuestros donantes fueron donantes en **asistolia tipo III** de la clasificación Maastricht o donación en asistolia controlada (DAC), que hace referencia a la donación de órganos procedente de personas en las que el diagnóstico

de fallecimiento se ha establecido por criterios circulatorios y respiratorios tras una limitación del tratamiento de soporte vital, decidida conjuntamente por el equipo a cargo del paciente y sus familiares por encontrarse el paciente en una situación clínica en la que cualquier terapia ulterior se considera fútil, o en el contexto de un rechazo de tratamiento (174).

**4. Tiempo en UCI:** Es el tiempo que pasa el donante en UCI, medido en horas.

**5. Esteatosis hepática:** Presencia o no de esteatosis macrovesicular en el hígado del donante, a través de una ecografía hepática o a través de una biopsia.

**6. Grado de esteatosis:** Grado de esteatosis diagnosticado en la biopsia hepática del hígado del donante. Grado I o leve (<33%), y grado II o moderado (33%). Los criterios generales para aceptar el donante añoso incluyeron tener esteatosis hepática por debajo de un 33 % en la ecografía hepática. Durante la fase de obtención del injerto se tomaron biopsias hepáticas a criterio del cirujano y de rutina cuando el donante era mayor de 80 años. Se desestimaron los donantes con esteatosis >33%, fibrosis en puentes y hepatitis.

**7. Parámetros analíticos:** La analítica se realizó previa a la extracción del órgano.

**-GOT:** Transaminasa Glutámico-oxalacética (GOT) o Aspartato Aminotransferasa (AST), los valores normales se encuentran entre 5-32 U/L.

**-GPT:** Transaminasa Glutamicopirúvica (GPT) o Alanina Aminotransferasa (ALT), los valores normales se encuentran entre 5-33 U/L.

**-Actividad de Protrombina:** Actividad de protrombina, se mide en porcentajes, los valores normales se encuentran entre un 70-100 %.

**-Natremia:** Cantidad de Sodio en sangre. Se mide mEq/L, los valores normales se encuentran entre 136-145 mEq/L.

**8. Necesidad de drogas:** Uso de drogas vasoactivas mientras está en UCI para su mantenimiento. Diferenciando el tipo de droga que recibe.

**9. Tipo de drogas:** Tipo de drogas que se le administra al donante en UCI para su estabilización hemodinámica. Especificando: Noradrenalina (NOR), Noradrenalina+Dopamina (NOR+DOPA), Dopamina (DOPA), Dopamina+Dobutamina (DOPA+DOBU) y Noradrenalina+Dobutamina (NOR+DOBU).

**10. Procedencia geográfica del órgano:** Especificando si era de la Región de Murcia o de fuera de ella.

**3.1.5.2. VARIABLES DEL RECEPTOR:** Dentro de estas variables se diferenciaron cronológicamente las VARIABLES PRETRASPLANTE, las VARIABLES DURANTE EL TRASPLANTE y las VARIABLES POSTRASPLANTE.

#### **3.1.5.2.1. VARIABLES PRETRASPLANTE**

**1. Sexo:** Hombre o Mujer.

**2. Edad:** Se expresó en años en el momento del TOH. Para su análisis se utilizó la  $\text{media} \pm \text{desviación estándar}$  (rango).

**3. Etiología de la enfermedad:** Origen de la enfermedad hepática por la que se indicó el trasplante hepático. Se especifica además si era un Re-TOH.

**4. Fecha del trasplante:** Esta recogida la fecha exacta en la que se realizó el trasplante hepático.

**5. IMC:** Índice de masa corporal. El IMC fue adoptado por la Organización Mundial de la Salud en 1997 (175-176). El IMC es un estándar para evaluar los riesgos ligados a un peso insuficiente o excesivo. Se calcula dividiendo el peso expresado en kilogramos entre el cuadrado de la estatura en metros.

**6. MELD:** Model for end-stage Liver Disease. El MELD es un sistema de puntuación para medir la severidad de la enfermedad hepática crónica. Fue inicialmente desarrollado para predecir la muerte después de los 3 primeros meses de la cirugía en pacientes que habían sido sometidos a TIPS (*transyugular intrahepatic portosystemic shunt*) (177) y es útil para determinar el pronóstico y priorizar a los pacientes en espera de trasplante.

El sistema de puntuación MELD utiliza los valores séricos de bilirrubina, creatinina y el INR para predecir la supervivencia de los pacientes. Se calcula con la siguiente fórmula (178):

$$\text{MELD} = 3.78[\text{Ln bilirrubina (mg/dL)}] + 11.2[\text{Ln INR}] + 9.57[\text{Ln creatinina (mg/dL)}] + 6.43$$

La UNOS ha hecho las siguientes modificaciones en la puntuación (179-180):

- Si los pacientes han sido dializados dos veces dentro de los últimos 7 días, entonces el valor de creatinina usado debería ser 4.

- Cualquier valor menor a 1, se reemplaza por 1 en la fórmula para prevenir que existan puntajes menores a 0.

**7. CHILD:** escala o clasificación de Child-Pugh es un sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis. Esta escala emplea cinco criterios clínicos de la enfermedad hepática, cada criterio medido del 1-3, siendo el número 3 el que indica el daño más severo. Tabla 1.

Si la puntuación es de 5-6 puntos, se clasifica en la clase A, de 7-9 puntos en la clase B y si tiene de 10-15 puntos se clasifica en la C (181).

**Tabla 1.** Criterios de puntuación Child-Pugh

Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos	Unidades
<b>Bilirrubina (total)</b>	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)	μmol/l (mg/dl)
<b>Albúmina sérica</b>	>3.5	2.8-3.5	<2.8	g/l
<b>INR / Tiempo de protrombina</b>	<1.7/>50	1.7-2.3/30-50	>2.3/<30	sin unidades / %
<b>Ascitis</b>	Ausente	Leve	Moderada-Severa (Refractaria)	sin unidad
<b>Encefalopatía hepática</b>	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV	sin unidad

**8. Priorización:** Se tuvieron en cuenta los siguientes grupos. **CÓDIGO 0** (en toda España), **INDICACIÓN PREFERENTE** (en nuestra área), **PRIORIZADO** (es dentro de

nuestra lista, por estar grave o por tener HCC, (en los pacientes con HCC, esta priorización se realiza con hígados AÑOSOS)), **NORMAL** (cuando no se prioriza por ninguna causa, sigue su turno en lista).

**9. Tiempo en lista:** Días que el receptor está en lista de espera desde que firma el Consentimiento Informado hasta el día del TOH.

**10. Terapia puente:** Tratamiento en lista de espera de los pacientes con HCC. Se detectaron diferentes terapias previas al trasplante, están agrupadas en 5 tratamientos diferentes: TACE, alcoholización, radiofrecuencia, cirugía, pacientes que llevaron más de una terapia.

#### **3.1.5.2.2. VARIABLES DURANTE EL TRASPLANTE**

**1. Necesidad de hemoderivados:** Están recogidos los datos referentes a la cantidad de concentrados de Hematíes, pool de plaquetas, gramos de Fibrinógeno y la cantidad de plasma fresco utilizados en la cirugía del TOH.

**2. Tiempo de isquemia fría:** Medido en minutos. Es el período de preservación desde que se enfría el injerto tras la extracción hasta que vuelve a recibir sangre una vez que se realiza el trasplante procedente de la porta.

### **3.1.5.2.3. VARIABLES POSTRASPLANTE**

**1. Parámetros analíticos a las 24 horas:** La analítica se realizó a las 24 horas del trasplante hepático:

**-Actividad de protrombina a las 24 horas** del TOH, se mide en porcentajes, los valores normales se encuentran entre 70-100 %.

**-GOT 24h:** Transaminasa Glutámico-oxalacética (GOT) o Aspartato Aminotransferasa (AST), los valores normales se encuentran entre 5-32 U/L.

**-GPT 24h:** Transaminasa Glutamicopirúvica (GPT) o Alanina Aminotransferasa (ALT), los valores normales se encuentran entre 5-33 U/L.

**-GGT 24h:** GAMMA GT, los valores normales se encuentran entre 6-42 U/L.

**-FA 24h:** FOSFATASA ALCALINA, los valores normales se encuentran entre 35-105 U/L.

**-BT 24h:** Bilirrubina total en sangre, los valores normales se encuentran entre 0.05-1.2 mg/dL.

**2. Inmunosupresión:** Tipo de Inmunosupresión que lleva el trasplantado. Ciclosporina o Tacrólimus con Micofenolato y Corticoides.

**3. Tiempo en UCI:** Tiempo medido en días que pasa el paciente trasplantado en UCI.

**4. Días de estancia:** Tiempo que pasa el paciente trasplantado en el hospital hasta la alta del trasplante o la fecha de éxitus si se produce el fallecimiento durante el ingreso.

**5. Complicaciones del trasplante:** Los eventos adversos derivados del TOH en el postoperatorio.

**6. Tipos de complicaciones:** Tipos de complicaciones del postrasplante inmediato. Para su estudio, las hemos dividido en 5 grupos: Biliares, Infecciosas, Vasculares, Hemorrágicas y otras.

**7. Complicaciones biliares (CB):** Se recogieron los pacientes que presentaron CB tanto en el posoperatorio inmediato como a lo largo de su seguimiento.

**8. Tipo de CB:** Tipo de Complicación Biliar. Están recogidas las diferentes complicaciones biliares que tuvieron nuestros trasplantados hepáticos: Fístulas biliares, estenosis biliares, necrosis de la vía biliar y las peritonitis tras retirada del Tubo de Kehr.

**9. Tratamiento de las CB:** Se realizaron 4 tipos de tratamiento para resolver estas complicaciones: Tratamiento conservador, tratamiento quirúrgico, tratamiento endoscópico y tratamiento radiológico.

**10. Disfunción primaria:** Deterioro de la función hepática en las primeras 48 h del trasplante hepático, no explicado ni por complicaciones vasculares ni biliares.

**11. Prostaglandinas en UCI:** Sustancias q se le administra al paciente cuando parece que el hígado no arranca, o tiene disfunción primaria del injerto para prevenir las lesiones perioperatorias hepáticas y renales causadas por la falta de irrigación sanguínea.

**12. Parámetros analíticos al alta:** La analítica se realizó al alta del paciente, tanto por mejoría como por éxitus.

**-Actividad de protrombina al alta:** Se mide en porcentaje, los valores normales se encuentran entre 70-100 %.

**-GOT al alta:** Transaminasa Glutámico-oxalacética (GOT) o Aspartato Aminotransferasa (AST), los valores normales se encuentran entre 5-32 U/L.

**-GPT al alta:** Transaminasa Glutamicopirúvica (GPT) o Alanina Aminotransferasa (ALT), los valores normales se encuentran entre 5-33 U/L.

**-GGT al alta:** GAMMA GT, los valores normales se encuentran entre 6-42 U/L.

**-FA al alta:** Fosfatasa alcalina, los valores normales se encuentran entre 35-105 U/L.

**-BT al alta:** Bilirrubina total en sangre, los valores normales se encuentran entre 0.05-1.2 mg/dL.

**13. Éxito:** Muerte del receptor. Se estableció tanto la causa como la fecha del mismo.

**14. Causa del éxito:** Las causas de éxito en nuestros pacientes las hemos agrupado en 8 grupos: **recidiva VHC**, **recidiva HCC**, **Infecciones** (sepsis, neumonías, leishmaniosis), **complicaciones derivadas de la inmunosupresión** (IRA, IRC, tumores de novo, **complicaciones vasculares** (Ictus, IAM, PCR), Síndrome hepatorenal), **rechazo crónico**, **recidiva tumoral no HCC**, y **otras causas** (hepatitis aguda, hemorragia digestiva alta...).

**15. Re-TOH injerto:** Se estableció la causa y la fecha concreta del Re-TOH en aquellos pacientes con pérdidas del injerto.

**16. Rechazo del injerto.** Pacientes que presentaron rechazo tras el TOH.

**17. Tipo de rechazo:** Se va a diferenciar el rechazo **agudo** del **crónico o ductopénico**.

**18. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO:** Meses de supervivencia del injerto desde que se realiza el trasplante hasta que se re-trasplanta por otro, fallece el paciente o hasta el cierre de la base de datos para su análisis.

**19. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE:** Medido en meses, se calcula teniendo en cuenta el período de tiempo comprendido entre la fecha de realización del TOH y la fecha del éxitus si lo hubiera. Si el paciente no ha fallecido, se considera la supervivencia del paciente hasta el cierre de la base de datos.

## **3.2. MÉTODO**

A continuación, se describe brevemente la técnica utilizada habitualmente en el TOH y en los pacientes de esta tesis doctoral.

### **3.2.1. PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS**

El trasplante hepático es una intervención compleja realizada habitualmente en un paciente con unas condiciones generales precarias (ascitis, hipertensión portal, coagulopatía, trastornos hidroelectrolíticos, etc.). Durante la intervención es esencial una perfecta coordinación entre el equipo quirúrgico que realiza la extracción del órgano en el donante y el equipo que realiza el implante en el receptor. Así, cuando ambas intervenciones se realizan en el mismo hospital conviene que sean sincrónicas con el fin de que el tiempo de isquemia fría sea el menor posible. Cuando la extracción tiene que realizarse en otro hospital debe existir una comunicación permanente.

El procedimiento del TOH consta de diferentes etapas:

#### **3.2.1.1. CIRUGÍA DEL DONANTE**

La vía de abordaje es una esternotomía y laparotomía media, para valorar posibles lesiones tumorales y poder ver el aspecto macroscópico del hígado para decidir si es válido o no, basándonos en la coloración, consistencia y morfología. A veces, es necesario realizar una biopsia para la valoración histológica, si lo requiere el cirujano para decidir sobre la validez del órgano para trasplante, para saber

exactamente el grado de esteatosis. Una vez identificadas y referenciadas las estructuras vasculares principales, se procede a la heparinización del donante. Posteriormente, se canula la aorta infrarrenal y la vena porta, y se procede a la infusión de la solución de preservación (Celsior® o Wisconsin®) previo clamplaje de la aorta infradiafragmática, con sección de la vena cava inferior y exanguinación del cadáver. En este momento, se realiza el enfriamiento rápido del órgano con suero fisiológico y hielo, prosiguiendo la perfusión de la solución de preservación (182).

#### **3.2.1.2. CIRUGÍA DE BANCO**

Consiste en la preparación del órgano del donante para su implante en el receptor. Se realiza siempre a la temperatura de la solución de preservación donde se encuentra conservado el injerto entre 2º y 4º C. Se realiza la disección de las estructuras venosas: vena cava supradiafragmática e infradiafragmática, y vena porta; así como de las estructuras arteriales: tronco celíaco y arteria hepática (183).

#### **3.2.1.3. CIRUGÍA DEL RECEPTOR**

##### **A. FASE DE HEPATECTOMÍA**

Se realiza una incisión subcostal bilateral, que se extiende desde la línea axilar anterior izquierda a la línea axilar posterior derecha. Se realiza una exploración minuciosa de toda la cavidad, sobre todo si los pacientes han sido diagnosticados de un proceso tumoral hepático, para descartar lesiones tumorales diseminadas que contraindiquen el trasplante. Previa sección de los ligamentos, se procede a la

identificación de las estructuras a nivel del hilio hepático. Se ligan la arteria hepática y sus ramas, se secciona la vía biliar y se disecciona la vena porta (que se deja con flujo sanguíneo). La técnica estándar y de elección es una hepatectomía con técnica de “piggy-back” o de preservación de la vena cava (184). Para preservar la vena cava se procede a la ligadura y sección de todas las venas retrohepáticas de drenaje directo en la vena cava y a la sección del ligamento hepatocava derecho e izquierdo, hasta alcanzar las tres venas suprahepáticas, que son disecadas totalmente. En este momento se realiza la ligadura y sección proximal de la vena porta. Se procede, finalmente, al clampaje vascular de las venas suprahepáticas, sección de las mismas confeccionando un orificio común y se extrae el hígado patológico del receptor.

#### **B. FASE DE IMPLANTE**

En primer lugar, se anastomosa la boca común de las venas suprahepáticas con la vena cava suprahepática del donante. Posteriormente, se realiza la anastomosis de la vena porta dejando un pequeño defecto para su canulación y proceder al lavado del injerto con suero fisiológico. Finalizada la anastomosis de la vena porta, se cierra la vena cava infrahepática y se procede al desclampaje de la vena cava suprahepática primero e inmediatamente después de la vena porta reperfundiendo el injerto. Seguidamente, se realiza la reconstrucción de la arteria hepática y la anastomosis de la vía biliar con la colocación opcional de tubo en T de Kehr. Si no es posible dicha anastomosis se realiza una hepaticoyeyunostomía con el procedimiento quirúrgico del trasplante, tanto de la hepatectomía como del implante en Y de Roux. Finalmente, se

procede a la colocación de los drenajes, y cierre de la pared abdominal y de la piel (36, 185).

### **3.2.2. RECOGIDA DE DATOS**

Las fuentes de procedencia de los datos fueron las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, las pruebas diagnósticas y de laboratorio, realizadas durante el procedimiento quirúrgico y el postoperatorio también formaron parte de la historia del paciente.

Los datos fueron introducidos en una base de datos, diseñada específicamente para este estudio.

### **3.2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables de los donantes y de los receptores pertenecientes al grupo estudio se compararon con las variables obtenidas en el segundo grupo, formado por los pacientes trasplantados con injertos procedentes de donantes menores de 75 años. Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes, fueron comparadas mediante el Test de la  $\chi^2$  de Pearson. Las variables cuantitativas fueron expresadas como medias  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango (min-máx.) en el caso de estas variables, se utilizaron para su comparación el Test de MANN-WHITNEY, esta prueba no paramétrica es la más potente para comparar 2 variables continuas independientes.

Se analizó la supervivencia del injerto y del paciente, en función de la edad de los donantes, según los dos grupos anteriormente descritos, al año, a los 3, a los 5 y a los 10 años de seguimiento. Se llevó a cabo un análisis de supervivencia usando el método de Kaplan-Meyer y se utilizó el log Rank test para la comparación de las curvas de supervivencia.

Se realizó un Análisis Multivariante a través de la Regresión de Cox por pasos hacia adelante siguiendo el criterio de RV (Ratio de Máxima Verosimilitud), para conocer los factores que influyen sobre la pérdida del injerto y sobre la supervivencia del paciente.

El procesamiento y análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS versión 22.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL), siendo estadísticamente significativo cuando  $p \leq 0.05$ .





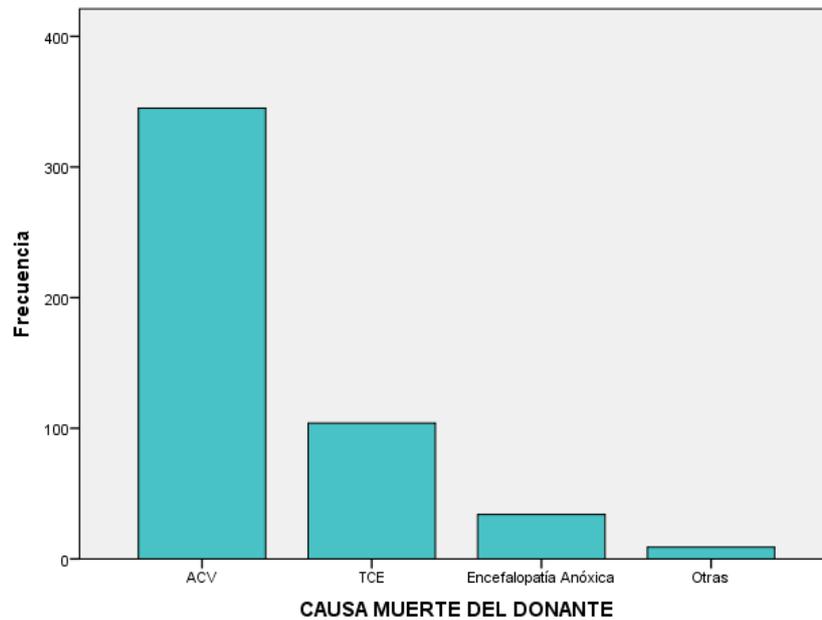
La presente tesis doctoral evalúa los datos de 500 pacientes trasplantados hepáticos realizados en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Forman parte de este estudio, una cohorte estudio con 100 pacientes trasplantados con injertos de donantes mayores o iguales a 75 años y 400 pacientes trasplantados hepáticos con injertos de donantes menores de 75 años, que forman la cohorte control.

#### **4.1. VARIABLES DEL DONANTE**

**1. Edad:** La edad de los donantes estaba comprendida entre 9 y 89 años, con una media de 59 años y una desviación estándar de 16,87.

**2. Sexo:** La serie de donantes estaba formada por 288 hombres (57,6%) y 212 mujeres (42,4%).

**3. Causa de muerte:** Las principales causas de muerte encefálica fueron: accidentes cerebrovasculares (ACV) en 348 donantes (69,6%), siendo mayoritariamente el ACV hemorrágico el más frecuente, en 298 donantes (59,6%), el traumatismo craneoencefálico (TCE) en 104 donantes (20,8%), siendo superior el TCE no tráfico con un 12% del total de los donantes, y la muerte por Encefalopatía anóxica en 34 donantes (6,8%). En la Figura 1 se observan las frecuencias de los principales tipos de muerte encefálica de los donantes. En nuestra serie hubo 5 donaciones en Asistolia tipo III (10%) (Tabla 2).

**Figura 1.** Frecuencias de las principales causas por muerte encefálica del donante**Tabla 2.** Perfil del donante.

MUERTE ENCEFÁLICA	PACIENTES	%
<b>ACV</b>	<b>348</b>	<b>69,9</b>
- ACV hemorrágico	298	59,6
- ACV isquémico	50	10
<b>TCE</b>	<b>104</b>	<b>20,8</b>
- TCE no tráfico	60	12
- TCE tráfico	44	8,8
<b>Encefalopatía anóxica</b>	<b>34</b>	<b>6,8</b>
<b>Otras</b>	<b>6</b>	<b>1,8</b>
<b>ASISTOLIA TIPO III</b>	<b>5</b>	<b>10</b>

**4. Tiempo en UCI:** La estancia media en UCI de nuestros donantes fue de  $81,89 \pm 99,75$  horas (3-984).

**5. Esteatosis hepática:** Hasta 446 donantes no tuvieron esteatosis hepática (89,2%) y 54 donantes si (10,8%).

**6. Grado de esteatosis:** Presentaron esteatosis **leve o Grado I** (<33%) 43 donantes (8,6%), y **grado II o moderado** (33%) en 10 donantes (2%).

**7. Parámetros analíticos:** En la analítica previa al TOH se obtuvieron los siguientes valores en el donante:

-**GOT:** La media fue de  $51,52 \pm 72,79$  U/L (10-697).

-**GPT:** La media fue de  $45,33 \pm 62,42$  U/L. (3-466).

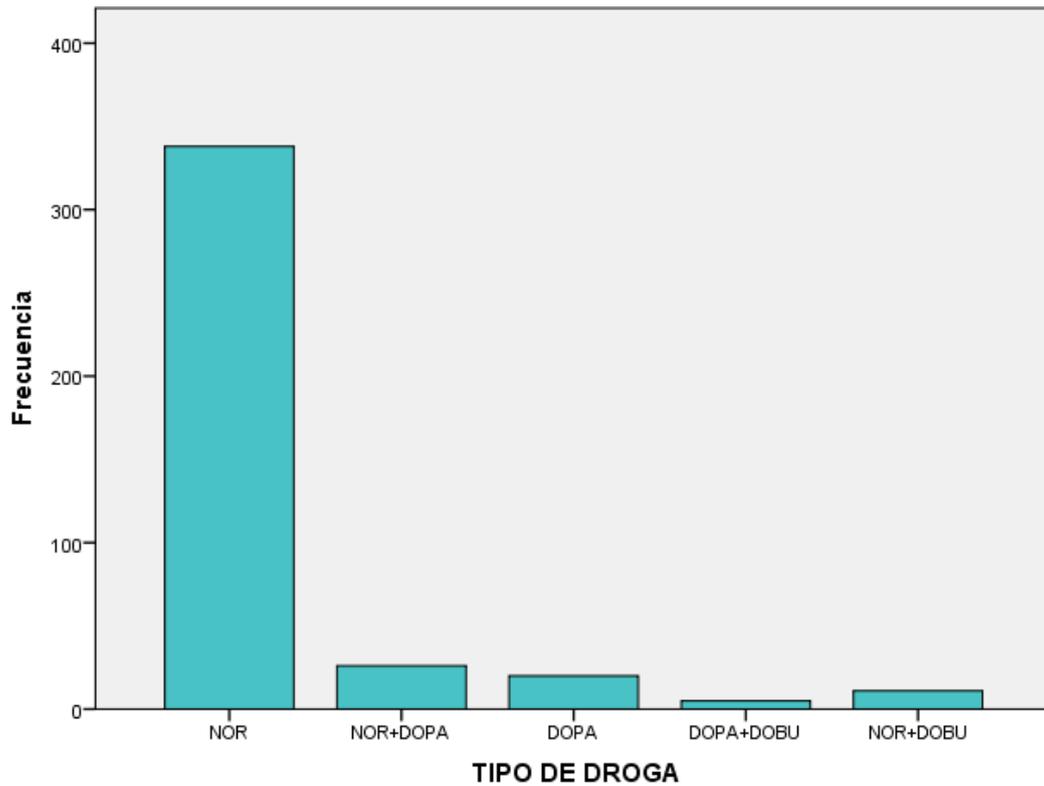
-**Actividad de Protrombina:** La media fue de  $76,78 \pm 17,78$  %. (10-133).

-**Natremia:** La media fue de  $147,23 \pm 8,13$  mEq/L. (103-180).

**8. Necesidad de drogas:** 400 donantes (80%) recibieron algún tipo de drogas vasoactivas, mientras que 100 donantes no (20%).

**9. Tipo de drogas:** Los donantes recibieron en UCI: NOR 338 (67,6%), NOR+DOPA 26 (5,2%), DOPA 20 (4%), DOPA+DOBU 5 (1%) y NOR+DOBU 11 (2,2%). En la Figura 2 podemos ver su distribución.

**Figura 2.** Frecuencias de tipos de drogas vasoactivas utilizadas en nuestros donantes.



**10. Procedencia:** 343 donantes (68,6%) fueron de la Región de Murcia y hasta 157 donantes (31,4%) de fuera de la Región de Murcia.

## **4.2. VARIABLES DEL RECEPTOR**

### **4.2.1. VARIABLES PRETRASPLANTE**

**1. Sexo:** La mayoría de los trasplantados hepáticos eran hombres, 381 (76,2%), siendo en los restantes 119 pacientes mujeres (23,8%).

**2. Edad:** Las edades de los receptores estaban comprendidas entre 14 y 74 años, con una media de 54,07 años y una desviación estándar de 10,53

**3. Etiología de la enfermedad:** Las principales indicaciones para el trasplante fueron: 137 pacientes con hepatocarcinoma asociado a cirrosis con diferentes orígenes, (27,4%), 132 pacientes con cirrosis alcohólica (26,4%), 79 pacientes con cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C (VHC) (15,8%) y 60 trasplantes urgentes por diversas causas (12%). Estas indicaciones se pueden observar en la Figura 3 y en la Tabla 3.

Además de estas indicaciones, existen otras enfermedades que en menor medida también fueron indicación de trasplante. Tabla 4.

**Figura 3.** Frecuencias de las principales etiologías que han originado los trasplantes hepáticos.

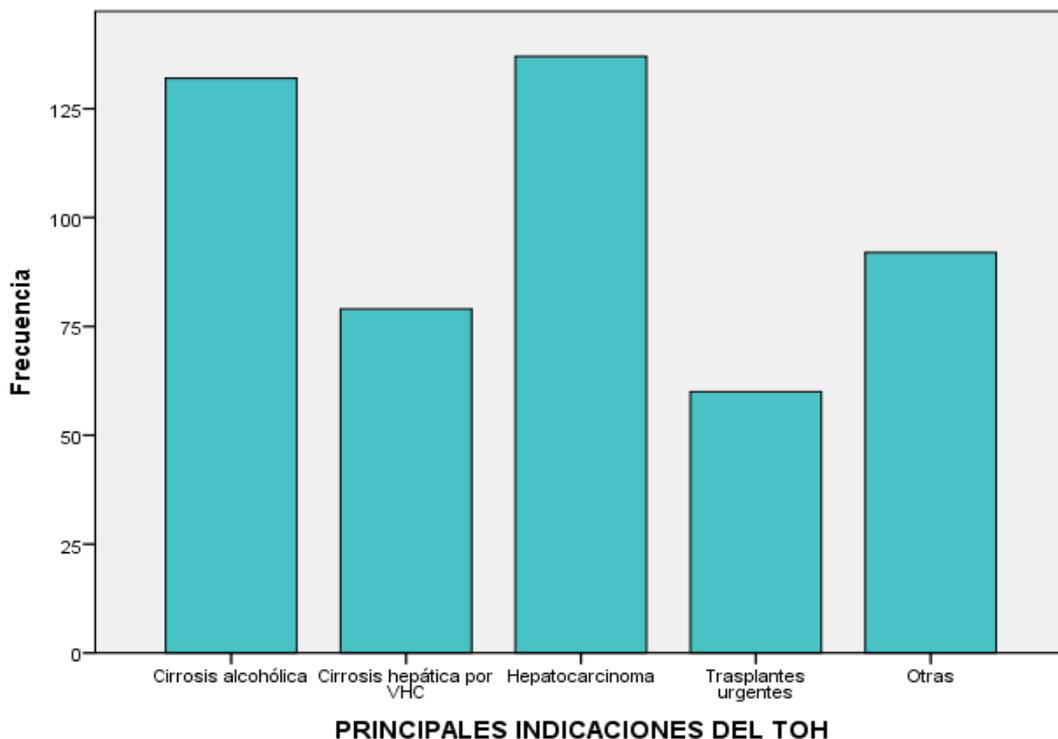


Tabla 3. Principales indicaciones que originaron el trasplante hepático.

PRINCIPALES INDICACIONES QUE ORIGINARON EL TRASPLANTE HEPÁTICO	PACIENTES	%
<b>Hepatocarcinoma (HCC)</b>	<b>137</b>	<b>27,4</b>
- HCC y VHC	56	11,2
- HCC y alcohol	43	8,6
- HCC y otras causas	38	7,6
<b>Cirrosis alcohólica</b>	<b>132</b>	<b>26,4</b>
<b>Cirrosis hepática por VHC</b>	<b>79</b>	<b>15,8</b>
- VHC	59	11,8
- VHC y alcohol	20	4
<b>Trasplantes urgentes</b>	<b>60</b>	<b>12</b>
- Trombosis arterial	25	5
- Hepatitis fulminante	19	3,8
- Retrasplante por fallo primario del injerto	7	1,4
- Otras	9	1,8

Tabla 4. Otras indicaciones del trasplante hepático.

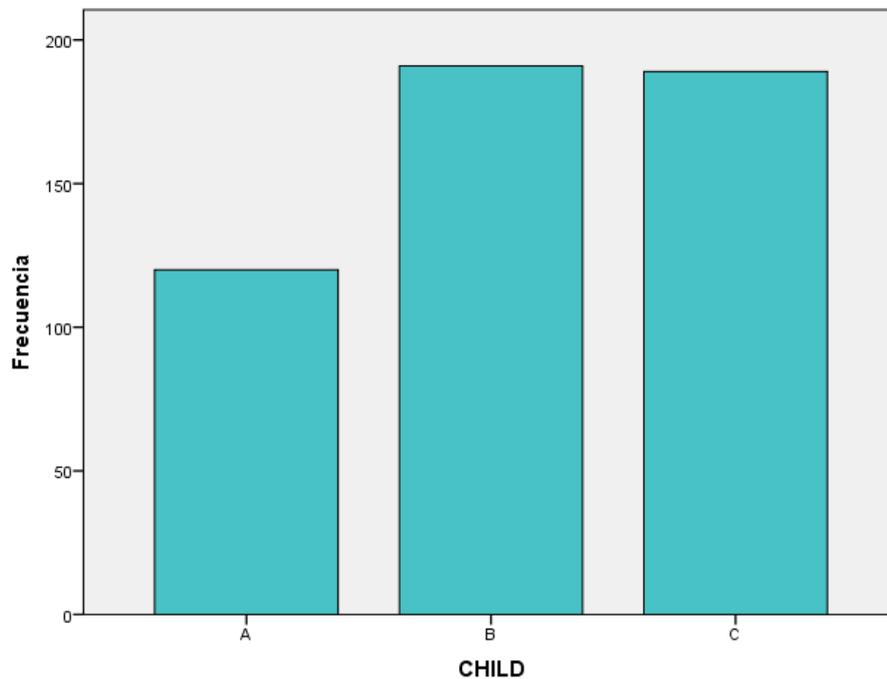
OTRAS INDICACIONES QUE ORIGINARON EL TRASPLANTE HEPÁTICO	PACIENTES	%
Cirrosis hepática por VHB	12	2,4
Cirrosis criptogénica	12	2,4
Cirrosis autoinmune	8	1,6
Tumor neuroendocrino	8	1,6
Cirrosis biliar primaria	9	1,8
Tumor de Klastkin	5	1
Retrasplante por rechazo del injerto	4	0,8
Síndrome de Budd-Chiari	5	1
Poliquistosis hepato-renal	5	1
Colangiocarcinoma	4	0,8
Enfermedad de Caroli	4	0,8
Colangitis esclerosante	3	0,6
Otras	13	2,6

**4. IMC:** La media de nuestra población fue de  $26,62 \pm 4,7$  (16,58-43,30).

**5. MELD:** La puntuación MELD media de nuestros receptores fue de  $13,77 \pm 6,49$  (10,19-15,13).

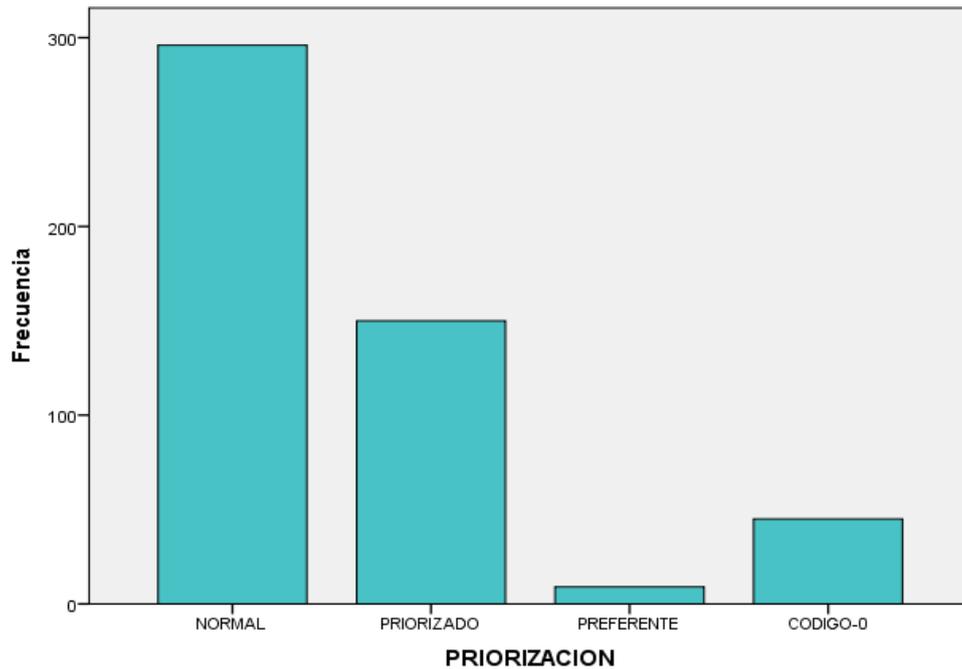
**6. CHILD:** Según la clasificación Child-Pugh, nuestros receptores tuvieron las siguientes frecuencias: A 120 (24%), B 191 (38,2%) y C 189 (37,8%). En la siguiente figura se pueden observar estas frecuencias. Figura 4.

**Figura 4.** Frecuencias de Child de nuestros receptores.



**7. Priorización:** 296 Pacientes (59,2%) siguieron su turno en la lista sin ninguna priorización, 150 (30%) fueron priorizados por aumentar su gravedad o por tener HCC, 9 pacientes (1,8%) fueron preferente en nuestra zona por aumento de la gravedad y se indicó en 45 pacientes (9%) código 0. Figura 5.

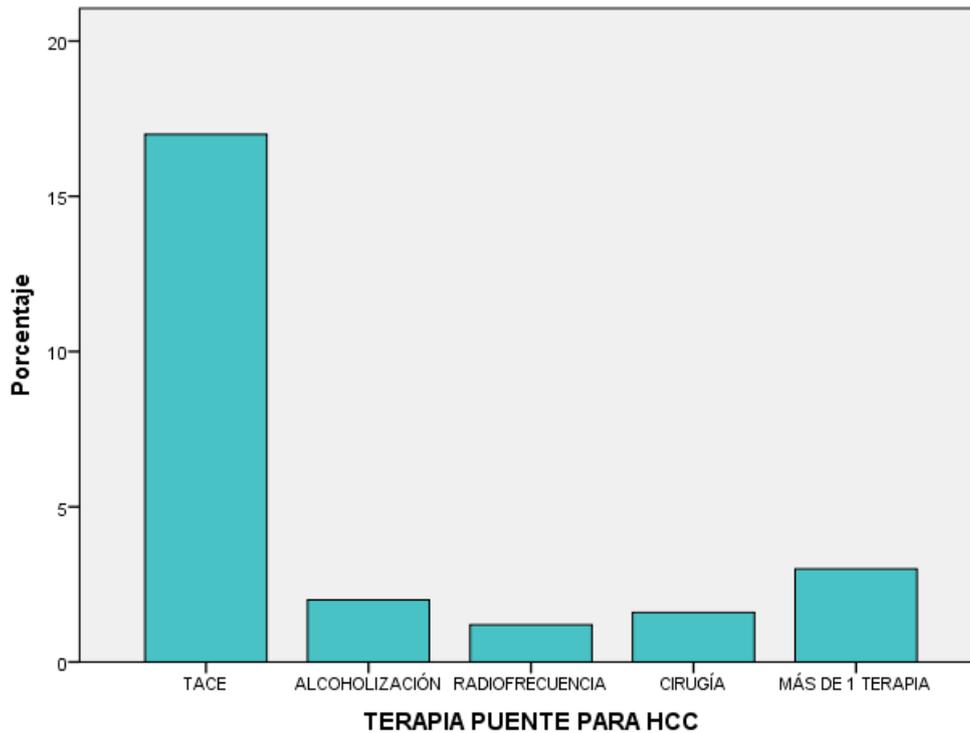
Figura 5. Priorizaciones en lista de espera.



**8.-Tiempo en lista:** El tiempo medio en lista de espera hasta el TOH fue de  $234,31 \pm 205,82$  días (0-930).

**9. Terapia puente:** La terapia puente en espera del TOH de los pacientes con HCC fue: 85 TACES (17%), 10 alcoholizaciones (2%), 6 radiofrecuencias (1,2%), 8 cirugías (1,6%), 15 pacientes llevaron más de una terapia (3%). Figura 6.

Figura 6. Porcentajes de las terapias puente de los pacientes con HCC.



#### **4.2.2. VARIABLES DURANTE EL TRASPLANTE**

**1. Hemoderivados:** Los Hemoderivados que se utilizaron en la cirugía fueron:

**-Concentrados de Hematíes:** La media fue de  $5,5 \pm 3,6$  concentrados (0-15).

**-Pool de Plaquetas:** La media fue de  $0,86 \pm 0,94$  pool de plaquetas. (0-4).

**-Gramos de Fibrinógeno:** La media fue de  $2,54 \pm 3,3$  gr. (0-14).

**-Plasma Fresco Congelado:** La media fue de  $4,95 \pm 4,2$  unidades. (0-16).

**2. Tiempo de isquemia fría:** La media de isquemia fría de nuestra serie fue de  $286,21 \pm 155,61$  min. (0-780).

### **4.2.3. VARIABLES POSTRASPLANTE**

#### **1. Parámetros analíticos a las 24 horas del TOH:**

-**Actividad de Protrombina:** La media fue de  $55,87 \pm 15,20$  %. (51,19-57,90).

-**GOT 24h:** La media fue de  $617,27 \pm 1353$  U/L. (339,06-821,37).

-**GPT 24h.** La media fue de  $485,86 \pm 696,31$  U/L. (287,69-595,08).

-**GGT 24h:** La media fue de  $102,01 \pm 106,98$  U/L. (83,76-130,04).

-**FA 24h:** La media fue de  $103,33 \pm 90,82$  U/L. (88,33-114,90).

-**BT 24h:** La media fue de  $4,16 \pm 8,37$  mg/dL. (2,87-5,27).

**2. Inmunosupresión:** Del total de la población, 411 pacientes (82,2%) llevaron Tacrólimus y 89 pacientes (17,8%) Ciclosporina más Micofenolato Mofetil.

**3. Tiempo en UCI:** La media fue de  $8,62 \pm 16,12$  días. (4,33-10,62).

**4. Días de estancia:** La media de la estancia hospitalaria fue de  $29,59 \pm 22,27$  días hasta el alta. (1-162).

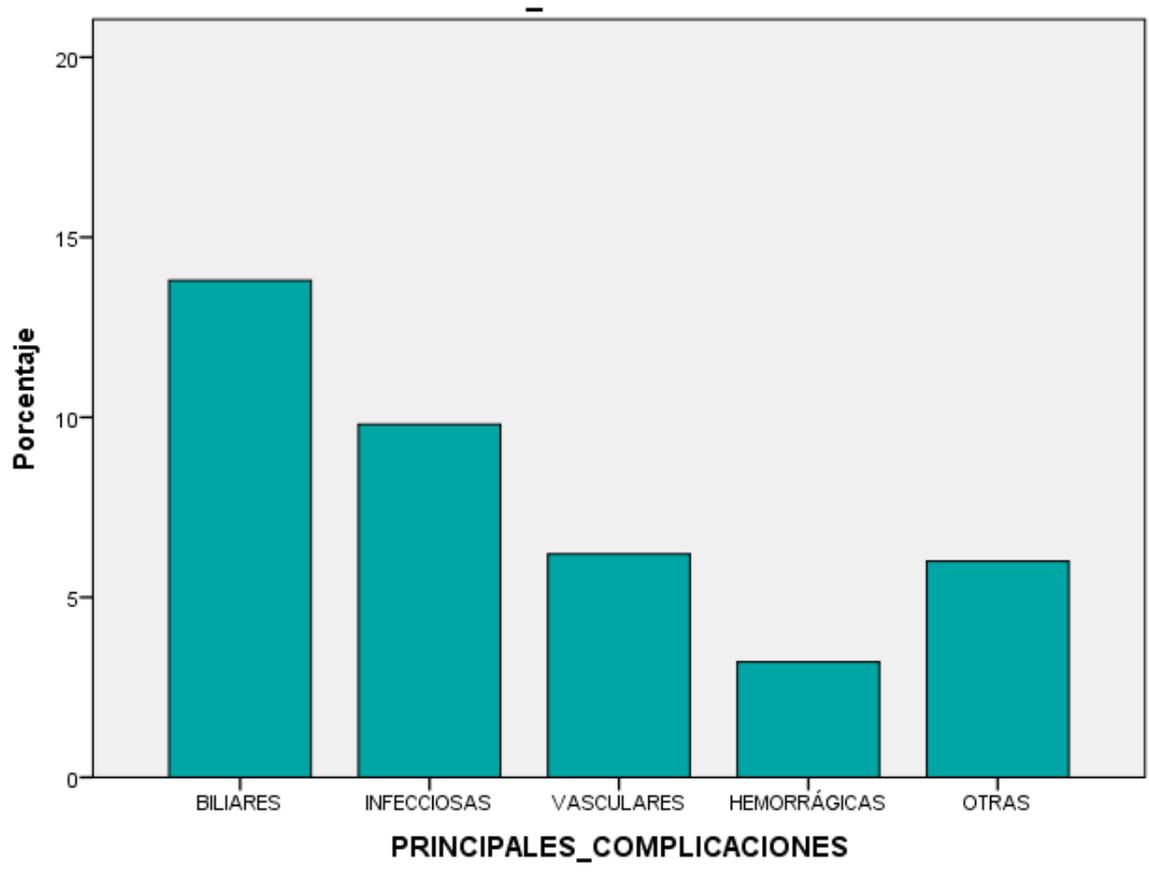
**5. Complicaciones del TOH:** En nuestra población se han registrado complicaciones en 200 pacientes trasplantados (40 %), en el resto de la población no se registraron complicaciones.

**6. Tipos de complicaciones:** Las complicaciones postrasplante que se registraron, las hemos dividido en 5 grupos: Biliares, Infecciosas, Vasculares, Hemorrágicas y otras. En la Tabla 5 están descritas estas complicaciones. Y en la Figura 7 se representan sus frecuencias.

Tabla 5. Principales complicaciones del Trasplante Hepático.

COMPLICACIONES	Frecuencia	Porcentaje
<b>BILIARES</b>	69	13,8%
<b>INFECCIOSAS</b>	49	9,8%
<b>VASCULARES</b>	31	6,2%
<b>HEMORRÁGICAS</b>	16	3,2%
<b>OTRAS</b>	30	6%

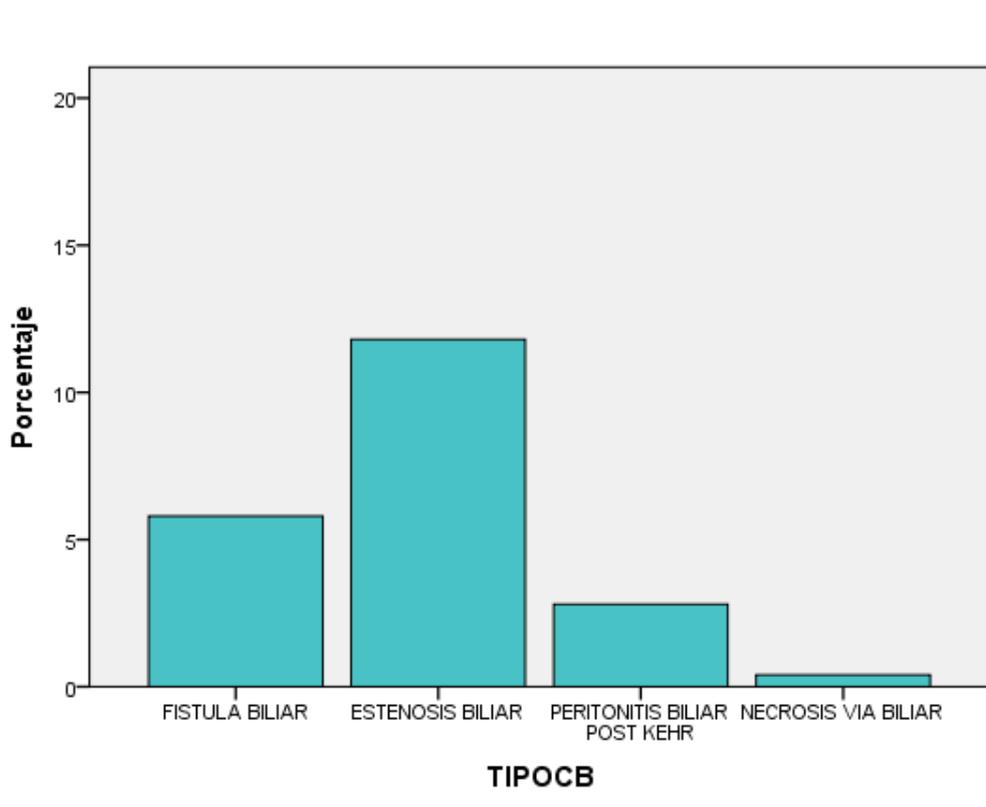
Figura 7. Principales complicaciones postrasplante.



**7. Complicaciones biliares:** En nuestra población hubo 104 pacientes (20,8%) que presentaron CB, además de las CB postrasplante inmediato, se recogieron las que ocurrieron a lo largo de su seguimiento.

**8. Tipos de CB:** Fueron diagnosticadas 29 Fístulas biliares (5,8%), 59 estenosis biliares (11,8%), 2 necrosis de la vía biliar (0,4%) y 14 peritonitis tras retirada del Tubo de Kehr (2,8%). Figura 8.

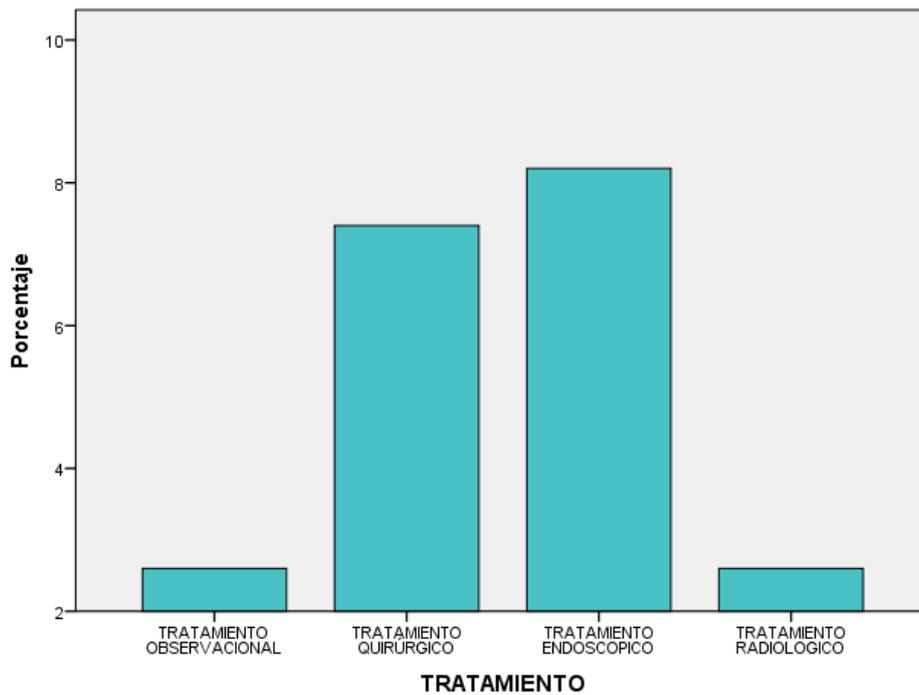
**Figura 8:** Tipos de complicaciones biliares expresadas en porcentajes del total de CB de la población.



**9. Tratamiento de las CB:** En los 104 pacientes que tuvieron CB, se realizaron 3 tipos de tratamiento para resolver estas complicaciones: Hubieron 13 CB (2,6%), que se resolvieron sin medidas invasivas, a este tratamiento le llamamos tratamiento

conservador, 37 CB (7,4%) necesitaron tratamiento quirúrgico, 41 CB (8,2%) tratamiento endoscópico y 13 CB (2,6%) tratamiento radiológico. Figura 9.

**Figura 9.** Tratamientos para las complicaciones biliares expresados en porcentajes.



**10. Disfunción Primaria:** En 39 pacientes (7,8%) presentaron criterios de disfunción primaria del injerto temporal en mayor o menor gravedad.

**11. Prostaglandinas en UCI:** Se utilizaron en 72 pacientes (14,4%).

**12. Parámetros analíticos al alta:**

-**Actividad de Protrombina:** La media fue de  $80,17 \pm 19,81\%$ . (8-104)

-**GOT:** La media fue de  $174,94 \pm 897,39$  U/L. (6-9767)

-**GPT:** La media fue de  $119,26 \pm 352$  U/L. (3-5554)

-GGT: La media fue de 244,31±265,01 U/L. (16-2036)

-FA: La media fue de 196,89±197,49 U/L. (34-2267)

-BT: La media fue de 3,2±9,2 mg/dL. (0,10-46,82)

**13.-Éxitus:** En nuestra población han fallecido 219 (43,8%) pacientes, actualmente sobreviven 281 (56,2%).

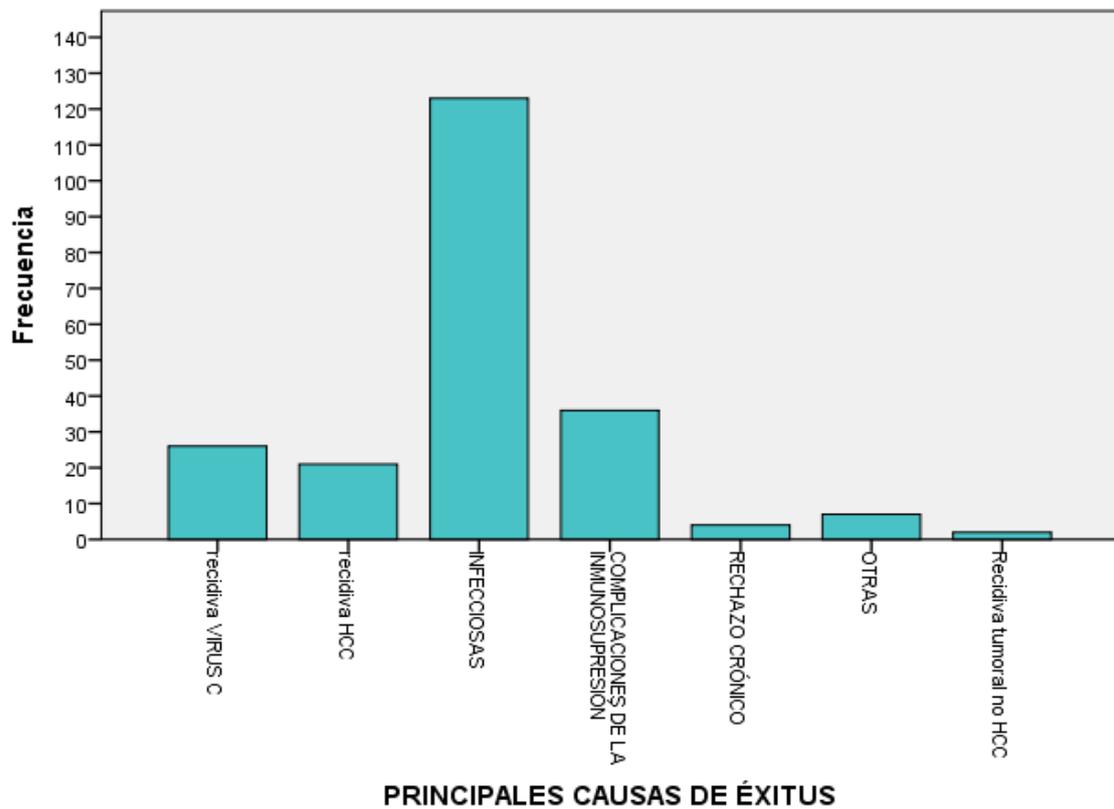
**14. Causa del éxitus:** 26 pacientes fallecieron por una Recidiva del Virus C (5,2%), 21 pacientes fallecieron por una Recidiva del HCC (4,2%), 123 pacientes fallecieron por diferentes Infecciones (sepsis de diferente origen, neumonías, leishmaniosis) (24,6%), 36 pacientes (7,2%), fallecieron por Complicaciones derivadas de la inmunosupresión (IRA, IRC, tumores de novo, complicaciones vasculares (Ictus, IAM, PCR), Síndrome hepatorenal), 4 pacientes (0,8%) fallecieron por Rechazo crónico, 2 pacientes (0,4%) fallecieron por Recidiva tumoral no HCC, y por otras causas (hepatitis aguda, hemorragia digestiva alta...) fallecieron 7 pacientes (1,4%). Figura 10.

**15. RE-TOH injerto:** En nuestra serie hubieron 43 (8,6%) re-trasplantes del injerto.

**16. Rechazo:** En nuestra población hubieron 80 (16%) pacientes que presentaron algún tipo de rechazo del injerto.

**17. Tipo de rechazo:** Dentro de los pacientes que presentaron rechazo del injerto, 72 fueron rechazos agudos (14,4%) y 8 fueron rechazos crónicos (1,6%).

Figura 10. Principales causas de muerte.



**18. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO:** La mediana de la supervivencia del injerto de nuestra serie fue de 71 meses, con un intervalo entre 52,89-89,11 meses. Al año la supervivencia fue del 67%, a los tres años del 58%, a los cinco años 49% y a los diez años del 40% de la población total.

**18.1. EN PACIENTES CON VHC:** La mediana de la supervivencia del injerto en pacientes con Hepatitis C de nuestra serie fue de 52,73 meses, con un intervalo entre 40,78-64,67 meses.

**18.2. EN PACIENTES CON HCC:** La mediana de la supervivencia del injerto en pacientes con HCC de nuestra serie fue de 70,76 meses, con un intervalo entre 58,55-82,97 meses.

**19. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE:** La mediana de la supervivencia de nuestros pacientes fue de 80,16 meses, con un intervalo entre 51,97-108,36 meses. Al año la supervivencia fue del 71%, a los tres años del 62%, a los cinco años 52% y a los diez años del 42% de la población total.

**19.1. EN PACIENTES CON VHC:** La mediana de la supervivencia de los pacientes con Hepatitis C de nuestra serie fue de 69,26 meses, con un intervalo entre 52,13-86,41 meses.

**19.2. EN PACIENTES CON HCC:** La mediana de la supervivencia de los pacientes con HCC de nuestra serie fue de 73,39 meses, con un intervalo entre 61,16-85,63 meses.





## **5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES DE AMBOS GRUPOS**

Para analizar las características de los donantes de ambos grupos, se realizó un análisis univariante de las características generales y de los perfiles clínicos de estos donantes de su estancia en la UCI, teniendo en cuenta al grupo al que pertenecían, grupo estudio o grupo control, con el objetivo de determinar las diferencias entre ambos grupos.

### **5.1.1. GENERALES**

Dentro de los factores analizados dentro de las características generales en los donantes, solamente el **sexo del donante** ( $p < 0,05$ ) y el **ACV** como causa de muerte encefálica ( $p < 0,001$ ) se relacionó con pertenecer a la cohorte formada por donantes mayores o iguales a 75 años. Se detectó un mayor número de donantes con sexo femenino en el grupo estudio, (54%, frente a un 39,4% del grupo control) y un mayor número de ACV en los donantes añosos 83%, frente a un 66,3% de los donantes menores de 75 años. El resto de resultados se pueden ver en la Tabla 6.

**Tabla 6.** Análisis univariante de las características generales de los donantes hepáticos.

CARACTERÍSTICAS GENERALES	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	P	POBLACIÓN TOTAL
<b>SEXO: Hombre/</b>	46 (46%)/	242 (60,5%)/	<b>0,013</b>	288 (57,6%)/
<b>Mujer</b>	54 (54%)	158 (39,4%)		212(42,4%)
<b>CAUSA DE MUERTE ENCEFÁLICA: ACV</b>	83 (83%)	265 (66,3%)	<b>0,001</b>	348 (69,9%)
<b>TCE</b>	14 (14%)	90 (22,5%)	NS	104 (20,8%)
<b>ENCEFALOPATÍA ANÓXICA</b>	3 (3%)	31 (7,8%)	NS	34 (6,8%)
<b>OTRAS</b>	0 (0%)	9 (2,2%)	NS	6 (1,8%)
<b>PROCEDENCIA: REGIÓN DE MURCIA</b>	71 (71%)	272 (68%)	NS	343 (68,6%)
<b>FUERA R. MURCIA</b>	29 (29%)	128 (32%)		157 (31,4%)

### 5.1.2. PERFILES CLÍNICOS DE LOS DONANTES DURANTE SU ESTANCIA EN UCI

En relación a las variables clínicas de los donantes durante su estancia en UCI, se han relacionado con formar parte de la cohorte estudio: **el tiempo en UCI** ( $p<0,01$ ), siendo menor en nuestro grupo de donantes añosos con  $51,51\pm 45,98$  horas, frente a  $89,48\pm 107,85$  horas del grupo control.

Respecto a la **necesidad de drogas vasoactivas** ( $p<0,01$ ), necesitaron menos drogas vasoactivas los donantes mayores o iguales a 75 años (69%) frente a los menores de 75 años (82,8%) para el mantenimiento hemodinámico.

En la analítica previa al trasplante la **GOT** ( $p<0,001$ ) y la **GPT** ( $p<0,001$ ), tuvieron una clara relación con pertenecer al grupo estudio, teniendo una GOT de  $30,53\pm 27,53$

U/L y una GPT de 23,13±14,00 U/L con valores más bajos, frente a una GOT de 58,02±81,62 U/L y GPT de 52,19±70,12 U/L del grupo control.

El resto de resultados analizados se pueden ver en la Tabla 7.

**Tabla 7.** Análisis univariante de los perfiles clínicos de los donantes durante su estancia en UCI.

PERFILES CLÍNICOS DE LOS DONANTES	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	p	POBLACIÓN TOTAL
<b>TIEMPO EN UCI</b>	51,51±45,98	89,48±107,85	<b>0,004</b>	81,89±99,75
<b>ESTEATOSIS HEPÁTICA:</b>				
<b>SI</b>	13 (13%)	41 (10,2%)	NS	54 (10,8%)
<b>NO</b>	87 (87%)	359 (89,8%)		446 (89,2%)
<b>GRADO DE ESTEATOSIS:</b>				
<b>NO ESTEATOSIS</b>	87 (87%)	359 (89,75%)	NS	446 (89,4%)
<b>GRADO 1</b>	11 (11%)	33 (8,25%)		44 (8,6%)
<b>GRADO 2</b>	2 (2%)	8 (2%)		10 (2%)
<b>NECESIDAD DE DROGAS VASOACTIVAS:</b>				
<b>SI</b>	69 (69%)	331 (82,8%)	<b>0,002</b>	400 (80%)
<b>NO</b>	31 (31%)	69 (17,2%)		100 (20%)
<b>TIPO DE DROGAS:</b>				
<b>NOR</b>	60 (60%)	278 (69,5%)	NS	338 (67,6%)
<b>NOR+DOPA</b>	0 (0%)	26 (6,5%)	<b>0,009</b>	26 (5,2%)
<b>DOPA</b>	7 (7%)	13 (6,2%)	NS	20 (4%)
<b>DOPA+DOBU</b>	1 (1%)	4 (1%)	NS	5 (1%)
<b>NOR+DOBU</b>	1 (1%)	10 (2,5%)	NS	11 (2,2%)
<b>PARÁMETROS ANALÍTICOS:</b>				
<b>Actividad de Protrombina</b>	78,57±15,90	76,26±17,98	NS	76,78±17,78
<b>GOT</b>	30,53±27,53	58,02±81,62	<b>0,000</b>	51,72±72,79
<b>GPT</b>	23,13±14,00	52,19±70,12	<b>0,000</b>	45,33±62,42
<b>Na</b>	134,16±7,74	147,51±8,2	NS	147,23±8,13

## 5.2. DIFERENCIAS ENTRE LOS PERFILES CLÍNICOS PRETRASPLANTE DE LOS RECEPTORES HEPÁTICOS DE AMBOS GRUPOS

Para analizar los perfiles clínicos pretrasplante de los receptores hepáticos de ambos grupos, se realizó un análisis univariante de las características generales y de la enfermedad hepática de nuestros pacientes, teniendo en cuenta al grupo al que pertenecían, grupo estudio o grupo control.

### 5.2.1. GENERALES

En el grupo estudio **la edad de los receptores** fue de  $57,52 \pm 8,81$  años y de  $53,21 \pm 10,75$  en el control ( $p < 0,001$ ), sin que tengan estas diferencias ninguna significación clínica a nuestro juicio.

El resto de variables se pueden ver en la Tabla 8.

**Tabla 8.** Análisis univariante de las características demográficas de los receptores hepáticos.

CARACTERÍSTICAS GENERALES	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	<i>p</i>	POBLACIÓN TOTAL
<b>SEXO: Hombre/</b>	74(74%)/	307(76,8%)/	NS	381 (76,2%)
<b>Mujer</b>	26(26%)	93(23,3%)		119(23,8%)
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,76±4,72	26,58±4,73	NS	26,62±4,7
<b>Edad (años)</b>	57,52±8,81	53,21±10,75	<b>0,000</b>	54,07±10,53

### **5.2.2. INDICACIÓN DEL TRASPLANTE HEPÁTICO**

En relación con las variables de las características de la enfermedad hepática de nuestros pacientes se han relacionado con pertenecer al grupo estudio, en el análisis univariante:

La **Cirrosis alcohólica** ( $p<0,001$ ) fue más frecuente en los pacientes del grupo control (29,8%) frente a los del grupo estudio (13%).

Los pacientes con **HCC** ( $p<0,001$ ) fueron significativamente más numerosos (64%) frente al grupo control (18,2%).

Los **Trasplantes urgentes** ( $p<0,01$ ) y **otras etiologías** ( $p<0,01$ ) fueron estadísticamente significativos y superiores en el grupo control, con un 14% y 21% respectivamente y en el grupo estudio con un 4% y un 8%.

Al priorizar los HCC con hígados añosos, en nuestro centro, los pacientes presentaron un **MELD** ( $p<0,001$ ) más bajo (11), que los del grupo control (14).

Coherentemente los pacientes con **Child: A** ( $p<0,001$ ) pertenecen al grupo de donantes añosos y, **Child B** ( $p<0,05$ ) y **C** ( $p<0,01$ ) pertenecen al grupo control.

Como consecuencia de la priorización en lista de espera, los pacientes con hígados añosos estuvieron **Priorizados** ( $p<0,001$ ), un 68% frente a un 20,5%. Y los pacientes del grupo control estuvieron relacionados con no tener priorización, guardar el turno **Normal** ( $p<0,001$ ) con un 66,8% frente a un 29% del grupo estudio y el **Código 0** ( $p<0,01$ ) con un 10,8% frente a un 2% del grupo estudio.

Los pacientes con HCC, al ser la mayoría del grupo de donantes mayores o iguales a 75 años fueron sometidos a más terapias puente que los del grupo control, **TACE** ( $p<0,001$ ) un 64,1% frente a un 57,5%, **Radiofrecuencia** ( $p<0,01$ ) un 4,7% frente a un 1,4% **y más de una terapia** ( $p<0,001$ ) un 17,2% frente a un 5,5%. El grupo control fueron los pacientes que más estuvieron **sin terapia** ( $p<0,001$ ) un 21,9% frente a un 6,3%.

El resto de resultados analizados se pueden observar en la Tabla 9.

**Tabla 9.** Análisis univariante de las características de la enfermedad hepática de los receptores en ambos grupos.

CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	p	POBLACIÓN TOTAL
<b>ETIOLOGÍA:</b>				
<b>Cirrosis alcohólica</b>	13 (13%)	119 (29,8%)	<b>0,001</b>	132 (26,4%)
<b>Cirrosis VHC</b>	11 (11%)	68 (17%)	NS	79(15,8%)
<b>HCC</b>	64 (64%)	73 (18,2%)	<b>0,000</b>	137(27,4%)
<b>Trasplantes urgentes</b>	4 (4%)	56 (14%)	<b>0,006</b>	60(12%)
<b>Otras</b>	8 (8%)	84 (21%)	<b>0,002</b>	92 (29%)
<b>MELD</b>	11,17±23,21	14,44±45,80	<b>0,000</b>	13,77±6,49
<b>CHILD:</b>				
<b>A</b>	45 (45%)	75 (18,8%)	<b>0,000</b>	120 (24%)
<b>B</b>	29 (29%)	162 (40,5%)	<b>0,034</b>	191 (38,2%)
<b>C</b>	26 (26%)	163 (40,8%)	<b>0,007</b>	189 (37,8%)
<b>PRIORIZACIÓN EN L.E:</b>				
<b>Normal</b>	29 (29%)	267 (66,8%)	<b>0,000</b>	296 (59,2%)
<b>Priorizado</b>	68 (68%)	82 (20,5%)	<b>0,000</b>	150 (30%)
<b>Preferente</b>	1 (1%)	8 (2%)	NS	9 (1,8%)
<b>Código 0</b>	2 (2%)	43 (10,8%)	<b>0,006</b>	45 (9%)
<b>TIPO DE TERAPIA PUENTE (solo HCC):</b>				
<b>Sin terapia</b>	4 (6,3%)	16 (21,9%)	<b>0,000</b>	20 (14,6%)
<b>TACE</b>	41 (64,1%)	42 (57,5%)	<b>0,000</b>	83 (60,6%)
<b>Alcoholización</b>	2 (3,1%)	8 (11%)	NS	10 (7,3%)
<b>Radiofrecuencia</b>	3 (4,7%)	1 (1,4%)	<b>0,004</b>	4 (2,9%)
<b>Cirugía</b>	3 (4,7%)	2 (2,7%)	NS	5 (3,6%)
<b>Más de 1 terapia</b>	11 (17,2%)	4 (5,5%)	<b>0,000</b>	15 (10,9%)
<b>TIEMPO EN L.E</b>	203,85±168,81	243,17±209,87	NS	234,31±205,82

### **5.3. DIFERENCIAS ENTRE LOS PERFILES CLÍNICOS DURANTE EL TRASPLANTE ENTRE AMBOS GRUPOS**

Para analizar los perfiles clínicos de los receptores hepáticos en el Trasplante de ambos grupos, se realizó un análisis univariante de las variables intraoperatorias, las variables del postoperatorio inmediato, las complicaciones del trasplante y variables del alta médica, teniendo en cuenta al grupo al que pertenecían, grupo estudio o grupo control.

#### **5.3.1. VARIABLES INTRAOPERATORIAS**

Al analizar las variables intraoperatorias no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en relación a la necesidad de Hemoderivados o los tiempos de isquemia fría. Los datos pueden verse en la Tabla 10.

**Tabla 10.** Análisis univariante de las variables intraoperatorias del trasplante hepático.

VARIABLES INTRAOPERATORIAS	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	<i>p</i>	POBLACIÓN TOTAL
<b>NECESIDAD DE HEMODERIVADOS:</b>				
<b>Concentrados de Hematíes</b>	6,13±4,61	5,92±4,41	NS	5,50±3,60
<b>Pool de Plaquetas</b>	2,48±4,04	2,98±5,55	NS	2,72±4,79
<b>Gramos de Fibrinógeno</b>	3,77±5,69	2,51±3,53	NS	2,54±3,30
<b>Plasma Fresco Congelado</b>	4,87±5,58	5,22±4,36	NS	4,95±4,20
<b>TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA:</b>	286,48±147,71	286,14±157,70	NS	286,21±155,61

### **5.3.2. VARIABLES DEL POSTOPERATORIO INMEDIATO**

Al analizar las variables del postoperatorio inmediato del TOH no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en relación a los parámetros analíticos, tipo de inmunosupresión y necesidad de prostaglandinas en UCI así como la estancia en UCI. La Tabla 11 refleja los datos brutos considerandos en el análisis.

**Tabla 11.** Análisis univariante de las variables del postoperatorio inmediato del trasplante hepático.

VARIABLES DEL POSTOPERATORIO	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	p	POBLACIÓN TOTAL
<b>ANALÍTICA A LAS 24 H DEL TOH:</b>				
<b>Act. de Protrombina</b>	54,19±14,81	56,37±15,07	NS	55,87±15,20
<b>GOT</b>	457±582,05	666,53±1524,86	NS	617,27±1353
<b>GPT</b>	368,98±401,22	517,14±767,56	NS	485,86±696,31
<b>GGT</b>	106,90±114,21	102,97±108,36	NS	102,01±106,98
<b>FA</b>	100,92±62,15	104,94±98,02	NS	103,33±90,82
<b>BT</b>	3,77±4,45	4,32±9,37	NS	4,16±8,37
<b>INMUNOSUPRESIÓN:</b>				
<b>Tacrólimus</b>	85 (85%)	326 (81,5%)	NS	411 (82,2%)
<b>Ciclosporina</b>	15 (15%)	74 (18,5%)		89 (17,8%)
<b>PROSTAGLANDINAS EN UCI:</b>				
<b>SI</b>	13 (13%)	59 (14,8%)	NS	72 (14,4%)
<b>NO</b>	87 (87%)	341 (85,2%)		428 (86,6%)
<b>TIEMPO EN UCI</b>	7,85±15,89	8,82±16,20	NS	8,62±16,12

### **5.3.3. COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO**

No existen diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones del trasplante hepático entre ambos grupos, solamente hay una variable que tiene

relación con pertenecer o no al grupo estudio, el **RE-trasplante** ( $p < 0,05$ ), ya que este tipo de trasplante con más complicaciones se utilizan en menor medida en los pacientes con donante añoso. En nuestra serie, en el grupo estudio se han utilizado en 6 re-TOH (6%) y en el grupo control en 53 (13,2%).

Los demás resultados de las complicaciones del trasplante hepático se pueden ver en la Tabla 12.

**Tabla 12.** Análisis univariante de las complicaciones del trasplante hepático.

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	<i>p</i>	POBLACIÓN TOTAL
<b>COMPLICACIONES:</b>				
<b>SI</b>	44 (44%)	156 (39%)	NS	200 (40%)
<b>NO</b>	56 (56%)	244 (61%)		300 (60%)
<b>TIPOS DE COMPLICACIONES:</b>				
<b>BILIARES</b>	14 (14%)	55 (13,8%)	NS	69 (13,8%)
<b>INFECCIOSAS</b>	10 (10%)	39 (9,8%)	NS	49 (9,8%)
<b>VASCULARES</b>	9 (9%)	22 (5,5%)	NS	31 (6,21%)
<b>HEMORRÁGICAS</b>	2 (2%)	14 (3,5%)	NS	16 (3,2%)
<b>OTRAS</b>	8 (8%)	22 (5,5%)	NS	30 (6%)
<b>COMPLICACIONES BILIARES:</b>				
<b>SI</b>	18 (18%)	86 (21,5%)	NS	104 (20,8%)
<b>NO</b>	82 (82%)	314 (78,5%)		396 (79,2%)
<b>TIPO DE COMPLICACIÓN BILIAR:</b>				
<b>FÍSTULA BILIAR</b>	5 (5%)	24 (6%)	NS	29 (5,8%)
<b>ESTENOSIS BILIAR</b>	11 (11%)	48 (12%)	NS	59 (11,8%)
<b>PERITONITIS BILIAR POST-KEHR</b>	2 (2%)	12 (3%)	NS	14 (2,8%)
<b>NECROSIS VÍA BILIAR</b>	0 (0%)	2 (0,4%)	NS	2 (0,4%)
<b>TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES BILIARES:</b>				
<b>T. OBSERVACIONAL</b>	3 (3%)	10 (2,5%)	NS	13 (2,6%)
<b>T. QUIRÚRGICO</b>	6 (6%)	31 (7,8%)	NS	37 (7,4%)
<b>T. ENDOSCÓPICO</b>	6 (6%)	35 (8,8%)	NS	41 (8,2%)
<b>T. RADIOLÓGICO</b>	3 (3%)	10 (2,5%)	NS	13 (2,6%)

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO		GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	p	POBLACIÓN TOTAL
<b>RECHAZO:</b>	<b>SI</b>	18 (18%)	62 (15,5%)	NS	80 (16%)
	<b>NO</b>	82 (82%)	338 (84,5%)		420 (84%)
<b>TIPO DE RECHAZO:</b>	<b>AGUDO</b>	16 (16%)	56 (14%)	NS	72 (14,4%)
	<b>CRÓNICO</b>	2 (2%)	6 (1,5%)		8 (1,6%)
<b>DISFUNCIÓN PRIMARIA:</b>	<b>SI</b>	8 (8%)	31 (7,8%)	NS	39 (7,8%)
	<b>NO</b>	92 (92%)	369 (92,2%)		461 (92,2%)
<b>RE-TRASPLANTE:</b>	<b>SI</b>	6 (6%)	53 (13,2%)	<b>0,044</b>	59 (11,8%)
	<b>NO</b>	94 (94%)	347 (86,8%)		441 (88,2%)

Continuación. **Tabla 12.** Análisis univariante de las complicaciones del trasplante hepático.

### **5.3.4. VARIABLES AL ALTA MÉDICA HOSPITALARIA**

Al analizar las variables al alta médica del TOH no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a los parámetros analíticos al alta y la estancia hospitalaria. **Tabla 13.**

**Tabla 13.** Análisis univariante de las variables al alta médica del trasplante.

VARIABLES DEL ALTA	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	p	POBLACIÓN TOTAL
<b>ANALÍTICA AL ALTA:</b>				
<b>Actividad de Protrombina</b>	78,75±19,05	80,50±20,00	NS	80,17±19,81
<b>GOT</b>	275,81±1307,74	149,73±761,33	NS	174,94±897,39
<b>GPT</b>	181,87±634,81	103,61±232,19	NS	119,26±352
<b>GGT</b>	215,89±155,88	251,40±285,58	NS	244,31±265,01
<b>FA</b>	174,12±121,60	202,59±212,01	NS	196,89±197,49
<b>BT</b>	3,22±7,35	3,30±9,69	NS	3,2±9,2
<b>DÍAS DE ESTANCIA:</b>	29,20±20,32	29,69±22,75	NS	29,59±22,27

---

**5.4. RESUMEN DE LOS PERFILES CLÍNICOS DE AMBOS GRUPOS PARA LAS VARIABLES  
CON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS**

Nuestro grupo de **trasplantados hepáticos con donante mayor o igual a 75 años** se diferencia del resto de la población, según las variables que han resultado con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en el análisis univariante que:

Los receptores son de aproximadamente 57 años con HCC, cuyo MELD es próximo a 11 y son A de Child, estos pacientes se priorizan en la lista de espera con donantes añosos, en espera del trasplante son tratados con diferentes terapias puente para disminuir la enfermedad tumoral: TACE, RFC o más de una terapia, hay un menor número de re-TOH y la causa de éxitus principal de estos pacientes es la recidiva del HCC.

El donante mayoritariamente son mujeres que han fallecido por ACV y necesitan una menor cantidad de drogas vasoactivas en UCI, las enzimas hepáticas tienen valores más bajos que la población global. Tabla 24.

**Tabla 24:** Variables con diferencias significativas en ambos grupos del estudio.

PERFILES	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL
EDAD RECEPTORES	-~57	-~53
ETIOLOGÍA	- HCC	-CIRROSIS ALCOHÓLICAS -TRASPLANTES URGENTES -OTRAS ETIOLOGÍAS
MELD	-~11	-~14
CHILD	-A	-B y C
PRIORIZACIÓN L.E	-PRIORIZADO	-NORMAL y CÓDIGO 0
TERAPIA PUENTE (HCC)	-TACE -RFC -MÁS 1 TERAPIA	-SIN TERAPIA
RE-TOH	6%	13,2%
CAUSA ÉXITUS: RECIDIVA HCC	10%	2,8%
SEXO DONANTE	+MUJERES	+HOMBRES
CAUSA DE MUERTE DONANTE: ACV	83%	66,3%
NECESIDAD DE DROGAS VASOACTIVAS	69%	82,8%
TIPO DROGA: NOR+DOPA	0%	6,5%
GOT DONANTE	-~30 U/L	-~58 U/L
GPT DONANTE	-~23 U/L	-~52 U/L

### **5.5. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO**

En el análisis univariante de la variable principal que actúa sobre la supervivencia del injerto, el **re-trasplante del injerto** no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tabla 14.

La supervivencia media del injerto en el grupo estudio fue de **43,67 (30,94-56,39) meses** y la supervivencia media del grupo control fue de **79,50 (46,78-112,21) meses**.

**Tabla 14.** Análisis univariante de la variable re-trasplante del injerto.

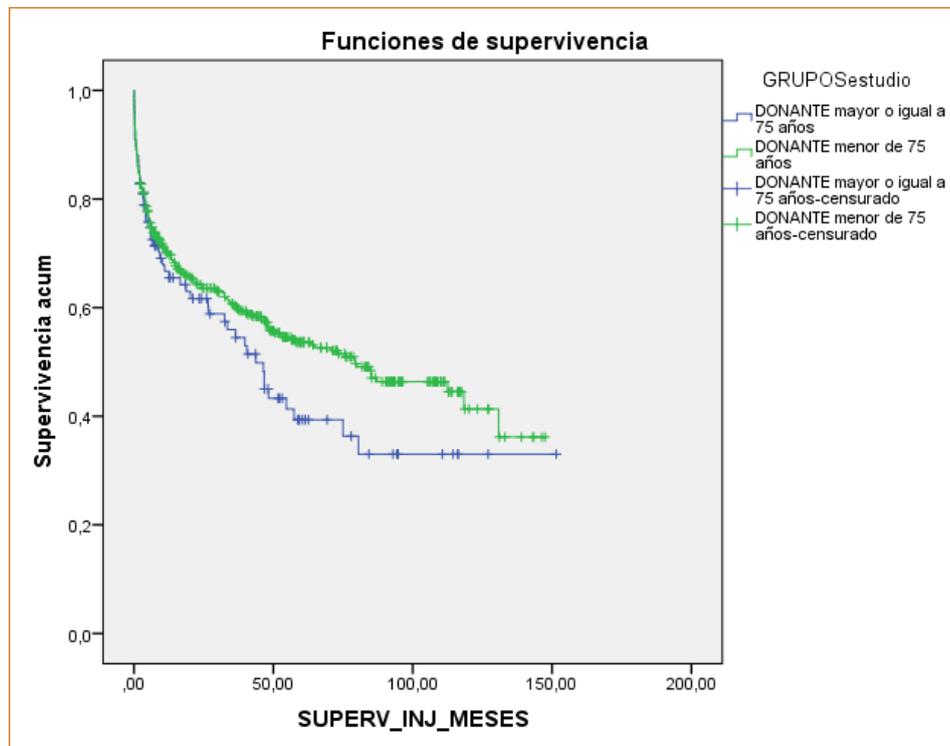
SUPERVIVENCIA DEL INJERTO	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	<i>p</i>	POBLACIÓN TOTAL
<b>RE-TRASPLANTE DEL INJERTO:</b>				
<b>SI</b>	9 (9%)	34 (8,5%)	NS	43 (8,6%)
<b>NO</b>	91 (91%)	365 (91,5%)		456 (91,4%)

La proporción acumulada de injertos que sobreviven al final de cada intervalo en el grupo de los TOH con donantes con edades mayores o iguales a 75 años, al año fueron del **64%**, a los tres años del **51%**, a los cinco años del **36%** y a los diez años del **33%**, no existiendo diferencias estadísticamente significativas con el grupo control (**p=0,123**), cuya supervivencia al año fue del **66%**, a los tres años es del **59%**, a los cinco años es del **51%** y a los diez años fue del **42%**. Tabla 15 y Figura 12.

**Tabla 15:** Supervivencia del injerto: medianas con límite inferior y superior. Porcentajes de supervivencia al año, a los 3, a los 5 y a los 10 años del TOH en ambos grupos (IC 95%).

SUPERVIVENCIA DEL INJERTO	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	<i>p</i>	POBLACIÓN TOTAL
<b>SUPERVIVENCIA DEL INJERTO:</b>				
<b>SUPERVIVENCIA MEDIA (meses)</b>	43,67 (30,94-56,39)	79,50 (46,78-112,21)	NS	71,00 (52,89-89,11)
<b>AL AÑO</b>	64%	66%		67%
<b>A LOS 3 AÑOS</b>	51%	59%		58%
<b>A LOS 5 AÑOS</b>	36%	51%		49%
<b>A LOS 10 AÑOS</b>	33%	42%		40%

Figura 12. Curvas de supervivencia del injerto. Log Rank (Mantel-Cox).



## 5.6. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE

En el análisis univariante de las variables que actúan sobre la supervivencia del paciente, solamente se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el **éxito** por **Recidiva del HCC** ( $p < 0,001$ ) en el grupo estudio, falleciendo estos pacientes con un 10% frente a los del grupo control con un 2,8%.

El resto de resultados se pueden ver en la Tabla 16.

Tabla 16. Análisis univariante de las variables de la supervivencia del paciente.

SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE		GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	<i>p</i>	POBLACIÓN TOTAL
ÉXITUS	SI	47 (47%)	172 (43%)	NS	219 (43,8%)
	NO	53 (53%)	228 (57%)		281 (56,2%)
ÉXITUS POSTOPERATORIO				NS	
	SI	23 (23%)	72 (18,1%)		95 (19,1%)
	NO	77 (77%)	326 (81,9%)	403 (80,9%)	
CAUSA DEL ÉXITUS					
	RECIDIVA VHC	6 (6%)	20 (5%)	NS	26 (5,2%)
	RECIDIVA HCC	10 (10%)	11 (2,8%)	<b>0,001</b>	21 (4,2%)
	COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA INMUNOSUPRESIÓN	4 (4%)	32 (8%)	NS	36 (7,2%)
	INFECCIONES	25 (25%)	98 (24,5%)	NS	123 (24,6%)
	RECHAZO CRÓNICO	1 (1%)	3 (0,8%)	NS	4 (0,8%)
	RECIDIVA TUMOR NO HCC	0 (0%)	2 (0,5%)	NS	2 (0,4%)
	OTRAS CAUSAS	2 (2%)	5 (1,5%)	NS	7 (1,4%)

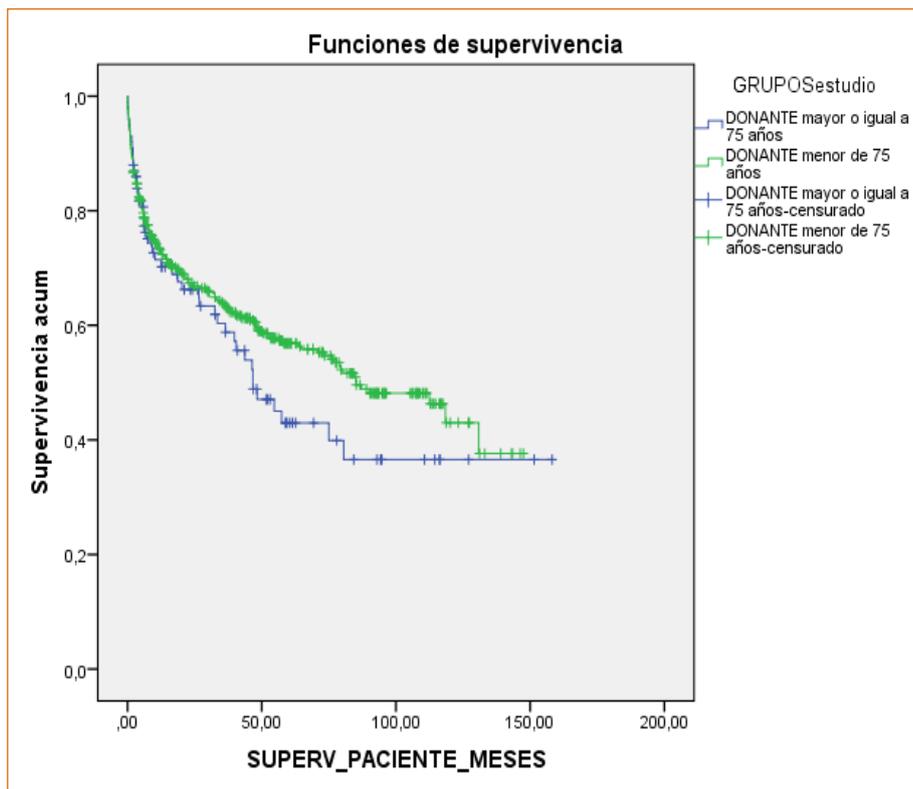
La supervivencia media del paciente en el grupo estudio fue de 46,67 (31,35-61,98) meses y la supervivencia media del grupo control fue de 85,17 (61,81-108,52) meses.

La proporción acumulada de pacientes que sobreviven al final de cada intervalo en el grupo de los TOH con donantes con edades mayores o iguales a 75 años, al año fue del **70%**, a los tres años del **59%**, a los cinco años del **43%** y a los diez años del **36%**, no existiendo diferencias estadísticamente significativas con el grupo control (**p=0,197**), cuya supervivencia al año fue del **71%**, a los tres años fue del **62%**, a los cinco años fue del **55%** y a los diez años del **43%**. Tabla 17 y Figura 13.

**Tabla 17:** Supervivencia del paciente: medianas con límite inferior y superior. Porcentajes de supervivencia al año, a los 3, a los 5 y a los 10 años del TOH en ambos grupos (IC 95%).

SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	p	POBLACIÓN TOTAL
<b>SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE: SUPERVIVENCIA MEDIA (meses)</b>	46,67 (31,35-61,98)	85,17 (61,81-108,52)		80,16 (51,97-108,36)
<b>AL AÑO</b>	70%	71%	NS	71%
<b>A LOS 3 AÑOS</b>	59%	62%		62%
<b>A LOS 5 AÑOS</b>	43%	55%		52%
<b>A LOS 10 AÑOS</b>	36%	43%		42%

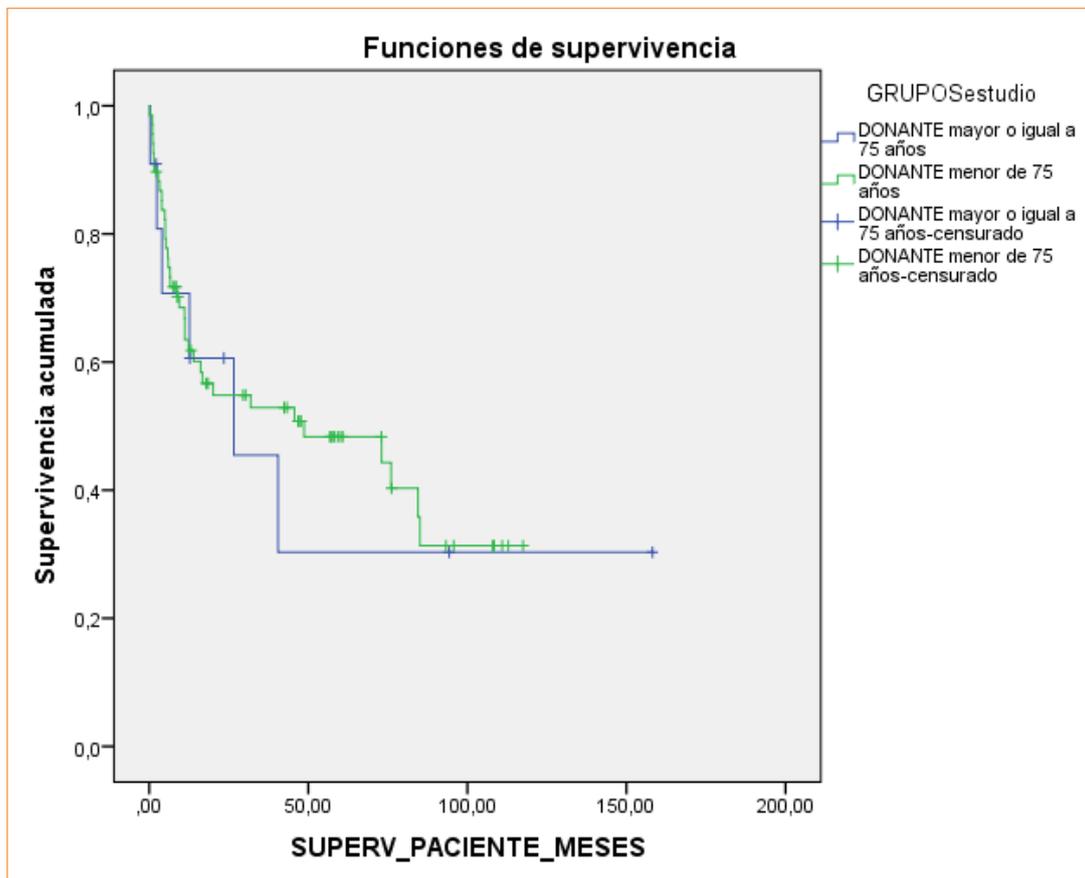
**Figura 13.** Curvas de supervivencia del paciente. Log Rank (Mantel-Cox).



### 5.7. SUPERVIVENCIA DE LOS INJERTOS Y DE LOS PACIENTES CON VHC

La supervivencia media de los pacientes con VHC positivo en el grupo estudio fue de 60,03 (13,84-106,22) meses y la supervivencia media del grupo control fue de 56,41 (43,50-69,32) meses. No existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,806$ ). En la Figura 14 se pueden observar las curvas de supervivencia de ambos grupos.

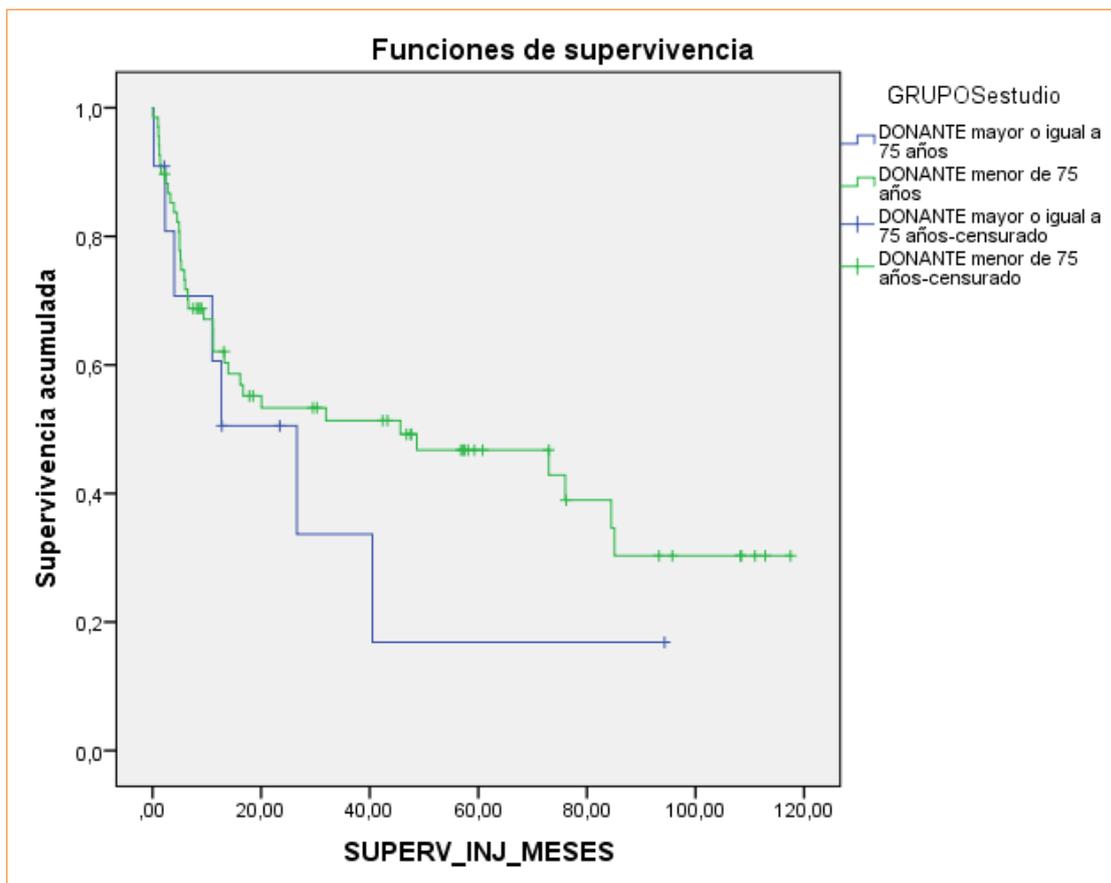
Figura 14. Curvas de supervivencia del paciente con VHC. Log Rank (Mantel-Cox).



La supervivencia media de los injertos de los pacientes con VHC positivo en el grupo estudio fue de 30,22 (7,87-52,57) meses y la supervivencia media del grupo

control fue de 54,80 (41,92-67,67) meses. No existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,363$ ). En la Figura 15 se pueden observar las curvas de supervivencia de ambos grupos.

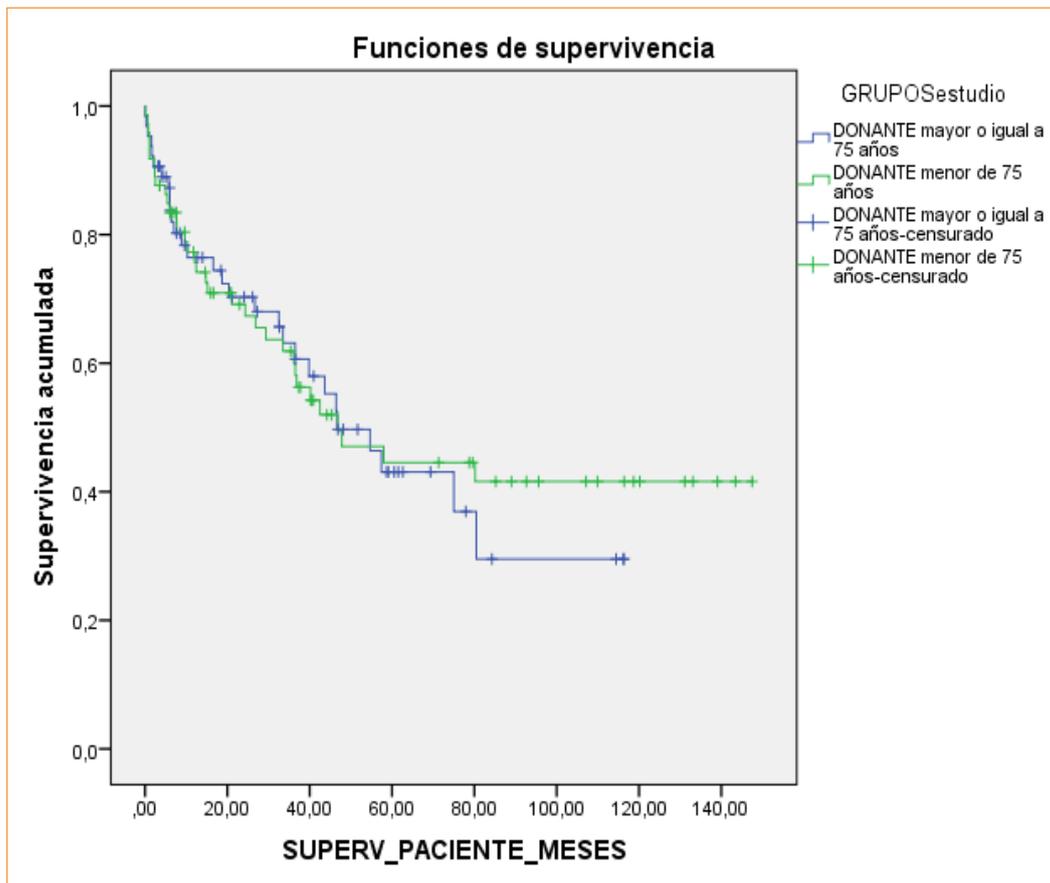
**Figura 15.** Curvas de supervivencia del injerto en los pacientes con VHC. Log Rank (Mantel-Cox).



### 5.8. SUPERVIVENCIA DE LOS INJERTOS Y DE LOS PACIENTES CON HCC

La **supervivencia media de los pacientes** con HCC en el grupo estudio fue de 58,81 (45,36-72,24) meses y la supervivencia media del grupo control fue de 75,15 (59,02-92,08) meses. No existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (**p=0,819**). En la Figura 16 se pueden observar las curvas de supervivencia de ambos grupos.

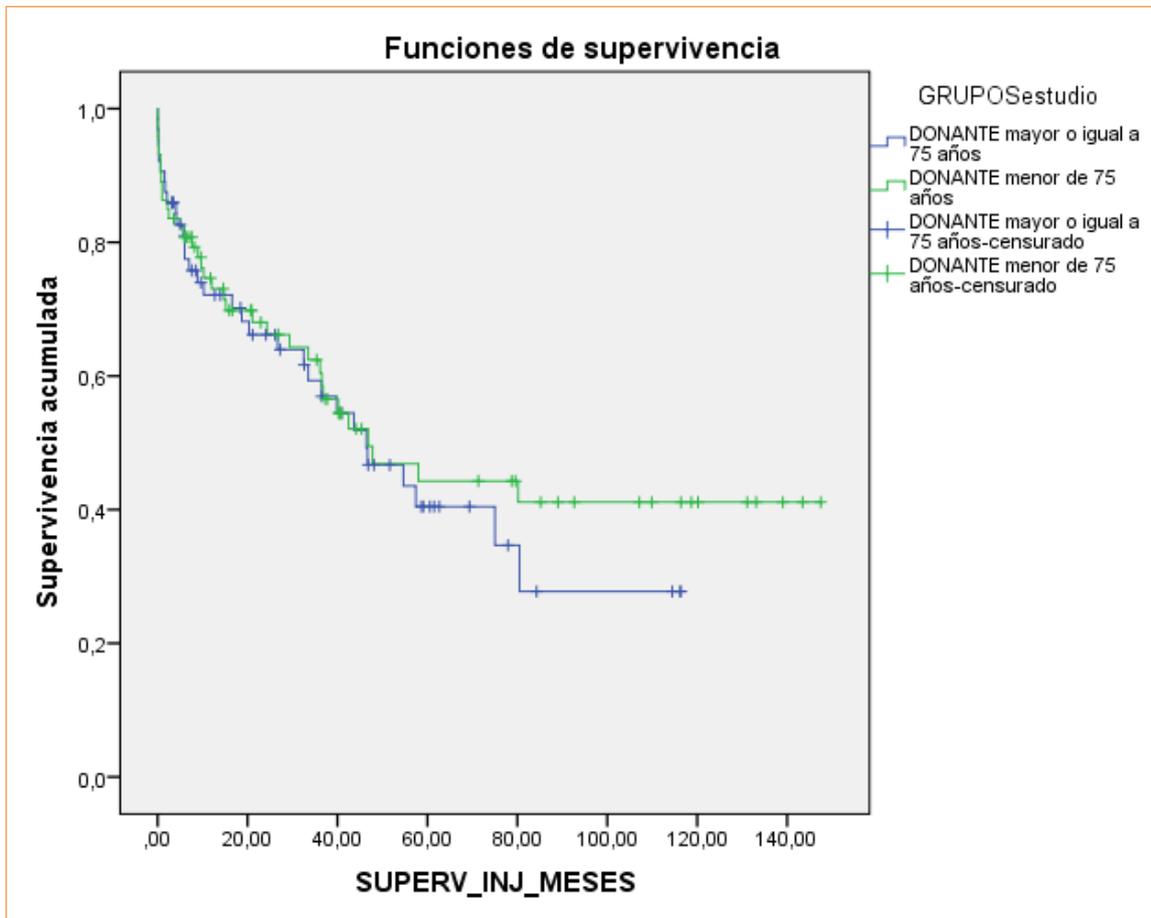
**Figura 16.** Curvas de supervivencia del paciente con HCC. Log Rank (Mantel-Cox).



La **supervivencia media de los injertos** de los pacientes con HCC en el grupo estudio fue de 55,31 (42,11-68,51) meses y la supervivencia media del grupo control

fue de 74,65 (57,88-91,42) meses. No existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,576$ ). En la Figura 17 se pueden observar las curvas de supervivencia de ambos grupos.

Figura 17. Curvas de supervivencia del injerto de los pacientes con HCC. Log Rank (Mantel-Cox).



## **5.9. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA SUPERVIVENCIA**

### **5.9.1. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO**

Tras el análisis multivariante de los factores que están relacionados con la pérdida del injerto tanto en la población global, como en los TOH con donante mayor o igual a 75 años, podemos observar:

**En la población global** el orden de las variables que están más relacionadas con la pérdida del injerto son: 1ª GRADO DE ESTEATOSIS, 2ª GOT 24h, 3ª GGT 24h, 4ª BT 24h, 5ª ACT.PROTROMBINA ALTA, 6ª GOT ALTA, 7ª DÍAS DE ESTANCIA, 8ª COMPLICACIONES INFECCIOSAS, 9ª COMPLICACIONES VASCULARES, 10ª OTRAS COMPLICACIONES y 11ª ETIOLOGÍA TRASPLANTE URGENTE.

**En los TOH con donante mayor o igual a 75 años** las variables que están más relacionadas con la pérdida del injerto son: 1ª GOT ALTA, 2ª FA ALTA, 3ª COMPLICACIONES INFECCIOSAS, 4ª COMPLICACIONES VASCULARES y 5ª PRIORIZACIÓN CÓDIGO 0.

#### **5.9.1.1. VARIABLES DEL DONANTE**

Solamente el **grado de esteatosis** en la población global fue el factor con una mayor relación con la pérdida del injerto ( $p < 0,05$ , OR (IC95%) 1,431).

El resto de resultados se pueden observar en la Tabla 14.

**Tabla 14.** Factores del donante relacionados con la pérdida del injerto en la población global y en el grupo estudio.

VARIABLES DEL DONANTE		<i>p</i> POBLACIÓN GLOBAL	OR (95%IC)	<i>p</i> POBLACIÓN ESTUDIO	OR (95%IC)
SEXO	Hombre/ Mujer	NS	-	NS	-
CAUSA DE MUERTE ENCEFÁLICA	ACV	NS	-	NS	-
	TCE	NS	-	NS	-
	ENCEFALOPATÍA ANÓXICA	NS	-	NS	-
	OTRAS	NS	-	NS	-
PROCEDENCIA	REGIÓN DE MURCIA	NS	-	NS	-
	FUERA R. MURCIA	NS	-	NS	-
TIEMPO EN UCI		NS	-	NS	-
ESTEATOSIS HEPÁTICA:	SI	NS	-	NS	-
	NO		-		-
GRADO DE ESTEATOSIS		<b>0,049</b>	<b>1,431</b>	NS	-
NECESIDAD DE DROGAS VASOACTIVAS	SI	NS	-	NS	-
	NO				
TIPO DE DROGAS	NOR	NS	-	NS	-
	NOR+DOPA	NS	-	NS	-
	DOPA	NS	-	NS	-
	DOPA+DOBU	NS	-	NS	-
	NOR+DOBU	NS	-	NS	-
ANALÍTICA DEL DONANTE	Actividad de Protrombina	NS	-	NS	-
	GOT	NS	-	NS	-
	GPT	NS	-	NS	-
	Na	NS	-	NS	-

**5.9.1.2. VARIABLES DEL RECEPTOR PRETRASPLANTE**

Solamente el **Trasplante urgente** en la población global fue el factor con mayor relación con la pérdida del injerto ( $p < 0,001$ , OR (IC95%) 2,309). En el grupo estudio, coincidió con un factor de priorización en lista de espera de los trasplantes urgentes, el **Código 0** ( $p < 0,001$ , OR (IC95%) 867,251). El resto de resultados se pueden ver en la Tabla 15.

**Tabla 15.** Factores del receptor pretrasplante relacionados con la pérdida del injerto en la población global y en el grupo estudio.

VARIABLES RECEPTOR PRE-TOH		POBLACIÓN GLOBAL (p)	OR (95%IC)	POBLACIÓN ESTUDIO (p)	OR (95%IC)
SEXO	Hombre/ Mujer	NS	-	NS	-
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )		NS	-	NS	-
Edad (años)		NS	-	NS	-
ETIOLOGÍA	Cirrosis alcohólica	NS	-	NS	-
	Cirrosis VHC	NS	-	NS	-
	HCC	NS	-	NS	-
	Trasplantes urgentes	<b>0,000</b>	<b>2,309</b>	NS	-
	Otras	NS	-	NS	-
MELD		NS	-	NS	-
CHILD	A	NS	-	NS	-
	B	NS	-	NS	-
	C	NS	-	NS	-
PRIORIZACIÓN EN L.E:	Normal	NS	-	NS	-
	Priorizado	NS	-	NS	-
	Preferente	NS	-	NS	-
	<b>Código 0</b>	NS	-	<b>0,000</b>	<b>867,251</b>
TIPO DE TERAPIA PUENTE (solo HCC)	TACE	NS	-	NS	-
	Alcoholización	NS	-	NS	-
	Radiofrecuencia	NS	-	NS	-
	Cirugía	NS	-	NS	-
	Más de 1 terapia	NS	-	NS	-
TIEMPO EN L.E		NS	-	NS	-

**5.9.1.3. VARIABLES DEL TRASPLANTE**

Ninguno de los factores durante el trasplante tuvo relación en ambos grupos sobre la pérdida del injerto. Tabla 16.

**Tabla 16.** Factores del receptor pretrasplante relacionados con la pérdida del injerto en la población global y en el grupo estudio.

VARIABLES DEL TRASPLANTE		<i>p</i>		<i>p</i>	
		POBLACIÓN GLOBAL	OR (95%IC)	POBLACIÓN ESTUDIO	OR (95%IC)
NECESIDAD DE TRANSFUSIONES:	-Concentrados de Hematíes	NS	-	NS	-
	-Pool de Plaquetas	NS	-	NS	-
	-Gramos de Fibrinógeno	NS	-	NS	-
	-Plasma Fresco Congelado	NS	-	NS	-
TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA		NS	-	NS	-

**5.9.1.4. VARIABLES DEL POSTRASPLANTE**

Los factores del postrasplante relacionados con la pérdida del injerto en la población global ordenados por una mayor relación sobre la peor supervivencia del injerto son: **GOT 24h** ( $p < 0,05$ , OR (IC95%) 1,000), **GGT 24h** ( $p < 0,05$ , OR (IC95%) 0,998), **BT 24h** ( $p < 0,05$ , OR (IC95%) 1,020), **Act. Protrombina alta** ( $p < 0,001$ , OR (IC95%) 0,987), **GOT alta** ( $p < 0,001$ , OR (IC95%) 1,000), **Días de estancia** ( $p < 0,05$ , OR (IC95%) 0,994), **Complicaciones infecciosas** ( $p < 0,001$ , OR (IC95%) 2,901), **complicaciones vasculares** ( $p < 0,001$ , OR (IC95%) 16,141) y **otras complicaciones** ( $p < 0,001$ , OR (IC95%) 3,236).

Los factores del postrasplante relacionados con la pérdida del injerto en la población estudio ordenados por una mayor relación sobre la peor supervivencia del

injerto son: **GOT alta** ( $p < 0,05$ , OR (IC95%) 1,002), **FA alta** ( $p < 0,05$ , OR (IC95%) 0,996), **Complicaciones infecciosas** ( $p < 0,001$ , OR (IC95%) 25,096) y **complicaciones vasculares** ( $p < 0,001$ , OR (IC95%) 110,357).

El resto de resultados se pueden ver en la Tabla 17.

**Tabla 17.** Factores del postrasplante relacionados con la pérdida del injerto en la población global y en el grupo estudio.

VARIABLES DEL POSTRASPLANTE		<i>p</i>		<i>p</i>	
		POBLACIÓN GLOBAL	OR (95%IC)	POBLACIÓN ESTUDIO	OR (95%IC)
ANALÍTICA A LAS 24 H DEL TOH:	Act. de Protrombina	NS	-	NS	-
	GOT	<b>0,036</b>	<b>1,000</b>	NS	-
	GPT	NS	-	NS	-
	GGT	<b>0,026</b>	<b>0,998</b>	NS	-
	FA	NS	-	NS	-
	BT	<b>0,001</b>	<b>1,020</b>	NS	-
INMUNOSUPRESIÓN:	Tacrolimus	NS	-	NS	-
	Ciclosporina				
PROSTAGLANDINAS EN UCI	SI	NS	-	NS	-
	NO				
TIEMPO EN UCI		NS	-	NS	-
COMPLICACIONES:	SI	NS	-	NS	-
	NO				
TIPOS DE COMPLICACIONES	BILIARES	NS	-	NS	-
	INFECCIOSAS	<b>0,000</b>	<b>2,901</b>	<b>0,000</b>	<b>25,026</b>
	VASCULARES	<b>0,000</b>	<b>16,145</b>	<b>0,000</b>	<b>110,357</b>
	HEMORRÁGICAS	NS	-	NS	-
	OTRAS	<b>0,000</b>	<b>3,236</b>	NS	-
COMPLICACIONES BILIARES	SI	NS	-	NS	-
	NO				
TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES BILIARES	T. OBSERVACIONAL	NS	-	NS	-
	T. QUIRÚRGICO	NS	-	NS	-
	T. ENDOSCÓPICO	NS	-	NS	-
	T. RADIOLÓGICO	NS	-	NS	-

VARIABLES DEL POSTRASPLANTE		<i>p</i> POBLACIÓN GLOBAL	OR (95%IC)	<i>p</i> POBLACIÓN ESTUDIO	OR (95%IC)
RECHAZO	SI	NS	-	NS	-
	NO				
TIPO DE RECHAZO	AGUDO	NS	-	NS	-
	CRÓNICO				
DISFUNCIÓN PRIMARIA	SI	NS	-	NS	-
	NO				
RE-TRASPLANTE	SI	NS	-	NS	-
	NO				
ANALÍTICA AL ALTA	Actividad de Protrombina	<b>0,000</b>	<b>0,987</b>	NS	-
	GOT	<b>0,000</b>	<b>1,000</b>	<b>0,021</b>	<b>1,002</b>
	GPT	NS	-	NS	-
	GGT	NS	-	NS	-
	FA	NS	-	<b>0,020</b>	<b>,996</b>
	BT	NS	-	NS	-
DÍAS DE ESTANCIA		<b>0,036</b>	<b>0,994</b>	NS	-
RE-TRASPLANTE DEL INJERTO	SI	NS	-	NS	-
	NO				
ÉXITUS POSTOPERATORIO	SI	NS	-	NS	-
	NO				
CAUSA DEL ÉXITUS	RECIDIVA VHC	NS	-	NS	-
	RECIDIVA HCC	NS	-	NS	-
	COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA INMUNOSUPRESIÓN	NS	-	NS	-
	INFECCIONES	NS	-	NS	-
	RECHAZO CRÓNICO	NS	-	NS	-
	RECIDIVA TUMOR NO HCC	NS	-	NS	-
	OTRAS CAUSAS	NS	-	NS	-

Continuación. Tabla 17. Factores del postrasplante relacionados con la pérdida del injerto en la población global y en el grupo estudio.

### **5.9.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE**

Tras el análisis multivariante de los factores que están relacionados con la peor supervivencia del paciente tanto en la población global, como en los TOH con donante mayor o igual a 75 años, podemos observar:

**En la población global** el orden de las variables que están más relacionadas con la peor supervivencia del paciente son: 1ª PROCEDENCIA, 2ª GR. FIBRINÓGENO, 3ª GOT 24h, 4ª BT 24h, 5ª ACT.PROTROMBINA ALTA, 6ª GOT ALTA, 7ªBT ALTA, 8ª TERAPIA PUENTE: CIRUGÍA, 9ª ÉXITUS POR COMPLICACIONES DE LA INMUNOSUPRESIÓN, 10ª COMPLICACIONES INFECCIOSAS y 11ª DROGA VASOACTIVA AL DONANTE: NORADRENALINA.

En los **TOH con donante mayor o igual a 75 años** la única variable que está relacionada con el éxito del paciente es la GOT alta.

#### **5.9.2.1. VARIABLES DEL DONANTE**

Los factores del donante relacionados con la peor supervivencia del paciente en la población global ordenados desde la que tiene mayor con la muerte del paciente hasta la que menos son: **PROCEDENCIA** del hígado ( $p < 0,05$ , OR (IC95%) 0,672) y que se utilizara **NORADRENALINA** en UCI ( $p < 0,05$ , OR (IC95%) 0,575).

En el grupo estudio ningún factor del donante se relacionó con una peor supervivencia del paciente.

El resto de resultados se pueden observar en la Tabla 20.

**Tabla 20.** Factores del donante relacionados con la pérdida de la supervivencia del paciente en la población global y en el grupo estudio.

VARIABLES DEL DONANTE		<i>p</i>		<i>p</i>	
		POBLACIÓN GLOBAL	OR (95%IC)	POBLACIÓN ESTUDIO	OR (95%IC)
SEXO	Hombre/ Mujer	NS	-	NS	-
CAUSA DE MUERTE ENCEFÁLICA	ACV	NS	-	NS	-
	TCE	NS	-	NS	-
	ENCEFALOPATÍA ANÓXICA	NS	-	NS	-
	OTRAS	NS	-	NS	-
PROCEDENCIA	REGIÓN DE MURCIA	0,030	0,672	NS	-
	FUERA R. MURCIA			NS	-
TIEMPO EN UCI		NS	-	NS	-
ESTEATOSIS HEPÁTICA:	SI	NS	-	NS	-
	NO				
GRADO DE ESTEATOSIS		NS	-	NS	-
NECESIDAD DE DROGAS VASOACTIVAS	SI	NS	-	NS	-
	NO				
TIPO DE DROGAS	NOR	0,001	0,575	NS	-
	NOR+DOPA	NS	-	NS	-
	DOPA	NS	-	NS	-
	DOPA+DOBU	NS	-	NS	-
	NOR+DOBU	NS	-	NS	-
ANALÍTICA DEL DONANTE	Actividad de Protrombina	NS	-	NS	-
	GOT	NS	-	NS	-
	GPT	NS	-	NS	-
	Na	NS	-	NS	-

**5.9.2.2. VARIABLES DEL RECEPTOR PRETRASPLANTE**

Solamente existe un factor relacionado con la peor supervivencia del paciente en la población global. Este factor es haber tenido cirugía como terapia puente en los pacientes con HCC ( $p < 0,05$ , OR (IC95%) 3,360).

En el grupo estudio ningún factor del receptor en el pretrasplante se relacionó con una peor supervivencia del paciente.

El resto de resultados se pueden ver en la Tabla 21.

**Tabla 21.** Factores del receptor pretrasplante relacionados con la peor supervivencia del paciente en la población global y en el grupo estudio.

VARIABLES RECEPTOR PRE-TOH		<i>p</i> POBLACIÓN GLOBAL	OR (95%IC)	<i>p</i> POBLACIÓN ESTUDIO	OR (95%IC)
SEXO	Hombre/ Mujer	NS	-	NS	-
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )		NS	-	NS	-
Edad (años)		NS	-	NS	-
ETIOLOGÍA	Cirrosis alcohólica	NS	-	NS	-
	Cirrosis VHC	NS	-	NS	-
	HCC	NS	-	NS	-
	Trasplantes urgentes	NS	-	NS	-
	Otras	NS	-	NS	-
MELD		NS	-	NS	-
CHILD	A	NS	-	NS	-
	B	NS	-	NS	-
	C	NS	-	NS	-
PRIORIZACIÓN EN L.E:	Normal	NS	-	NS	-
	Priorizado	NS	-	NS	-
	Preferente	NS	-	NS	-
	Código 0	NS	-	NS	-

VARIABLES RECEPTOR PRE-TOH		<i>p</i>		<i>p</i>	
		POBLACIÓN GLOBAL	OR (95%IC)	POBLACIÓN ESTUDIO	OR (95%IC)
TIPO DE TERAPIA PUENTE (solo HCC)	TACE	NS	-	NS	-
	Alcoholización	NS	-	NS	-
	Radiofrecuencia	NS	-	NS	-
	Cirugía	<b>0,044</b>	<b>3,360</b>	NS	-
	Más de 1 terapia	NS	-	NS	-
TIEMPO EN L.E		NS	-	NS	-

**Continuación Tabla 21.** Factores del receptor pretrasplante relacionados con la peor supervivencia del paciente en la población global y en el grupo estudio.

### **5.9.2.3. VARIABLES DEL TRASPLANTE**

Solamente los **gramos de fibrinógeno** en el trasplante se han relacionado con la pérdida de la supervivencia del paciente en la población global

En el grupo estudio ningún factor del trasplante se relacionó con una peor supervivencia del paciente. El resto de resultados se pueden ver en la Tabla 22.

**Tabla 22.** Factores del trasplante relacionados con la pérdida de la supervivencia del paciente en la población global y en el grupo estudio.

VARIABLES DEL TRASPLANTE		POBLACIÓN GLOBAL ( <i>p</i> )	OR (95%IC)	POBLACIÓN ESTUDIO ( <i>p</i> )	OR (95%IC)
NECESIDAD DE TRANSFUSIONES:	-Concentrados de Hematíes	NS	-	NS	-
	-Pool de Plaquetas	NS	-	NS	-
	-Gramos de Fibrinógeno	<b>0,003</b>	<b>1,062</b>	NS	-
	-Plasma Fresco Congelado	NS	-	NS	-
TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA		NS	-	NS	-

#### **5.9.2.4. VARIABLES DEL POSTRASPLANTE**

Los factores del postrasplante relacionados con la pérdida de la supervivencia del paciente en la población global ordenados por una mayor relación sobre la peor supervivencia del injerto son: **GOT 24h** ( $p < 0,001$ , OR (IC95%) 1,000), **BT 24h** ( $p < 0,05$ , OR (IC95%) 1,013), **Act. Protrombina alta** ( $p < 0,05$ , OR (IC95%) 0,990), **GOT alta** ( $p < 0,001$ , OR (IC95%) 1,000), **BT alta** ( $p < 0,001$ , OR (IC95%) 1,029), **Éxitus por complicaciones de la inmunosupresión** ( $p < 0,05$ , OR (IC95%) 0,543) y **Complicaciones infecciosas** ( $p < 0,001$ , OR (IC95%) 2,181).

En los **TOH con donante mayor o igual a 75 años** la única variable que está relacionada con el éxito del paciente es la **GOT alta** ( $p < 0,05$ , OR (IC95%) 1,001).

El resto de resultados se pueden ver en la Tabla 23.

**Tabla 23.** Factores del postrasplante relacionados con la pérdida de la supervivencia de la población global y en el grupo estudio.

VARIABLES DEL POSTRASPLANTE		<i>p</i>		<i>p</i>	
		POBLACIÓN GLOBAL	OR (95%IC)	POBLACIÓN ESTUDIO	OR (95%IC)
ANALÍTICA A LAS 24 H DEL TOH:	Act. de Protrombina	NS	-	NS	-
	GOT	0,000	1,000	NS	-
	GPT	NS	-	NS	-
	GGT	NS	-	NS	-
	FA	NS	-	NS	-
	BT	0,026	1,013	NS	-
INMUNOSUPRESIÓN:	Tacrolimus	NS	-	NS	-
	Ciclosporina	NS	-	NS	-
PROSTAGLANDINAS EN UCI	SI	NS	-	NS	-
	NO	NS	-	NS	-
TIEMPO EN UCI		NS	-	NS	-
COMPLICACIONES:	SI	NS	-	NS	-
	NO	NS	-	NS	-
TIPOS DE COMPLICACIONES	BILIARES	NS	-	NS	-
	INFECCIOSAS	0,000	2,181	NS	-
	VASCULARES	NS	-	NS	-
	HEMORRÁGICAS	NS	-	NS	-
	OTRAS	NS	-	NS	-
COMPLICACIONES BILIARES	SI	NS	-	NS	-
	NO	NS	-	NS	-
TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES BILIARES	T. OBSERVACIONAL	NS	-	NS	-
	T. QUIRÚRGICO	NS	-	NS	-
	T. ENDOSCÓPICO	NS	-	NS	-
	T. RADIOLÓGICO	NS	-	NS	-
RECHAZO	SI	NS	-	NS	-
	NO	NS	-	NS	-
TIPO DE RECHAZO	AGUDO	NS	-	NS	-
	CRÓNICO	NS	-	NS	-
DISFUNCIÓN PRIMARIA	SI	NS	-	NS	-
	NO	NS	-	NS	-

VARIABLES DEL POSTRASPLANTE		<i>p</i> POBLACIÓN GLOBAL	OR (95%IC)	<i>p</i> POBLACIÓN ESTUDIO	OR (95%IC)
RE-TRASPLANTE	SI				
	NO	NS	-	NS	-
ANALÍTICA AL ALTA	Actividad de Protrombina	0,006	,990	NS	-
	GOT	0,000	1,000	0,004	1,001
	GPT	NS	-	NS	-
	GGT	NS	-	NS	-
	FA	NS	-	NS	-
	BT	0,000	1,029	NS	-
DÍAS DE ESTANCIA		NS	-	NS	-
RE-TRASPLANTE DEL INJERTO	SI				
	NO	NS	-	NS	-
ÉXITUS POSTOPERATORIO	SI				
	NO	NS	-	NS	-
CAUSA DEL ÉXITUS	RECIDIVA VHC	NS	-	NS	-
	RECIDIVA HCC	NS	-	NS	-
	COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA INMUNOSUPRESIÓN	0,005	0,543	NS	-
	INFECCIONES	NS	-	NS	-
	RECHAZO CRÓNICO	NS	-	NS	-
	RECIDIVA TUMOR NO HCC	NS	-	NS	-
	OTRAS CAUSAS	NS	-	NS	-

Continuación. **Tabla 23.** Factores del postrasplante relacionados con la pérdida de la supervivencia de la población global y en el grupo estudio.





---

## **6.1. SOBRE EL USO DE DONANTES SUBÓPTIMOS PARA AUMENTAR EL POOL DE DONANTES**

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para un gran número de pacientes que tienen una enfermedad hepática en su estadio final. Gracias a los avances técnicos y de la inmunosupresión muchas limitaciones del trasplante han desaparecido, permitiendo que el número de enfermos que pueden beneficiarse de un trasplante sea cada vez mayor. Sin embargo, y aunque cada vez se realizan mas trasplantes en España, la disponibilidad de los órganos sigue siendo un factor limitante para el número de pacientes que finalmente recibirán un órgano, siendo esta disponibilidad deficitaria en la práctica clínica habitual.

Actualmente, el mayor reto al que se enfrentan los equipos de trasplante consiste en aumentar el pool de donantes a través de diferentes estrategias. Una de estas estrategias es la utilización de los donantes con criterios expandidos, avalados por numerosos estudios, como son aquellos con esteatosis hepática, serologías virales positivas, infecciones y sobre todo, los donantes con edad avanzada, criterios todos ellos que hoy en día sabemos que no constituyen una contraindicación, y permiten este tan deseado aumento del número de donantes para trasplante. Además, globalmente los resultados clínicos obtenidos con estos injertos “subóptimos” pueden ser comparables a los alcanzados en el trasplante con injertos procedentes de donantes “óptimos”, siempre y cuando exista un adecuado “matching” donante-receptor (44,77,90,186,187).

Durante el año 2016 en España, del número total de injertos hepáticos generados, fueron desestimados un total de 414 (27%), siendo la principal causa la

existencia de un hígado patológico en un 90,5% de los casos, bien por esteatosis y su aspecto macroscópico o bien por la existencia de patología sistémica, tumoral o infecciosa hasta en un 7% (15). Muchas de las causas de desestimación de estos injertos hepáticos tienen que ver en gran medida con diferentes situaciones relacionadas con el envejecimiento de la población actual.

Junto al envejecimiento de la población, la aprobación de la nueva ley de seguridad vial en 2005, ha hecho que el porcentaje de donantes jóvenes fallecidos por accidente de tráfico haya decrecido drásticamente, hasta alcanzar el 4,8% del total de los donantes en 2016, lo que ha hecho que la edad media de los donantes se haya situado en una mediana de 60 años (2). Como consecuencia de este cambio, la utilización de donantes con edades más avanzadas, especialmente por encima de 70 años, se ha convertido en la principal herramienta para aumentar el pool de donantes. Precisamente la edad avanzada ha sido una de las principales características del DCE que establecieron como factor de riesgo de fallo del injerto el Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) junto a otros factores del donante (188). No obstante actualmente es muy difícil establecer unos criterios universales que permitan predecir el riesgo de mortalidad del receptor tras el TOH según las características del donante.

Otros recursos para incrementar la escasez de órganos serían: la donación en asistolia, el trasplante dominó, la bipartición hepática (Split) y el donante vivo, aunque todas estas fuentes de injertos en nuestro país siguen siendo minoritarias frente al donante por muerte encefálica.

Los resultados de la donación en asistolia, con criterios estrictos y estandarizados en la selección del órgano, han alcanzado resultados totalmente

comparables con los de cualquier DCE, lo que hace que la utilización de estos donantes sea perfectamente asumible y preferible a la muerte del paciente en lista de espera (189). Los estudios que se están llevando a cabo en modelos animales sobre nuevas técnicas de preservación y perfusión de este tipo de injertos, están obteniendo muy buenos resultados, por lo que estos donantes son claves, ya que actualmente proporcionan y aún más proporcionarían un gran número de órganos (190, 191). Por el contrario, algunos de los estudios con mayor número de sujetos con donantes en asistolia obtienen como resultados, supervivencias discretamente inferiores tanto del injerto como del paciente (192-194), además de mayores complicaciones biliares (193,195) al compararlo con receptores con donante con muerte encefálica. Con resultados totalmente opuestos estudios como el de Foley et al. (196) en el que no existen diferencias estadísticamente significativas con los trasplantes con donante en muerte cerebral, ni en la supervivencia del injerto ni en la del paciente, incluso existe una menor tasa de complicaciones biliares con los donantes en asistolia.

El trasplante dominó es otra fuente de órganos que no hay que desechar, ya que estos donantes no son DCE y los resultados en receptores bien seleccionados son bastantes buenos (197,198). La bipartición hepática (Split) permite el trasplante hepático de dos pacientes a la vez, su beneficio es cuantificable a través de la estimación de la suma de los años de sobrevida obtenidos con ambos injertos (199). Por otro lado, diferentes estudios demuestran que la supervivencia de los injertos procedentes de bipartición se puede equiparar a la obtenida con el TOH realizado con injerto completo de donante cadáver, aunque existen mayores tasas de complicaciones vasculobiliares (200-205).

El trasplante con donante vivo, además de aumentar el número donantes tiene otras ventajas ya que permite una selección completa de los donantes, optimiza el tiempo para el trasplante y el tiempo mínimo de isquemia fría (206). También se ha asociado con una menor mortalidad del receptor comparándolo con los receptores de donante cadáver (207). Sin embargo, plantea un riesgo evidente para el donante, aunque las tasas de mortalidad sean bajas, pueden ocurrir eventos adversos desagradables para el paciente como la aparición de una insuficiencia hepática aguda, o incluso la muerte, además de aumentar la morbilidad después de la donación (208-214). Existen un elevado número de publicaciones sobre este tema con resultados muy favorables, incluso han superado con frecuencia los resultados del trasplante con donante cadáver (215-221). Además de las limitaciones derivadas de la obtención de un donante vivo y las dificultades técnicas, el Países donde la donación de cadáver es muy alta, como en España, el peso de la donación de vivo sigue siendo marginal.

---

## **6.2. SOBRE LA UTILIZACIÓN DE DONANTES MAYORES DE 75 AÑOS EN TRASPLANTE**

### **HEPÁTICO**

#### **6.2.1. PERFIL DEL DONANTE**

A causa de la imperiosa necesidad que existe de aumentar el número de donantes para trasplante hepático, se han desarrollado diferentes estrategias, una de ellas ha sido la utilización de DCE. Estos donantes suponen en la actualidad más del 50% del total en la región Eurotrasplante (222,223).

El concepto de donante añoso es muy laxo y como en otras disciplinas de la medicina. Se ha establecido en base a criterios arbitrarios que llevan a establecer diferentes dinteles de edad para su definición. Algunos trabajos consideran donantes añosos a aquellos con edades superiores a los 60, 65 y 70 años. Estos injertos procedentes de donantes añosos son considerados por muchos autores como un factor de riesgo en el postrasplante, sobre todo relacionado con la pérdida del injerto (90,127-131). Sin embargo, hay trabajos con resultados muy diversos con respecto al TOH con estos donantes subóptimos por edad avanzada. El primer grupo que publicó su experiencia con donantes de edad avanzada fue Emre et al. (224), no encontrando diferencias significativas en la evolución postrasplante al comparar los trasplantes con donantes mayores de 70, con un grupo control con donantes menores de 70 años. Otros grupos, entre los que nos encontramos, defendemos que la edad del donante, por sí sola, de debe ser una causa de exclusión del donante para trasplante y que en ausencia de otros factores de mal pronóstico (122-127), como el tiempo de isquemia prolongado, la esteatosis macrovesicular >30%, etc. pueden beneficiar a los pacientes en espera de un trasplante hepático.

Nuestra experiencia con el uso de donantes en edades extremas para la donación, como son los mayores de 75 años, ya ha sido publicada previamente, demostrando la utilidad de este perfil de donantes en pacientes con hepatocarcinoma inicialmente y posteriormente en 2011, en un estudio piloto caso-control, en el que se compararon los resultados globales de la utilización de donantes >75 años en un grupo de 29 pacientes frente a otro grupo control de 58 donantes más jóvenes con una metodología similar a la utilizada en la presente tesis doctoral aunque con una proporción 1:2. En este trabajo ya objetivamos la ausencia de diferencias estadísticamente significativas tanto en la supervivencia del injerto como en la del receptor de ambos grupos (4) y demostramos que los trasplantes con injertos procedentes de donantes con edades  $\geq 75$  años permitían alcanzar resultados similares con respecto a la **supervivencia del injerto** ( $p=0,123$ ) y del paciente ( $p=0,197$ ) comparándolos con los trasplantes con donante <75 años al año, a los tres, a los cinco y a los diez años después del TOH, especialmente interesante este dato cuando incluso actualmente no existen estudios con donantes  $\geq 75$  años que evalúen supervivencias a los diez años del trasplante. En este estudio piloto fueron comparables entre ambos grupos las tasas de **disfunción primaria y de retrasplante injerto**, lo que animó y reforzó nuestra idea referente a la edad del donante como factor que no debe tenerse en cuenta para desestimar al mismo. En esta línea, un trabajo publicado por Ghinolfi et al. (144) mostró que la supervivencia del injerto al año y a los cinco años fueron también similares en los receptores de hígado con donantes menores de 60 años y aún incluso entre los donantes mayores de 80 años. Existen numerosos trabajos con las mismas conclusiones favorables para la utilización de donantes de edad avanzada en el TOH (124-126,225-227).

Uno de los puntos trascendentales en la selección de donantes añosos es el control de otros factores de riesgo que pueden asociarse con unos peores resultados postrasplante. Especialmente nos estamos refiriendo al control de los tiempos de isquemia fría y a la cuidadosa selección de los injertos con esteatosis asociada. En nuestro estudio, ambos grupos presentaron unos **tiempos medios de isquemia fría** que no sobrepasaron las 5 horas, como recomiendan la gran mayoría de estudios en los que la edad avanzada del donante junto a tiempos de isquemia fría prolongados por encima de 12 horas, son factores de riesgo para la pérdida del injerto (57,71,84-87). Además, ninguno de nuestros donantes añosos tenía asociada una **esteatosis, especialmente macrovesicular** mayor del 30%, dato contrastable y disponible antes de la utilización del injerto para trasplante como se ha descrito en la metodología de esta tesis, ya que por protocolo, en estos rangos de edad se realiza una biopsia hepática previa. No obstante, y reflejo de la importancia de este factor, la esteatosis fue un factor relacionado con la pérdida del injerto en la población control ( $p < 0,05$ ,  $OR = 1,431$ ), en concordancia con otros estudios publicados en los que la esteatosis por encima del 30% está relacionada con una mayor tasa de disfunción del injerto hepático (45,57,61-63). En nuestro estudio, pocos enfermos con esteatosis menor del 30% y microvesicular, fueron considerados en el grupo de donantes añosos, lo que nos permitiría inferir que de haber sido más laxos en este criterio nuestros resultados en el grupo de donantes añosos habrían sido más sombríos.

Otra de las diferencias obvias que hemos detectado en el análisis diferencial entre los 2 grupos considerados es la etiología de la muerte cerebral. Nuestra población de donantes añosos presentaron un mayor número de **ACV** como causa de muerte cerebral que en los donantes del grupo control ( $p < 0,001$ ), dato concordante en

otros trabajos publicados (135,225,226). Algunos trabajos como el de Ploeg et al. (57), al estudiar la etiología de la muerte cerebral concluyeron que el ACV hemorrágico se correlacionaba con una peor evolución del injerto en el receptor, pero solamente en el análisis univariante. Los resultados en la literatura, son dispares también ya que aunque el trabajo de Feng et al. (90) también asoció un aumento del riesgo de disfunción del injerto cuando la causa de muerte es el ACV, Mimeault et al. (83) y Greig et al. (228) correlacionaron el TCE con una peor evolución del paciente. En nuestro análisis la **causa de muerte cerebral en el donante** no fue un factor de riesgo relacionado con una peor evolución del injerto tras el trasplante.

La **estancia prolongada en UCI** se ha descrito que influye en la funcionalidad posterior del injerto y estancia superior a los 3-4 días en las unidades de cuidados intensivos constituye un factor de riesgo de disfunción (57,76,228). Al analizar los resultados respecto a este parámetro, los donantes añosos tuvieron una menor estancia en UCI que el grupo control ( $p < 0,01$ ), pero en ninguno de los dos grupos la estancia fue superior a los 3-4 días en UCI.

Los donantes  $\geq 75$  años necesitaron menos **drogas vasoactivas** ( $p < 0,01$ ) que el grupo control, tal y como recomiendan en la literatura, ya que el efecto de los vasopresores en la funcionalidad del injerto está relacionado con la reducción del flujo hepático (71,76,83). En nuestro análisis, el uso de NOR en la población global ( $p < 0,05$  OR=0,575) constituye un factor relacionado con la pérdida de la supervivencia del paciente. Sin embargo, Mimeault et al. (83) relacionaron el uso de DOPA con otra droga vasoactiva con la mala evolución tras el trasplante. En el análisis univariante el

uso de DOPA+NOR es superior en el grupo control ( $p<0,01$ ) siendo su utilización nula en los donantes añosos.

Otro de los parámetros interesantes en la evaluación genérica del donante hepático es el valor de las enzimas hepáticas (GOT/GPT). Es difícil determinar la influencia de valores altos de **transaminasas y de la bilirrubina** en el donante ya que algunos de éstos pueden ser descartados ante la probabilidad de presentar daño hepático. En nuestro estudio, los niveles de transaminasas (GOT y GPT) fueron significativamente inferiores ( $p<0,001$ ) entre los donantes añosos respecto a los donantes del grupo control. Este dato no debe verse nada más que como un dato indirecto de los estrictos criterios de selección que llevamos a cabo a la hora de la evaluación de los donantes con edades avanzadas.

**En general, el perfil utilizado para la selección de donantes añosos ha sido el de un donante en muerte encefálica con estancias corta en las unidades de cuidados intensivos, con un perfil de función hepática en la analítica general normal, sin esteatosis confirmada en la biopsia sistemática del órgano durante su evaluación macroscópica.** Todo ello, pensamos que tiene relación con la obtención de los resultados positivos de nuestro estudio, y por ende ha permitido de forma segura aumentar el pool de donantes y beneficiar a pacientes en lista de espera para trasplante hepático.

### **6.2.2. PERFIL DEL RECEPTOR.**

Una adecuada selección de los receptores también se constituye como un factor trascendental para alcanzar buenos resultados con estos donantes “subóptimos” añosos. Entre otros factores relacionados, inicialmente los pacientes seleccionados para recibir un órgano añoso eran pacientes con un buen estado funcional (CHILD-MELD bajos) y pacientes con patologías malignas, especialmente el hepatocarcinoma, cuya estancia en lista de espera podía suponer un riesgo de progresión y por tanto su exclusión para el mejor tratamiento, incluso curativo de su enfermedad.

Nuestros resultados demuestran que la utilización de estos injertos añosos se ha hecho teniendo en cuenta criterios funcionales del receptor como la puntuación CHILD y MELD. De hecho los receptores de los injertos de donantes añosos tenían un **MELD** más bajo, alrededor de 11, frente a una puntuación MELD de 14 en el grupo control. Algunos autores precisamente han correlacionado la puntuación MELD con los resultados postrasplante y han obtenido malos resultados en pacientes con MELD altos, como los comunicados por Paterno et al. (229), cuyos resultados fueron nefastos en el trasplante hepático con donantes mayores de 70 años y receptores con una puntuación MELD superior a 27. Este hallazgo se vería reforzado por dos estudios independientes (120, 126) en los que un MELD por encima de 14 puntos generaría resultados inaceptables en la supervivencia de los receptores hepáticos de injertos añosos, resultados coherentes con el hecho de que hayamos obtenido los peores resultados con la utilización de donantes añosos en la priorización de enfermos graves con una puntuación MELD alta. De hecho al analizar concretamente este punto la

pérdida del injerto en la población global se relacionó con la indicación ( $p < 0,001$  OR=2,31) y específicamente en el grupo de donantes añosos, los pacientes trasplantados dentro de un código 0 ( $p < 0,001$  OR=867,25) presentaron un pronóstico infausto.

El **retrasplante como indicación** está asociado con procedimientos quirúrgicos no convencionales y a peores resultados, especialmente relacionados con la sepsis perioperatoria. Por lo tanto, se recomienda una prudencia exquisita a la hora de utilizar injertos añosos para un retrasplante, siempre claro que sea posible. De hecho solamente hay un 6% de receptores con indicación de retrasplante en el grupo en el que se utilizaron donantes añosos, frente al 13.2% de las indicaciones del grupo control ( $p < 0,05$ ).

Otro dato importante e interesante a la hora de evaluar los resultados tras el trasplante con la utilización de donantes añosos es la presencia diferencial de complicaciones en relación al grupo control con donantes estándares. En la presente tesis doctoral no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ambos grupos. Coincidiendo con otras publicaciones (44,118,225,230,231) la tasa de **complicaciones biliares** precoces y/o tardías no se ha asociado a la edad de los donantes. Otros trabajos sí que encuentran esta asociación significativa, con la mayor presencia de complicaciones biliares dentro de los pacientes trasplantado con donantes añosos, especialmente donantes mayores de 75 años, donde se encuentra unas tasas de complicaciones biliares de 33% en comparación con el grupo de donantes más jóvenes, con un 13% (135), incluso en donantes >60 años (137). Si tenemos en cuenta que la tasa global de complicaciones biliares tras el TOH se sitúa

entre un 10-30% (232-237), nuestros resultados, con cifras del 18% en el grupo de donantes añosos y del 21,5 % en el grupo control, se pueden situar dentro de los estándares establecidos.

Respecto a las **complicaciones vasculares**, el trabajo de Stewart et al. (240) comunicó un aumento en el riesgo de pérdida del injerto por trombosis tardía de la arteria hepática con donantes >70 años, aunque recientemente hay publicaciones que describen una disminución de la incidencia de estas complicaciones, debido a la mejora de la técnica quirúrgica (241). En nuestros resultados no encontramos diferencias en las incidencias de complicaciones vasculares entre los dos grupos de pacientes, siendo las tasas de un 9% en los pacientes del grupo estudio y de un 5,5% del grupo control, estando dentro del rango normal del TOH. Sin embargo, a pesar de la baja tasa, la aparición de las mismas fue uno de los factores relacionados con la pérdida del injerto tanto en la población global ( $p < 0,001$  OR=16,14) como en la población de donantes añosos ( $p < 0,001$  OR=110,35).

A pesar de los avances en el manejo médico del trasplante, la morbilidad y la mortalidad por **complicaciones infecciosas** siguen siendo a día de hoy un problema importante. En muchos centros, la infección es la causa más frecuente de muerte tras el trasplante hepático. Algunos autores aseguran que dos tercios de todos los pacientes con trasplante hepático tuvieron al menos un episodio de infección (242). Otras series han observado tasas de infección de 1 a 2,5 episodios por paciente (243-245). La infección es la causa más común de fiebre en los receptores de trasplante de hígado (246). Entre nuestros grupos no hubieron diferencias significativas, por lo que la edad del donante no influyó en las complicaciones infecciosas, pero tener este tipo de

complicaciones fue un factor de riesgo para la pérdida del injerto en la población global ( $p < 0,001$  OR=2,90) y en la población de receptores con injerto añosos ( $p < 0,001$  OR=25,02), al igual que fue un factor de riesgo para la supervivencia del paciente en la población global ( $p < 0,001$  OR=2,18).

Otro parámetro relacionado con las complicaciones del trasplante es **el tiempo de estancia hospitalaria**, mayor es cuando más problemas postrasplante tiene el paciente, por lo que también es un factor de riesgo relacionado con la pérdida del injerto ( $p < 0,05$  OR=0,99). Entre un 20% y un 65% de los receptores desarrollarán un **rechazo agudo** después del trasplante (59-64). La incidencia de rechazo agudo fue de un 16% en el grupo de pacientes con injertos añosos y un 14% en el grupo control, sin diferencias entre ambos grupos. Estos resultados corresponden con observaciones anteriores publicadas, en las que la edad del donante no afecta al riesgo de rechazo (48,118,135,247). Sin embargo, otros autores han publicado que los pacientes trasplantados con injerto añoso son más susceptibles al rechazo agudo (53).

Hemos utilizado **variables analíticas a las 24 horas** del trasplante porque nos alertan en pocas horas de la disfunción del injerto, debido la mayoría de veces a las características del donante, ya que la disfunción que aparece tras la primera semana suele deberse a otras causas diferentes a la calidad del propio injerto (45,248,249). También se han recogido las mismas variables al **alta médica** del paciente, el problema de este dato es que el alta médica de algunos pacientes es su éxitus y normalmente tienen los valores analíticos muy alterados. Por lo que los resultados de estas variables están sesgados con el fallecimiento del paciente.

Otros autores han utilizado transaminasas (GOT, GPT), bilirrubina, el pico máximo de INR (parámetro de síntesis) y del Tiempo de Protrombina en las primeras 72 horas tras el trasplante. Salvalaggio et al. (250) destacó el efecto del pico de transaminasas, en la supervivencia del paciente y del injerto a los 6 meses, especialmente cuando es mayor de 3000 UI/L. Olthoff et al. (251) también comunicó la influencia individual de cada uno de los criterios utilizados en su definición de disfunción sobre la mortalidad (bilirrubina, INR, GPT). Pese a que cada criterio por separado tenía una capacidad limitada para predecir mortalidad, esta capacidad aumentaba progresivamente con la combinación de los mismos, de forma que cuando se cumplían los 3 criterios, la capacidad de predecir mortalidad era mayor que cuando se cumplían dos. En este sentido hemos obtenido resultados que apoyan los comunicados por estos autores, aunque con algunas diferencias.

### **6.3. SOBRE EL MATCHING DE DONANTES AÑOSOS PARA RECEPTORES CON HEPATOCARCINOMA**

Una de las mayores preocupaciones en los grupos de trasplante en la indicación por hepatocarcinoma es el riesgo de progresión de la enfermedad tumoral en espera del órgano para trasplante, pudiendo ser excluido de la lista de espera.

Nuestros resultados preliminares del 2010 (3) apoyaron el uso de donantes subóptimos de edad avanzada, permitiendo la priorización en lista de espera de los pacientes con HCC. Todos los pacientes de la serie presentaron una buena función del injerto a los 2 años del TOH con una supervivencia libre de enfermedad del 100%, estos resultados pertenecían a una serie muy corta, por lo que decidimos ampliar el número de casos y su seguimiento en esta tesis doctoral.

Existen estudios en los que muestran que la edad avanzada del donante repercute en el riesgo de la recurrencia post-trasplante del HCC. Samoylova et al. (252) confirman esta teoría tras la validación de la base de datos OPTN (US Organ Procurement and Transplantation Network) identificando, el aumento del DRI como un factor de riesgo para la recaída del cáncer.

En esta línea, la única causa de fallecimiento en la que hay diferencias entre nuestros pacientes fue la recidiva del HCC ( $p < 0,001$ ), siendo superior en el grupo de TOH cuyo donante era  $\geq 75$  años, sin embargo la edad avanzada de nuestros donantes no ha sido un factor relacionado con la pérdida del injerto ni con la peor supervivencia del paciente. Este dato concuerda con el análisis de las supervivencias del injerto ( $p = 0,576$ ) y del paciente ( $p = 0,819$ ) de los trasplantados con HCC de ambos grupos, en el que hemos visto que la supervivencia de estos pacientes no estaba relacionada con

la edad del donante, al igual que Thorsen et al. (135). Si podemos concluir, como ya se conoce, que la supervivencia de los pacientes con HCC es globalmente inferior respecto a los pacientes sin HCC.

Terapias como la quimioembolización transarterial, la radiofrecuencia, la alcoholización de la lesión por vía percutánea y la cirugía de resección en pacientes con buena situación funcional son utilizadas en espera al trasplante tras ser incluidos en lista de espera (165,253-255). En nuestra serie, al ser la mayoría del grupo de donantes  $\geq 75$  años al priorizarlos con estos injertos, fueron sometidos a más terapias puente que los del grupo control, TACE ( $p < 0,001$ ), Radiofrecuencia ( $p < 0,01$ ) y la utilización de más de una terapia ( $p < 0,001$ ).

Coincidimos con los resultados de Thorsen et al. (135) y Barbier et al. (225) en la puntuación del MELD más baja en los receptores con donantes añosos con HCC ( $p < 0,001$ ). Coherentemente los pacientes con Child: A ( $p < 0,001$ ) pertenecen al grupo de donantes añosos y, Child B ( $p < 0,05$ ) y C ( $p < 0,01$ ) pertenecen al grupo control. Esta característica hace que exista un menor riesgo de pérdida del injerto, que ocurre con puntuación MELD alta en un estudio publicado recientemente por Paterno et al. (229).

#### **6.4. SOBRE EL USO DE DONANTES AÑOSOS PARA RECEPTORES CON CIRROSIS POR VIRUS C**

Una de las principales indicaciones de TOH en España es la hepatopatía crónica por VHC, por lo que la relación existente con la edad del donante requiere una especial mención. Se sabe que la reinfección de los injertos es universal, pero la progresión a cirrosis varía entre un 15 y 30% de los pacientes a los 5 años (256).

La influencia de la edad del donante sobre receptores VHC+ está sobradamente demostrada en la literatura: la edad avanzada es un factor de riesgo de recaída de la hepatitis C, asociado a una recurrencia más grave, a una disminución de la supervivencia libre de enfermedad, por tanto una disminución de la supervivencia de injerto y receptor (48,51,65,121,141,257,258).

Artículos más actuales, como el de Barbier et al. (225) confirman este resultado, sin embargo, esta diferencia con los hígados añosos ya no se observa, gracias a los nuevos antivirales (Sofosbuvir+Ribavirina o Sofosbuvir+Ledipasvir) en 2013. Al final del estudio, todos los receptores VHC+ habían recibido terapia antiviral antes del trasplante (para los trasplantados después de 2013) o tras el trasplante (para los trasplantados antes de 2013). Por lo que se espera, que los nuevos antivirales reduzcan drásticamente la recurrencia del VHC después del trasplante, la magnitud de este efecto positivo cuando se combina con el uso de DCE se desconoce actualmente (227).

Segev et al. (164) confirmaron que los resultados a los 3 años con injertos añosos son comparables a los obtenidos con donantes ideales en receptores no obesos de 45 años con HCC o sin VHC. Este no es el caso de los pacientes con hepatitis C, en

los que se observó una caída en las tasas de supervivencia a largo plazo, alcanzando niveles desfavorables (33,5%) en presencia de una carga viral positiva.

Cepeda-Franco et al. (259) mostraron que la edad del donante por sí sola no afecta a los resultados, siempre que la puntuación de D-MELD sea inferior a 15. Los mejores resultados se obtuvieron en casos de cirrosis alcohólica y hepatitis C con carga viral negativa.

Thorsen et al. (135) no observaron diferencias en la supervivencia del injerto y del paciente entre el grupo con donantes >75 con VHC y el grupo con donantes más jóvenes con VHC. Igual que Mils et al. (226), pero con donantes mayores de 70 años. En este sentido, nosotros tampoco hemos encontrado diferencias ni en la supervivencia del injerto ( $p= 0,363$ ) ni en la del paciente ( $p=0,806$ ) en los pacientes trasplantados VHC+ de ambos grupos. Podemos concluir, como ya se conoce, que la supervivencia de los pacientes con VHC es globalmente inferior respecto a los pacientes sin VHC, independientemente de la edad de los donantes (106,143,260).

En los próximos años la nueva terapia antiviral va a reducir significativamente los pacientes en lista de espera de TOH con VHC y se va a mejorar la supervivencia del injerto disminuyendo la tasa de reinfección después del TOH (155). Por lo que en un futuro la edad del donante no influirá en el resultado de los TOH con receptores VHC, ya que serán los mismos que sin VHC.





1.-La morbilidad (complicaciones biliares, vasculares e infecciosas) de los pacientes trasplantados con injertos añosos ( $\geq 75$  años) no es superior a la de los pacientes trasplantados con injertos de donantes  $< 75$  años.

2.-La supervivencia al año, a los 5 años, y a los 10 años del injerto y de los pacientes trasplantados con hígados de donantes añosos ( $\geq 75$  años) es similar a la de los pacientes trasplantados con hígados de donantes  $< 75$  años.

3.- La supervivencia del injerto y de los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma, con hígados de donantes añosos ( $\geq 75$  años) es similar a la de los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma con hígados de donantes  $< 75$  años.

4.- La supervivencia del injerto y de los pacientes trasplantados por cirrosis por Virus C, con hígados de donantes añosos ( $\geq 75$  años) es similar a la de los pacientes trasplantados por cirrosis por Virus C con hígados de donantes  $< 75$  años.

5.-Nuestros resultados apoyan la expansión de la edad del donante por encima de 75 años para su uso en trasplante hepático.





1. Kulkarni S, II DCC. Ethical tensions in solid organ transplantation: The price of success. *World J of Gastroenterol* 2006; May 28, 12(20):3259-3264. doi:10.3748/wjg.v12.i20.3259.
2. ONT. Dossier de donación de la Organización Nacional de Trasplante. 2016. <http://www.ont.es>
3. Cascales Campos PA, Romero PR, González R, Zambudio AR, Martínez Frutos IM, de la Peña J, Bueno FS, Robles Campos R, Miras M, Pons Miñano JA, Sanmartín Monzo A, Domingo J, Bixquert Montagud V, Parrilla Paricio P. Improving the waiting list by using 75-year-old donors for recipients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc.* 2010 Mar;42(2):627-30.
4. Cascales Campos P, Ramírez P, Gonzalez R, Domingo J, Martínez Frutos I, Sánchez Bueno F, Robles R, Miras M, Pons JA, Parrilla P. Results of liver transplantation from donors over 75 years: case control study. *Transplant Proc.* 2011 Apr;43(3):683-6.
5. Yao FY. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: beyond the Milan criteria. *Am J Transplant.* 2008 Oct;8:1982-9.
6. Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014; 59:1144-65.
7. Murray KF, Carithers RL Jr, AASLD. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:1407-32.
8. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137:947-54.

9. Eghtesad B, Aucejo F. Liver transplantation for malignancies. *J Gastrointest Cancer* 2014; 45:353-62.
10. Mendizabal M, Marciano S, Videla MG, et al. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: Perspective from 6 transplant centers in Argentina. *Liver Transpl* 2014; 20(4): 483-9.
11. Nuberger J, Gimson A, Davies M, et al. Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK. *Gut* 2008; 57(2): 252-7.
12. Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med* 2003; 31(1): 299-305.
13. Disponible en: [https://securews.bcbswny.com/web/content/dam/COMMON/Provider/Protocols/L/prov\\_prot\\_70306.pdf](https://securews.bcbswny.com/web/content/dam/COMMON/Provider/Protocols/L/prov_prot_70306.pdf) [Última revisión: 07/01/2014].
14. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013; 369(26):2525–34.
15. ONT. Dossier hepático de la Organización Nacional de Trasplante. 2016
16. O’Grady J. Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure. *J Hepatol* 2014; 60(3): 663-70.
17. Aguirre-Valadez J, Torre A, Vilatobá M, Contreras A.G, Sánchez-Cedillo A, Antolínez-Motta J, García-Juárez I. Indicaciones de trasplante hepático. *Rev Invest Clin* 2014; 66 (6): 534-546.
18. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44(1): 217–31.

19. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, et al. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2012;32(9): 1407–14.
20. Berg CL, Steffick DE, Edwards EB, et al. Liver and intestine transplantation in the United States 1998-2007. *Am J Transplant* 2009; 9(4 Pt 2):907–31.
21. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007. Mar;45(3): 797-805. doi:10.1002/hep.21563. PMID 17326206.
22. Biggins SW, Colquhoun S, Gish RG, et al. Model for End-stage Liver Disease (MELD) exception for ascites. *Liver Transpl* 2006;12(S3):S88–90.
23. Ham J, Gish RG, Mullen K. Model for End-stage Liver Disease (MELD) exception for hepatic encephalopathy. *Liver Transpl* 2006;12(S3):S102–4.
24. Sheiner P, Gish RG, Sanyal A. Model for End-stage Liver Disease (MELD) exception for portal hypertensive gastrointestinal bleeding. *Liver Transpl* 2006;12(S3): S112–3.
25. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3): 1020–2.
26. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33(6):1394–403
27. Grossman EJ, Millis JM. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: indications, limitations, and analysis of the current literature. *Liver Transpl* 2010;16(8):930–42.

28. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24(2):201–7.
29. Freeman RB Jr, Gish RG, Harper A, et al. Model for End-stage Liver Disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transpl* 2006;12(12 Suppl 3):S128–36.
30. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011; 10(12): 1086-97.
31. Parrilla P, López-Andreu FR, Ramírez P, Bueno FS, Robles R, Miras M, Escribano JB, Vicente J, Acosta F, Munar Quez M, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy type I (Andrade's disease): a new indication for liver transplant. *Transplantation*. 1994 Feb; 57(3):473-5. PMID: 8108889.
32. Jamieson NV, European PHI Transplantation Study Group. A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): the European PH1 Transplant Registry experience 1984-2004. *Am J Nephrol* 2005; 25(3):282–9.
33. Swenson K, Seu P, Kinkhabwala M, et al. Liver transplantation for adult polycystic liver disease. *Hepatology* 1998;28(2):412–5.
34. van Keimpema L, Nevens F, Adam R, et al. Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European Liver Transplant Registry study. *Transpl Int* 2011;24(12):1239–45.
35. Le Treut YP, Grégoire E, Klempnauer J, et al. Liver transplantation for Neuroendocrine Tumors in Europe-Results and Trends in patient selection. A 213 Case European Liver Transplant Registry Study. *Ann Surg* 2013; 257(5): 807-15.
36. libro de Pablo

37. Dutkowski P, Linecker M, De Oliveira ML, et al. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology*. 2015;148:307–323.
38. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wei WI, Lo RJ, Lai CL, Chan JK, et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg* 1997; 226:261-269.
39. Wachs ME, Bak TE, Karrer FM, Everson GT, Shrestha R, Trouillot TE, Mandell MS, et al. Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe. *Transplantation* 1998; 66:1313-1316.
40. Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Cherqui D, Alonso EA, Woodle ES, Vogelbach P, et al. Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with 'split-liver' grafting. *Ann Surg* 1990;212:14-22.
41. Bruna Esteban M, Lopez Andujar R, Montalva Oron E, Redondo Cano C, Moya Herraiz A, San Juan Rodriguez F, Pareja Ibars E, et al. Donors yesterday and today: have the characteristics of liver donors changed over the last 15 years? *Cir Esp* 2008;83:194-198.
42. Barshes NR, Horwitz IB, Franzini L, Vierling JM, Goss JA. Waitlist mortality decreases with increased use of extended criteria donor liver grafts at adult liver transplant centers. *Am J Transplant* 2007;7:1265-1270.
43. Jimenez C, Clamores M, Manrique A, Moreno E. Concepto de donante marginal. Edad del donante en el trasplante hepático. ¿Cómo condiciona?. *Med Clin Monogr (Barc)* 2006;7:3-7.
44. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Gordon SA, Zimmerman M, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg* 2006; 243:748-753.

45. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 829-838.
46. Hoofnagle JH, Lombardero M, Zetterman RK, Lake J, Porayko M, Everhart J, Belle SH, et al. Donor age and outcome of liver transplantation *Hepatology* 1996;24:89-96.
47. Cescon M, Grazi GL, Ercolani G, et al. Long-term survival of recipients of liver grafts from donors older than 80 years: is it achievable? *Liver Transpl.* 2003;9:1174–1180.
48. Nardo B, Masetti M, Urbani L, et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant.* 2004;4:1139–1147.
49. Gastaca M, Valdivieso A, Pjoan J, et al. Donors older than 70 years in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37:3851–3854.
50. Renz JF, Kin C, Kinkhabwala M, et al. Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. *Ann Surg.* 2005;242:556–565.
51. Cescon M, Grazi GL, Cucchetti A, et al. Improving the outcome of liver transplantation with very old donors with updated selection and management criteria. *Liver Transpl.* 2008;14:672–679.
52. Ravaioli M, Grazi GL, Cescon M, et al. Liver transplantations with donors aged 60 years and above: the low liver damage strategy. *Transpl Int.* 2009;22:423–433.
53. Martins PN, Chang S, Mahadevapa B, et al. Liver grafts from selected older donors do not have significantly more ischaemia reperfusion injury. *HPB.* 2011;13:212–220
54. Fernández-Merino FJ, Nuño-Garza J, López-Hervás P, et al. Impact of donor, recipient, and graft features on the development of primary dysfunction in liver transplants. *Transplant Proc* 2003; 35:1793-4.

55. Todo S, Demetris AJ, Makowka L, et al. Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation* 1989; 47:903-5.
56. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, et al. The predictive value of donor liver biopsies on the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1536-7.
57. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55:807-13.
58. Adam R, Reynes M, Johann M, et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1538-40.
59. Afonso RC, Saad WA, Parra OM, et al. Impact of steatotic grafts on initial function and prognosis after liver transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36:909-11.
60. Verran D, Kusyk T, Painter D, et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:500-5.
61. Angele MK, Rentsch M, Hartl WH, et al. Effect of graft steatosis on liver function and organ survival after liver transplantation. *Am J Surg* 2008; 195: 214-20
62. Spitzer AL, Lao OB, Dick AA, et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl* 2010; 16:874-84.
63. Broughan TA, Douzdjian V. Donor liver selection. The South-Eastern Organ Procurement Foundation Liver Committee. *Am Surg* 1998; 64:785-90.
64. Takemura N, Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Liver transplantation using hepatitis B core antibody-positive grafts: review and university of Tokyo experience. *Dig Dis Sci* 2007; 52:2472-7.

65. Prakoso E, Strasser SI, Koorey DJ, et al. Long-term lamivudine monotherapy prevents development of hepatitis B virus infection in hepatitis B surface-antigen negative liver transplant recipients from hepatitis B core-antibody-positive donors. *Clin Transplant* 2006; 20:369-73.
66. Chang MS, Olsen SK, Pichardo EM, et al. Prevention of de novo hepatitis B in recipients of core antibody-positive livers with lamivudine and other nucleos(t)ides: a 12-year experience. *Transplantation* 2013; 95:960-5.
67. Chang MS, Olsen SK, Pichardo EM, et al. Prevention of de novo hepatitis B with adefovir dipivoxil in recipients of liver grafts from hepatitis B core antibody-positive donors. *Liver Transpl* 2012; 18:834-8.
68. Angelico M, Nardi A, Marianelli T, et al. Hepatitis B-core antibody positive donors in liver transplantation and their impact on graft survival: evidence from the Liver Match cohort study. *J Hepatol* 2013; 58:715-23.
69. Loggi E, Micco L, Ercolani G, et al. Liver transplantation from hepatitis B surface antigen positive donors: a safe way to expand the donor pool. *J Hepatol* 2012; 56:579-85.
70. Li Z, Hu Z, Xiang J, et al. Use of hepatitis B surface antigen-positive grafts in liver transplantation: a matched analysis of the US National database. *Liver Transpl* 2014; 20:35-45.
71. Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, Bacquerizo A, Singer J, Holt CD, Gornbein J, et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation* 2001;72:1113-1122.
72. Cuende N, Miranda B, Cañón JF, Garrido G, Matesanz R. Donor characteristics associated with liver graft survival. *Transplantation* 2005;79:1445- 1452.

73. Figueras J, Busquets J, Grande L, et al. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 1996; 61:410-3.
74. Briceño J, Pera-Rojas C, Solorzano G, et al. Use of high-risk liver donors for urgent and elective liver transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31:440-2.
75. Avolio AW, Agnes S, Magalini SC, et al. Importance of donor blood chemistry data (AST, serum sodium) in predicting liver transplant outcome. *Transplant Proc* 1991; 23:2451-2.
76. Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, et al. The use of marginal donors for liver transplantation. A retrospective study of 365 liver donors. *Transplantation* 1992; 53:383-6.
77. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transplantation* 2003;9:651-663.
78. Delaunay L, Denis V, Darmon PL, Catoire P, Bonnet F. Initial cardiac arrest is a risk factor for failure of organ procurement in brain-dead patients. *Transplant Proc* 1996;28:2894-5.
79. Totsuka E, Fung JJ, Urakami A, Moras N, Ishii T, Takahashi K, Narumi S, et al. Influence of donor cardiopulmonary arrest in human liver transplantation: possible role of ischemic preconditioning. *Hepatology* 2000;31:577-580.
80. Azoulay D, Del Gaudio M, Andreani P, Ichai P, Sebag M, Adam R, Scatton O, et al. Effects of ten minutes of ischemic preconditioning of the ,cadaveric liver on the graft's preservation and function: the ying and the yang. *Ann Surg* 2005;242:133-139.
81. Levesque E, Hoti E, Khalfallah M, Salloum C, Ricca L, Vibert E, Azoulay D. Impact of Reversible Cardiac Arrest in the Brain-Dead Organ Donor on the Outcome of Adult Liver Transplantation. *Liver transplantation* 2011;17:1159-1166.

82. Wilson DJ, Fisher A, Das K, Goerlitz F, Holland BK, De La Torre AN, Merchant A, et al. Donors with cardiac arrest: improved organ recovery but no preconditioning benefit in liver allografts. *Transplantation* 2003;75:1683-1687.
83. Mimeault R, Grant D, Ghent C, Duff J, Wall W. Analysis of donor and recipient variables and early graft function after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 3355-6.
84. Furukawa H, Todo S, Imventarza O, et al. Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution. *Transplantation* 1991; 51:1000-4.
85. Adam R, Bismuth H, Diamond T, et al. Effect of extended cold ischaemia with UW solution on graft function after liver transplantation. *Lancet* 1992; 340:1373-6.
86. Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Caine RY, O' Grady J, Pichlmayr R, Neuhaus P, Otte JB, Hoeckerstedt K, Bismuth H. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet* 2000; 356: 621-627 [PMID: 10968434 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02603-9]
87. Colonna JO 2nd, Shaked A, Gomes AS, et al. Biliary strictures complicating liver transplantation. Incidence, pathogenesis, management, and outcome. *Ann Surg* 1992; 216:344-50.
88. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Pierangeli F, D'Errico A, Ridolfi L, et al. A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation. *Am J Transplant* 2001;1:61-68.
89. Castellvi JM, Xiol X, Guardiola J, Sabaté I, Roca M, Lama C, Figueras J, et al. Pretransplantation risk factors for graft loss after liver transplantation in cirrhotic patients: effect of cytomegalovirus serologic status. *Transpl Int* 2004;17:131-137.

90. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, Greenstein SM, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006; 6: 783-790.
91. Schemmer P, Nickkholgh A, Hinz U, Gerling T, Mehrabi A, Sauer P, Encke J, et al. Extended donor criteria have no negative impact on early outcome after liver transplantation: a single-center multivariate analysis. *Transplant Proc* 2007; 39:529-534.
92. Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA, Jr., Freeman RB, Jr., Cheng SJ, Pratt DS, Wong JB. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis. *Liver Transpl* 2004; 10: 1468-1475.
93. Instituto Nacional de Estadística. Notas de prensa del 30/06/2016. Disponible en: [www.ine.es/](http://www.ine.es/)
94. Floreani A. Liver disease in the elderly: an update. *Dig Dis*. 2007; 25: 138-43.
95. Plat A, Youssef N, Brousse N, Pol S. Foie et vieillissement, aspects cliniques. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27: 540-7.
96. Regev A, Schiff ER. Liver disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001;30:547-63.
97. Frith J, Jones D, Newton JL. Chronic liver disease in ageing population. *Age Ageing*. 2009; 38:11-8.
98. Hoshida Y, Ikeda K, Kobayashi M, Suzuki Y, Tsubota A, Saitoh S, et al. Chronic liver disease in the extremely elderly of 80 years or more: clinical characteristics, prognosis and patient survival analysis. *J Hepatol*. 1999;31: 860-6.
99. Wynne H, James O. The ageing liver. *Age Ageing*. 1990;19:1-3.

100. Serra MP, Marongiu F, Marongiu M, et al. Cell-autonomous decrease in proliferative competitiveness of the aged hepatocyte. *J Hepatol.* 2015; 62:1341–1348.
101. Tanemura A, Mizuno S, Wada H, et al. Donor age affects liver regeneration during early period in the graft liver and late period in the remnant liver after living donor liver transplantation. *World J Surg.* 2012;36:1102–1111.
102. Calloway NO, Foley CF, Lagerbloom P. Uncertainties in geriatric data II: organ size. *J Am Geriatric Soc* 1965; 13:20-28.
103. James OFW. Gastrointestinal and liver function in old age. *Clin Gastroenterol* 1983; 12:671-689.
104. Sato T, Miwa T, Tauchi H. Age changes in the human liver of the different races. *Gerontologia* 1970; 16:368-380.
105. Tauchi H, Sato T. Effect of environmental conditions upon age changes in the human liver. *Mech Ageing Dev* 1975; 4:71-80
106. Condrón SL, Heneghan MA, Patel K, et al. Effect of donor age on survival of liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Transplantation* 2005; 80:145-8.
107. Sánchez-Pérez B, Santoyo J, Fernández-Aguilar JL, et al. Preoperative factors and models predicting mortality in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37:1499-501.
108. Zapletal Ch, Faust D, Wullstein C, et al. Does the liver ever age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Transplant Proc* 2005; 37:1182-5.
109. Pirenne J, Monbaliu D, Van Gelder F, et al. Liver transplantation using livers from septuagenarian and octogenarian donors: an underused strategy to reduce mortality on the waiting list. *Transplant Proc* 2005; 37:1180-1.

110. Santori G, Andorno E, Morelli N, et al. Impact of ischemia/reperfusion on transplanted livers procured from elderly cadaveric donors. *Transplant Proc* 2004; 36:2909-13.
111. Totsuka E, Fung U, Hakamada K, et al. Analysis of clinical variables of donors and recipients with respect to short-term graft outcome in human liver transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36:2215-8.
112. Moore DE, Feurer ID, Speroff T, et al. Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg* 2005; 140:273-7.
113. Corradini SG, Elisei W, De Marco R, et al. Preharvest donor hyperoxia predicts good early graft function and longer graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11:140-51.
114. Cuervas-Mons V, de la Rosa G, Pardo F, San Juan F, Valdivieso A. Activity and results of liver transplantation in Spain during 1984-2012. Analysis of the Spanish Liver Transplant Registry. *Med Clin (Barc)* 2015; 144: 337-347 [PMID: 25458515 DOI: 10.1016/j.medcli.2014.07.036]
115. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodríguez FS, Burroughs A. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012; 57: 675-688 [PMID: 22609307 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.015]
116. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, Salizzoni M, Pollard S, Muhlbacher F, Rogiers X, Garcia Valdecasas JC, Berenguer J, Jaeck D, Moreno Gonzalez E. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003; 9: 1231-1243 [PMID: 14625822 DOI: 10.1016/j.lts.2003.09.018]
117. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer J, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, de Ville de Goyet J, Pollard

S, Salizzoni M, Rogiers X, Muhlbacher F, Garcia Valdecasas JC, Broelsch C, Jaeck D, Berenguer J, Gonzalez EM, Adam R. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet* 2006; 367: 225-232 [PMID: 16427491 DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68033-1]

118. Darius T, Monbaliu D, Jochmans I, et al. Septuagenarians and octogenarian donors provide excellent liver grafts for transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44:2861–2867.

119. Jimenez-Romero C, Clemares-Lama M, Manrique-Municio A, et al. Longterm results using old liver grafts for transplantation: sexagenarian versus liver donors older than 70 years. *World J Surg.* 2013;37:2211–2221.

120. Franco CC, Martinez JMA, Bellido CB, et al. Results of liver transplants from donors aged 70 plus: analysis of Andalusian transplant register. *Transplant Proc.* 2013;45:3647–3649.

121. Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, et al. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. *HPB.* 2014;16:852–858.

122. Reese PP, Sonawane SB, Thomasson A, Yeh H, Markmann JF. Donor age and cold ischemia interact to produce inferior 90-day liver allograft survival. *Transplantation* 2008; 85: 1737-1744 [PMID: 18580465 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181722f75]

123. Serrano MT, Garcia-Gil A, Arenas J, Ber Y, Cortes L, Valiente C, Araiz JJ. Outcome of liver transplantation using donors older than 60 years of age. *Clin Transplant* 2010; 24: 543-549 [PMID: 19925474 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01135.x]

124. Anderson CD, Vachharajani N, Doyle M, Lowell JA, Wellen JR, Shenoy S, Lisker-Melman M, Korenblat K, Crippin J, Chapman WC. Advanced donor age alone does not affect patient or graft survival after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2008; 207: 847-852 [PMID: 19183530 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.0 09]

125. Alamo JM, Olivares C, Jiménez G, Bernal C, Marín LM, Tinoco J, Suárez G, Serrano J, Padillo J, Gómez MÁ. Donor characteristics that are associated with survival in liver transplant recipients older than 70 years with grafts. *Transplant Proc* 2013; 45: 3633-3636 [PMID: 24314980 DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.10.031]
126. Kim DY, Moon J, Island ER, Tekin A, Ganz S, Levi D, Selvaggi G, Nishida S, Tzakis AG. Liver transplantation using elderly donors: a risk factor analysis. *Clin Transplant* 2011; 25: 270-276 [PMID: 20184629 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01222.x]
127. Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, Porte RJ, Rogiers X, Ringers J; European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA) and Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC). The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant* 2012; 12: 2789-2796 [PMID: 22823098 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04195.
128. Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, Guarrera JV, Brown RS, Emond JC. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 2537-2546 [PMID: 18945283 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02400.x]
129. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant* 2009; 9: 318-326 [PMID: 19120079 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02491. x]
130. Avolio AW, Cillo U, Salizzoni M, et al. Balancing donor and recipient risk factors in liver transplantation: the value of D-MELD with particular reference to HCV recipients. *Am J Transplant*. 2011;11:2724–2736.
131. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Müllhaupt B, Geier A, Clavien PA. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg* 2011; 254: 745-753; discussion 753 [PMID: 22042468 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182365081]

132. Vagefi PA, Dodge JL, Yao FY, et al. Potential role of the donor in hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2015;21:187–194
133. Greig PD, Forster J, Superina RA, Strasberg SM, Mohamed M, Blendis LM, Taylor BR, et al. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 1990;22:2072-2073.
134. Briceño J, Ciria R, de la Mata M, Rufián S, López-Cillero P. Prediction of Graft Dysfunction Based on Extended Criteria Donors in the Model for End- Stage Liver Disease Score Era. *Transplantation* 2010;90:530-53
135. Thorsen T, Aandahl EM, Bennet W, Olausson M, Ericzon BG, Nowak G, Duraj F, Isoniemi H, Rasmussen A, Karlsen TH, Foss A. Transplantation With Livers From Deceased Donors Older Than 75 Years. *Transplantation* 2015; 99: 2534-2542 [PMID: 25909464 DOI: 10.1097/TP.0000000000000728]
136. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, Slooff MJ, Peeters PM, de Jong KP, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl* 2006; 12: 726-735 [PMID: 16628689 DOI: 10.1002/lt.20714]
137. Sundaram V, Jones DT, Shah NH, de Vera ME, Fontes P, Marsh JW, Humar A, Ahmad J. Posttransplant biliary complications in the pre-and post-model for end-stage liver disease era. *Liver Transpl* 2011; 17: 428-435 [PMID: 21445926 DOI: 10.1002/lt.22251]
138. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2010; 23: 14-22 [PMID: 19691661 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00947.x]
139. Cutrin JC, Cantino D, Biasi F, Chiarpotto E, Salizzoni M, Andorno E, Massano G, Lanfranco G, Rizzetto M, Boveris A, Poli G. Reperfusion damage to the bile canaliculi in

transplanted human liver. *Hepatology* 1996; 24: 1053-1057 [PMID: 8903374 DOI: 10.1002/hep.510240512]

140. Ghinolfi D, De Simone P, Lai Q, Pezzati D, Coletti L, Balzano E, Arenga G, Carrai P, Grande G, Pollina L, Campani D, Biancofiore G, Filipponi F. Risk analysis of ischemic-type biliary lesions after liver transplant using octogenarian donors. *Liver Transpl* 2016; 22: 588-598 [PMID: 26784011 DOI: 10.1002/lt.24401]

141. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayón JM, Martínez F, Carrasco D, Moya A, Orbis F, Mir J, Berenguer J. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002; 36: 202-210 [PMID: 12085366 DOI: 10.1053/jhep.2002.33993]

142. Weismüller TJ, Fikatas P, Schmidt J, et al. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany: limitations of the 'sickest first'-concept. *Transpl Int.* 2011;24:91–99.

143. Lake JR, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD, Wiesner RH. Differential effects of donor age in liver transplant recipients infected with hepatitis B, hepatitis C and without viral hepatitis. *Am J Transplant* 2005; 5: 549-557 [PMID: 15707410 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00741.x]

144. Ghinolfi D, Marti J, De Simone P, Lai Q, Pezzati D, Coletti L, Tartaglia D, Catalano G, Tincani G, Carrai P, Campani D, Miccoli M, Biancofiore G, Filipponi F. Use of octogenarian donors for liver transplantation: a survival analysis. *Am J Transplant* 2014; 14: 2062-2071 [PMID: 25307037 DOI: 10.1111/ajt.12843]

145. Dumortier J, Salamé E, Roche B, Hurtova M, Conti F, Radenne S, Vanlemmens C, Pageaux GP, Saliba F, Samuel D, Compagnon P, Neau-Cransac M, Calmus Y, Guillaud O, Gugenheim J, Altieri M, Durand F, Hardwigsen J, Lorho R, Dharancy S, Leroy V, Di Giambattista F, Duvoux C. Severe fibrosis in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: a French experience on 250 patients over 15 years (the Orfèvre study). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: 292-299 [PMID: 24685602 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.02.007]

146. Berenguer M, Crippin J, Gish R, Bass N, Bostrom A, Netto G, Alonzo J, Garcia-Kennedy R, Rayón JM, Wright TL. A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 2003; 38: 34-41 [PMID: 12829984 DOI: 10.1053/jhep.2003.50278]
147. Mutimer DJ, Gunson B, Chen J, Berenguer J, Neuhaus P, Castaing D, Garcia-Valdecasas JC, Salizzoni M, Moreno GE, Mirza D. Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus. *Transplantation* 2006; 81: 7-14 [PMID: 16421468 DOI: 10.1097/01.tp.0000188619.30677.84]
148. Berenguer M, Charco R, Manuel Pascasio J, Ignacio Herrero J. Spanish society of liver transplantation (SETH) consensus recommendations on hepatitis C virus and liver transplantation. *Liver Int* 2012; 32: 712-731 [PMID: 22221843 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02731.x]
149. Machicao VI, Bonatti H, Krishna M, Aqel BA, Lukens FJ, Nguyen JH, Rosser BG, Satyanarayana R, Grewal HP, Hewitt WR, Harnois DM, Crook JE, Steers JL, Dickson RC. Donor age affects fibrosis progression and graft survival after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation* 2004; 77: 84-92 [PMID: 14724440 DOI: 10.1097/01.TP.0000095896.07048.BB]
150. Wali M, Harrison RF, Gow PJ, Mutimer D. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002; 51: 248-252 [PMID: 12117889 DOI: 10.1136/gut.51.2.248]
151. Selzner N, Renner EL, Selzner M, Adeyi O, Kashfi A, Therapondos G, Girgrah N, Herath C, Levy GA, Lilly L. Antiviral treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: predictors of response and long-term outcome. *Transplantation* 2009; 88: 1214-1221 [PMID: 19935376 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181bd783c]
152. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, Ortiz C, Rodríguez M, Gentili F, Risalde B, Rubin A, Cañada R, Palau A, Rayón JM. Worse recent efficacy of antiviral therapy in

---

liver transplant recipients with recurrent hepatitis C: impact of donor age and baseline cirrhosis. *Liver Transpl* 2009; 15: 738-746 [PMID: 19562707 DOI: 10.1002/lt.21707]

153. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016; 64: 433-485 [PMID: 26597456 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.006]

154. Fontana RJ, Brown RS, Moreno-Zamora A, Prieto M, Joshi S, Londoño MC, Herzer K, Chacko KR, Stauber RE, Knop V, Jafri SM, Castells L, Ferenci P, Torti C, Durand CM, Loiacono L, Lionetti R, Bahirwani R, Weiland O, Mubarak A, ElSharkawy AM, Stadler B, Montalbano M, Berg C, Pellicelli AM, Stenmark S, Vekeman F, Ionescu-Iltu R, Emond B, Reddy KR. Daclatasvir combined with sofosbuvir or simeprevir in liver transplant recipients with severe recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2016; 22: 446-458 [PMID: 26890629 DOI: 10.1002/lt.24416]

155. Curry MP, Fornis X, Chung RT, Terrault NA, Brown R, Fenkel JM, Gordon F, O'Leary J, Kuo A, Schiano T, Everson G, Schiff E, Befeler A, Gane E, Saab S, McHutchison JG, Subramanian GM, Symonds WT, Denning J, McNair L, Arterburn S, Svarovskaia E, Moonka D, Afdhal N. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015; 148: 100-107.e1 [PMID: 25261839 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.023]

156. Vitale A, Boccagni P, Kertusha X, Zanus G, D'Amico F, Lodo E et al. Sorafenib for the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation? *Transplant Proc* 2012; 44: 1989–1991.

157. Toso C, Meerberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour JF, Marotta P, Majno P et al. Total tumor volume and alpha fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: a prospective validation. *Hepatology* 2015; Jul;62(1):158-65. doi: 10.1002/hep.27787. Epub 2015 Apr 22.

158. Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008; 14: 1107–1115.
159. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–699.
160. Mehta N, Dodge JL, Goel A, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Identification of liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma and a very low dropout risk: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl* 2013; 14: 1343–1353.
161. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012; 143: 986–994.
162. Catalano V, Turdo A, Di Franco S, Dieli F, Todaro M, Stassi G. Tumor and its microenvironment: a synergistic interplay. *Semin Cancer Biol* 2013; 23: 522–532.
163. Sotiropoulos GC, Paul A, Molmenti E, Lang H, Frilling A, Napieralski BP, Nadalin S, Treckmann J, Brokalaki EI, Gerling T, Broelsch CE, Malagó M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis within the Eurotransplant area: an additional option with "livers that nobody wants". *Transplantation*. 2005 Oct 15;80: 897-902.
164. Segev DL, Maley WR, Simpkins CE, et al. Minimizing risk associated with elderly liver donors by matching to preferred recipients. *Hepatology*. 2007;46:1907–1918.
165. Sharma P, Balan V, Hernandez JL, et al: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact. *Liver Transpl*. 2004, Jan;10(1):36-41.

166. Yi NJ, Suh KS, Kim T, et al: Current role of surgery in treatment of early stage hepatocellular carcinoma: resection versus liver transplantation. *Oncology* 75(suppl 1):124-8, 2008
167. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A prospective study. *Ann Surg.* 2004;240:900–9.
168. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology.* 2005;234:954–60.
169. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 1997;226:688–701.
170. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl.* 2003;9:557–63.
171. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2005;11:767–75.
172. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut.* 2002;50:123–8.

173. Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT, Cherqui D. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? *Liver Transpl.* 2011;17 Suppl 2:S98–108.
174. Kootstra G, Daemen JH, Oomen A. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995; 27: 2983-2894.
175. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
176. WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*, 2004; 157-163.
177. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC (abril de 2000). A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4): 864-71. doi:10.1053/he.2000.5852. PMID 10733541.
178. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007. Mar;45(3): 797-805. doi:10.1002/hep.21563. PMID 17326206.
179. Wiesner et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003, vol. 124 (1) pp. 91-6
180. UNOS (28 de enero de 2009). «MELD/PELD calculator documentation» (PDF). Archivado desde el original el 9 de noviembre de 2015. Consultado el 21 de febrero de 2010.
181. Cholongitas E; Papatheodoridis GV; Vangeli M; Terreni N; Patch D; Burroughs AK (Dec 2005). Systematic review: The model for end-stage liver disease-should it replace

Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? . *Alimentary pharmacology&therapeutics* 22 (11-12):1079-89. PMID 16305721.

182. Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO, Todo S, Kam I, Lynch S, Gordon RD, et al. Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1985;5:349-356.

183. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW, Jr., Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, Iwatsuki S, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158:223-230.

184. Orbis F, Bonafé S, Artigues E. Técnica quirúrgica en el donante. El trasplante hepático. Ed. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat 2001:67- 85.

185. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989;210:649-652.

186. Durand F, Renz JF, Alkofer B, Burra P, Clavien PA, Porte RJ et al. Report OF THE Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14:1694-1707

187. Briceño J, Solorzano G, Pera C. A proposal for scoring marginal liver grafts. *Transpl Int.*2000;13: 249-252.

188. SRTR-January 1 tD, 2002.

189. Jay C, Ladner D, Wang E, Lyuksemburg V, Kang R, Chang Y et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant – an analysis of the nacional registry. *J Hepatol.* 2011;55:808-813

190. Fondevila C, Hessheimer AJ, Maathuis MH, Muñoz J, Taura P, Calatayud D et al. Superior preservation of DCD livers with continuous normothermic perfusion. *Ann Surg.* 2011;254:1000--1007

191. Reich DJ, Munoz SJ, Rothstein KD, et al. Controlled non-heart-beating donor liver transplantation: a successful single center experience, with topic update. *Transplantation* 2000; 70:1159-66.
192. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center. *Ann Surg* 2011; 253:817-25.
193. Callaghan CJ, Charman SC, Muiesan P, et al. Outcomes of transplantation of livers from donation after circulatory death donors in the UK: a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3:(9)e003287.
194. Hong JC, Yersiz H, Kositamongkol P, et al. Liver transplantation using organ donation after cardiac death: a clinical predictive index for graft failure-free survival. *Arch Surg* 2011; 146:1017-23.
195. Maheshwari A, Maley W, Li Z, Thuluvath PJ. Biliary complications and outcomes of liver transplantation from donors after cardiac death. *Liver Transpl* 2007; 13:1645-53.
196. Taner CB, Bulatao IG, Willingham DL, et al. Events in procurement as risk factors for ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donation after cardiac death donors. *Liver Transpl* 2012; 18:100-11.
197. Bispo M, Marcelino P, Pinto Marques H, Martins A, Perdigoto R, Aguilar MJ et al. Domino versus deceased donor liver transplantation: association with early graft function and perioperative bleeding. *Liver Transpl* 2011;17:270-278
198. Lladó L, Baliellas C, Casasnovas C, Ferrer I, Fabregat J, Ramos E et al. Risk of transmission Of systemic trans-thyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *Liver Transpl*. 2010;16:1386-1392
199. Merion RM, Rush SH, Dykstra DM, Goodrich N, Freeman Jr RB, Wolfe RA. Predicted lifetimes for adult and pediatric split liver versus adult whole liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4:1792–7.

200. Lee KW, Cameron AM, Maley WR, Segev DL, Montgomery RA. Factors affecting graft survival after adult/child split-liver transplantation: Analysis of the UNOS/OPTN data base. *Am J Transplant.* 2008;8:1186–96.
201. Broering DC, Topp S, Schaefer U, Fischer L, Gundlach M, Sterneck M, et al. Split liver transplantation and risk to the adult recipient: Analysis using matched pairs. *J Am Coll Surg.* 2002;195:648–57.
202. Wilms C, Walter J, Kaptein M, Mueller L, Lenk C, Sterneck M, et al. Long-term outcome of split liver transplantation using right extended grafts in adulthood: A matched pair analysis. *Ann Surg.* 2006;244:872–3. 865-872; discussion.
203. Maggi U, Caccamo L, Reggiani P, Lauro R, Bertoli P, Camagni S, et al. Hypoperfusion of segment 4 in right in situ split-liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:1240–3.
204. Nuñez A, Goodpastor SE, Goss JA, Washburn WK, Halff GA. Enlargement of the cadaveric-liver donor pool using in-situ split-liver transplantation despite complex hepatic arterial anatomy. *Transplantation.* 2003;76:1134–6.
205. Washburn K, Halff G, Mieles L, Goldstein R, Goss JA. Split liver transplantation: Results of statewide usage of the right trisegmental graft. *Am J Transplant.* 2005;5:1652–9.
206. Malagó M, Rogiers X, Broelsch CE. Liver splitting and living donor techniques. *Br Med Bull* 1997; 53:860-7.
207. Berg CL, Gillespie BW, Merion RM, et al. Improvement in survival associated with adult-to-adult living donor liver transplantation. *Gastroenterology* 2007; 133:1806-13.
208. Middleton PF, Duffield M, Lynch SV, et al. Living donor liver transplantation-adult donor outcomes: a systematic review. *Liver Transpl* 2006; 12:24-30.

209. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, et al. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008; 135:468-76.
210. Muzaale AD, Dagher NN, Montgomery RA, et al. Estimates of early death, acute liver failure, and long-term mortality among live liver donors. *Gastroenterology* 2012; 142:273-80.
211. Hwang S, Lee SG, Lee YJ, et al. Lessons learned from 1.000 living donor liver transplantations in a single center: how to make living donations safe. *Liver Transpl* 2006; 12:920-7.
212. Taner CB, Dayangac M, Akin B, et al. Donor safety and remnant liver volume in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14:1174-9.
213. Beavers KL, Sandler RS, Fair JH, et al. The living donor experience: donor health assessment and outcomes after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7:943-7.
214. Trotter JF, Talamantes M, McClure M, et al. Right hepatic lobe donation for living donor liver transplantation: impact on donor quality of life. *Liver Transpl* 2001; 7:485-93.
215. Olthoff KM, Abecassis MM, Emond JC, et al. Outcomes of adult living donor liver transplantation: comparison of the Adult-to-adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study and the national experience. *Liver Transpl* 2011; 17:789-97.
216. Kilic M, Aydin U, Noyan A, et al. Live donor liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation* 2007; 84:475-9.
217. Shah SA, Levy GA, Greig PD, et al. Reduced mortality with right-lobe living donor compared to deceased-donor liver transplantation when analyzed from the time of listing. *Am J Transplant* 2007; 7:998-1002.

218. Freise CE, Gillespie BW, Koffron AJ, et al. Recipient morbidity after living and deceased donor liver transplantation: findings from the A2ALL Retrospective Cohort Study. *Am J Transplant* 2008; 8:2569-79.

219. Wan P, Yu X, Xia Q. Operative outcomes of adult living donor liver transplantation and deceased donor liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2014; 20:425-36.

220. Olthoff KM, Smith AR, Abecassis M, et al. Defining long-term outcomes with living donor liver transplantation in North America. *Ann Surg* 2015; 262:465-75.

221. Olthoff KM, Merion RM, Ghobrial RM, et al. Outcomes of 385 adult-to-adult living donor liver transplant recipients: a report from the A2ALL Consortium. *Ann Surg* 2005; 242:314-23.

222. Briceño J, Ciria R, de la Mata M, Rufián S, López-Cillero P. Prediction of graft dysfunction based on extended criteria donors in the model for end-stage liver disease score era. *Transplantation*. 2010;90:530–9.

223. Blok JJ, Braat AE, Adam R, Burroughs AK, Putter H, Kooreman NG, et al. Validation of the donor risk index in orthotopic liver transplantation within the Eurotransplant region. *Liver Transpl*. 2012;18:112–9

224. Emre S, Schwartz ME, Altaca G, Sethi P, Fiel MI, Guy SR, et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation*. 1996;62:62–5.

225. Barbier L, Cesaretti M, Dondero F, Cauchy F, Khoy-Ear L, Aoyagi T, Weiss E, Roux O, Dokmak S, Francoz C, Paugam-Burtz C, Sepulveda A, Belghiti J, Durand F, Soubrane O. Liver Transplantation With Older Donors: A Comparison With Younger Donors in a Context of Organ Shortage. *Transplantation*: November 2016 - Volume 100 - Issue 11 - p 2410–2415 doi: 10.1097/TP.0000000000001401

226. Kristel Mils, Laura Lladó, Juan Fabregat, Carme Baliellas, Emilio Ramos, Lluís Secanella, Juli Busquets, Núria Pelaez. Resultados del trasplante hepático con donantes de más de 70 años. *Cir Esp* 2015;93:516-21 - DOI: 10.1016/j.ciresp.2015.04.011
227. Bertuzzo VR, Cescon M, Odaldi F, Di Laud M, Cucchetti A, Ravaioli M, Massimo Del Gaudio, Giorgio Ercolani, Antonietta D'Errico, Antonio Daniele Pinna. Actual Risk of Using Very Aged Donors for Unselected Liver Transplant Candidates: A European Single-Center Experience in the MELD Era. *Ann Surg* 265 (2), 388-396. 2 2017.
228. Greig PD, Forster J, Superina RA, Strasberg SM, Mohamed M, Blendis LM, Taylor BR, et al. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 1990;22:2072-2073.
229. Paterno F, Wima K, Hoehn RS, et al. Use of elderly allografts in liver transplantation. *Transplantation*. 2016;100:153–158.
230. Sampedro B, Cabezas J, Fábrega E, et al. Liver transplantation with donors older than 75 years. *Transplant Proc*. 2011;43:679–682.
231. Álamo JM, Barrera L, Marín L-M, et al. Results of liver transplantation with donors older than 70 years: a case–control study. *Transplant Proc*. 2011; 43:2227–2229.
232. Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, et al. The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg*. 1994;219:40–45.
233. Lerut J, Gordon RD, Iwatsuki S, et al. Biliary tract complications in human orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1987;43: 47–51.

234. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center. *Ann Surg.* 2011;253:817–825.
235. Welling TH, Heidt DG, Englesbe MJ, et al. Biliary complications following liver transplantation in the model for end-stage liver disease era: effect of donor, recipient, and technical factors. *Liver Transpl.* 2008;14:73–80.
236. Qian YB, Liu CL, Lo CM, et al. Risk factors for biliary complications after liver transplantation. *Arch Surg.* 2004;139:1101–1105.
237. Rerknimitr R, Sherman S, Fogel EL, et al. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledochocholedochostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:224–231.
238. Ramirez P, Parrilla P, Bueno FS, Robles R, Pons JA, Acosta F. Reoperation for biliary tract complications following orthotopic liver transplantation. *Br J Surg.* 1993 Nov;80(11):1426-8.
239. González MR, Cascales PA, Abellán I, Pons JA, Miras M, Capel A, Sánchez Bueno F, Robles R, Febrero B, Ríos A, Ramírez P, Parrilla P. The evolution of therapeutic strategies for biliary tract complications after liver transplantation over a period of 20 years. *Transplant Proc.* 2012 Sep;44(7):2093-5.
240. Stewart ZA, Locke JE, Segev DL, Dagher NN, Singer AL, Montgomery RA, et al. Increased risk of graft loss from hepatic artery thrombosis after liver transplantation with older donors. *Liver Transpl.* 2009;15:1688–95.
241. Cescon M, Zanello M, Grazi GL, Cucchetti A, Ravaioli M, Ercolani G, et al. Impact of very advanced donor age on hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation.* 2011;92:439–45.

242. Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttil RW. Infections in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1077-89.
243. Colonna JO 2nd, Winston DJ, Brill JE, et al. Infectious complications in liver transplantation. *Arch Surg* 1988; 123:360-4.
244. Kim YJ, Kim SI, Wie SH, et al. Infectious complications in living-donor liver transplant recipients: a 9-year single-center experience. *Transpl Infect Dis* 2008; 10:316-24.
245. Singh N, Wagener MM, Gayowski T. Seasonal pattern of early mortality and infectious complications in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7:884-9.
246. Chang FY, Singh N, Gayowski T, et al. Fever in liver transplant recipients: changing spectrum of etiologic agents. *Clin Infect Dis* 1998; 26:59-65.
247. Faber W, Seehofer D, Puhl G, et al. Donor age does not influence 12-month outcome after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2011;43:3789–3795.
248. Ben-Ari Z, Weiss-Schmilovitz H, Sulkes J, Brown M, Bar-Nathan N, Shaharabani E, Yussim A, et al. Serum cholestasis markers as predictors of early outcome after liver transplantation. *Clin Transplant* 2004;18: 130-136
249. Heneghan MA, Sylvestre PB. Cholestatic diseases of liver transplantation. *Semin Gastrointest Dis* 2001;12:133-147
250. Salvalaggio P, Carballo Afonso RC, Felga G, Ferraz-Neto BH. A proposal to grade the severity of early allograft dysfunction after liver transplantation. *Einstein* 2013;11:23-31.

251. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, Shaked A, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl* 2010;16:943-949.
252. Samoylova ML, Dodge JL, Vittinghoff E, Yao FY, Roberts JP. Validating posttransplant hepatocellular carcinoma recurrence data in the united network for organ sharing database. *Liver Transpl* 2013; 19: 1318–1323.
253. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, et al: A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005. 11:1505-14.
254. Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R, et al: Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2008. 48:819-27.
255. Otto G, Herber S, Heise M, et al: M. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2006 12:1260-7.
256. Carrrión J.A, Navasa M, Forns X. Retransplantation in Patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Hepatol*. 2010;53:962-970
257. Crespo G, Mariño Z, Navasa M, Forns X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterol*. 2012;142:1373-1383.
258. De la Peña-Moral JM, Pons JA, Tome S, Gude F, Miras M, Bermejo J, Ramirez P, P, Berenguer M, Varo E, Forteza J, Parrilla P. Acute cellular rejection versus recurrent hepatitis C after liver transplantation: Clinical and pathological features driving a rational diagnostic approach. *Hepatol Res*. 2015 Apr;45(4):423-31. doi: 10.1111/hepr.12369. Epub 2014 Jul 2.

259. Cepeda-Franco C, Bernal-Bellido C, Barrera-Pulido L, Álamo-Martínez J.M., Ruiz-Matas J.H., Suárez-Artacho G, Marín-Gómez L.M, Tinoco-González J, Díaz-Aunión C, Padillo-Ruiz F.J, Gómez-Bravo M.A. Survival Outcomes in Liver Transplantation With Elderly Donors: Analysis of Andalusian Transplant Register. *Transplant Proc.*, 2016;48:2983-2986.

260. Baccarani U, Adani GL, Toniutto P, Sainz M, Lorenzin D, Viale PL, et al. Liver transplantation from old donors into HCV and non-HCV recipients. *Transplant Proc.* 2004;36:527–8.







## Improving the Waiting List by Using 75-Year-Old Donors for Recipients With Hepatocellular Carcinoma

P.A. Cascales Campos, P.R. Romero, R. Gonzalez, A.R. Zambudio, I.M. Martinez Frutos, J. de la Peña, F.S. Bueno, R. Robles Campos, M. Miras, J.A. Pons Miñano, A. Sanmartin Monzo, J. Domingo, V. Bixquert Montagud, and P. Parrilla Paricio

### ABSTRACT

The best treatment for hepatocellular carcinoma (HCC) associated with liver cirrhosis is liver transplantation and the best results are obtained when the tumors fulfill the Milan criteria. However, although the number of transplants is increasing, the organ deficit is growing, which lengthens time on the waiting list, increasing the risk of tumor progression of and exclusion from the list. The use of elderly donors is a valid option for patients on the transplant waiting list with HCC, reducing time on the waiting list. We report our experience with patients transplanted for HCC associated with hepatic cirrhosis using livers from donors >75 years of age. Our preliminary results supported the use of elderly suboptimal donors making it possible to give priority to these patients. All patients in the series achieved good graft function after a follow-up of 2 years with a 100% disease-free survival rate. More extensive long-term studies are needed to confirm these findings.

**L**IVER TRANSPLANTATION is the treatment of choice for various types of end-stage liver disease. It is the most appropriate alternative for to treat hepatocellular carcinoma (HCC) associated with liver cirrhosis.<sup>1</sup> Knowledge of the natural history of this disease and improvements in management have increased the number of patients who could benefit from transplantation. However, despite an annual increase in the number of liver transplants in our country, the time on the waiting list remains the same or has even increased.<sup>2-4</sup> Consequently, policies have been established seeking to reduce the organ deficit, such as measures to minimize family refusals during the donor procurement interview and the use of suboptimal donors: elderly donors, those liver steatosis, hepatitis C virus (HCV)-positive virus for HCV-positive recipients, livers from cardiac death donors, living donors, and domino and split liver transplantations.<sup>4-9</sup>

Despite these policies the demand continues to be high. If a long time is spent on the waiting list, following conventional indications can lead to worse liver function and general deterioration of the patient's condition. In the case of indications for an oncologic etiology, a prolonged period on the list could lead to disease progression with patient exclusion.

The objective of this study was to retrospectively analyze our results of using liver transplant donors >75 years old for patients with HCC.

### PATIENTS AND METHODS

From August 2006 to December 2008, we performed 142 liver transplants using brain dead donors including 37 (26%) recipients whose indication for transplantation was HCC associated with chronic liver disease. Eleven patients were transplanted with organs from donors who were >75 years of age. Transplantation was indicated for HCC if the Milan criteria were fulfilled: a single tumor  $\leq 5$  cm or no more than 3 nodules no larger than 3 centimeters. Donor data included geographical origin (whether they came from our Regional Community or from another Regional Community after being rejected by other transplant groups), age, gender, waiting time in the intensive care unit (ICU), macroscopic data during organ assessment, and cold ischemia time.

The following pretransplant variables were considered for each recipient: age, gender, association with hepatitis B virus (HBV) or HCV, Child-Pugh, waiting list time, and type of pretransplant HCC treatment during their stay on the list: arterial chemoembolization, percutaneous ablation with radiofrequency, or percutaneous alcoholization of the lesions. During the patient's stay on the waiting

From the Liver Transplant Unit, Department of Surgery (P.R.R., R.G., A.R.Z., I.M.M.F., F.S.B., R.R.C., J.D., P.P.P.); Department of Pathology (J.d.I.P.); Department of Hepatology (M.M., J.A.P.M.); Department of Intensive Medical Care (A.S.M., V.B.M.), Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain.

Address reprint requests to Pedro Antonio Cascales Campos, Calle Dr Fleming N° 12 3°E, La Alberca, Murcia, Spain. E-mail: cascales@yahoo.es

© 2010 Published by Elsevier Inc.  
360 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710

0041-1345/10/\$-see front matter  
doi:10.1016/j.transproceed.2010.02.015

*Transplantation Proceedings*, 42, 627-630 (2010)

627

list, a follow-up multicut computed tomographic (CT) scan with contrast was performed every 2 months. After transplantation the following measurements were assessed: test results (GOT and GPT maximum peak, total bilirubin and prothrombin activity in the first 24 hours after transplant and at hospital discharge); need for intravenous prostaglandins in the ICU; number of days in the ICU; length of hospital stay; vascular and biliary complications during hospital stay; and patient survival.

## RESULTS

The donor data are displayed in Table 1. Of the 11 transplants 3 (27%) were used livers from another Regional Community that had been rejected by other transplant groups because they were not considered to be optimal. We utilized organs case with aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase 200 U/L and normal liver parenchyma on abdominal ultrasonography. The donor profile in this series of patients was an individual aged  $77.3 \pm 2$  years, who had died from a cerebrovascular accident and had been in the ICU for  $3.54 \pm 2.06$  days before organ donation and whose organs, as assessed during extraction, revealed adequate macroscopic appearances in terms of the hepatic parenchyma and the principal arteries. Four donors were women and 7 were men. Three of the cases underwent liver transplant biopsy revealing slight steatosis (<30%), although these organs were rejected for this reason. The mean cold ischemia time was  $270.45 \pm 76.27$  minutes, namely, generally <5 hours.

The recipients data are shown in Table 2. Three recipients were women and 8 men, of overall mean age of  $60.36 \pm 8.3$  years. Two patients had HCV infections and 1, HBV. Most patients (9/11) had Child-Pugh stage A cirrhosis. The mean time on the waiting list was  $104.7 \pm 44.2$  days. The mean ICU stay after transplantation was  $2.8 \pm 0.87$  days. None of the patients displayed primary graft dysfunction; therefore, it was not necessary to use intravenous prostaglandins. Mean time to hospital discharge was  $28.6 \pm 13.8$  days. There were no cases of vascular or biliary complications. The following posttransplant complications were recorded: 1 acute kidney failure secondary to the use of anticalcineurins; 1 controlled acute rejection using intravenous methylprednisolone therapy; 1 early recurrence of

HCV disease; and 1 intra-abdominal collection that required CT-guided drainage. The data referring to antitumor treatment for HCC are shown in Table 2. In Figure 1, we have shown the analytical data which allowed us to observe improvements in the reflected parameters (GOT/GPT, total bilirubin, and prothrombin activity) in the first 24 hours after transplantation and until hospital discharge. Mean follow-up time to present is  $23.2 \pm 8.2$  months with good transplant function reported and no cases of tumor recurrence in any patient.

## DISCUSSION

Liver transplantation is the best therapeutic option for patients with HCC and liver cirrhosis, with reported survival rates of >80% at 4 years when Milan criteria are followed; a single nodule <5 cm or 3 nodules, with the largest being no greater than 3 cm.<sup>10,11</sup>

The shortage of available organs continues to be a limiting factor in the face of maintained or increasing demand. Consequently the management of liver transplant waiting lists may consider either waiting time for a transplant versus the functional status of the organ to be transplanted, or otherwise the MELD system, which makes it possible to prioritize patients with HCC.<sup>12</sup> In the first model, patients with HCC may be on the waiting list for a long time if we take into account that they are patients who have generally good liver function; in our series 9 of the 11 patients showed Child-Pugh stage A cirrhosis. Our group manages the waiting list in a combined way, taking into account both the time on the list and the functional liver status (Child-Pugh classification) as well as the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) index. In our group, HCC patients are given priority for elderly donors.

One of the main concerns of transplant groups regarding indications for transplantation of HCC patients is the risk of tumor and disease progression while a waiting an organ, which can exclude a patient from the waiting list. Therapies such as transarterial chemoembolization, radiofrequency, alcoholization of the lesion through the percutaneous route, and resection are used in patients who are in a good functional situation awaiting a transplant.<sup>13-16</sup> In our series,

Table 1. Characteristics of the Donors

Donor	Gender	Age (y)	Days in ICU	Steatosis	Cold Ischemia Time (min)	Origin
1	M	76	2	No	300	Other community
2	M	81	3	No	320	Other community
3	W	75	5	Slight (<30%)	220	Own
4	M	77	3	No	270	Own
5	W	79	6	No	320	Own
6	W	76	1	No	295	Own
7	M	78	2	Slight (<30%)	300	Own
8	M	80	2	No	235	Own
9	M	76	4	No	395	Other community
10	W	75	8	Slight (<10%)	100	Own
11	M	77	3	No	220	Own
Mean	—	$77.3 \pm 2.00$	$3.54 \pm 2.06$	—	$270.45 \pm 76.27$	—

Table 2. Characteristics of the Recipients

Patient	Age (y)	Gender	Viral Cirrhosis	Child-Pugh	Time in Waiting List	Treatment of HCC in Waiting List	Time in ICU (d)	Discharge (d)	Rejection	Complications	Follow-up (mo)
1	47	M	VHC	A	142	TACE (x3)	3	38	No	Kidney failure 2nd cyclosporin	30
2	62	M	NO	C	92	TACE (x3)	5	23	No	No	29
3	69	M	NO	A	58	RF (x2) + PA (x1)	3	43	No	Intraabdominal Collection (Percutaneous drainage)	29
4	67	M	NO	B	100	TACE (x3)	3	25	No	No	28
5	59	M	VHB	A	113	RF (x1)	3	17	No	No	24
6	63	M	NO	A	74	TACE (x1)	2	15	No	No	18
7	64	F	NO	A	60	TACE (x1)	5	48	Acute	Acute rejection (Methylprednisolone IV)	18
8	66	F	NO	A	166	TACE (x1) + PA (x1)	2	24	No	NO	18
9	50	M	VHC	A	136	PA (x3)	3	51	No	Acute recurrence of HCV+	15
10	48	F	NO	A	169	TACE(x2)	2	14	No	No	9
11	69	F	NO	A	42	TACE (x1)	2	17	No	No	37
Mean	60.36 ± 8.3	—	—	—	104.7 ± 44.2	—	2.8 ± 0.87	28.6 ± 13.8	—	—	23.2 ± 8.2

Abbreviations: M, male; F, female; VHC, transarterial chemoembolization; RF, radiofrequency; PA, percutaneous alcoholization.

the most common pretransplant therapy was transarterial chemoembolization (8–11 patients), followed by percutaneous alcoholization of the lesion ( $n = 3$ ) >1 of whom also had arterial chemoembolization), and finally 2 patients, percutaneous radiofrequency (1 with prior percutaneous alcoholization).

No unanimous criteria have been established to define a “suboptimal donor,” although donors in one or many of the following circumstances may be classified in this way: advanced age, obese, macrovascular steatosis, hemodynamic instability, sepsis or hypernatremia during their ICU stay cold ischemia time >12–14 hours, HCV-positive donors.<sup>17</sup>

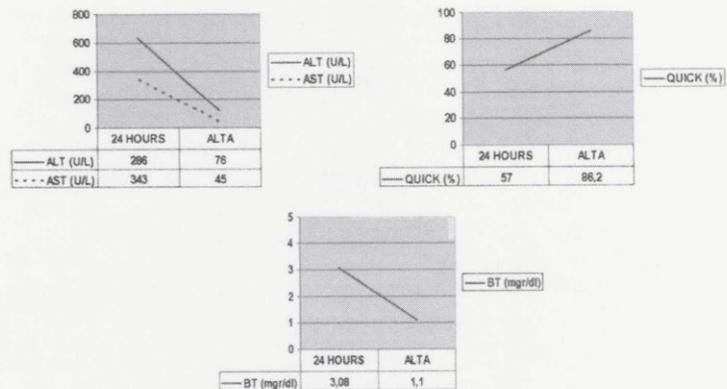
The changes in donor characteristics have led us to reconsider questions about the age limit to rule out liver transplantation. In our country, the Spanish liver transplant registry has shown that the mean age of liver donors has increased from  $30 \pm 14$  years in 1991 to  $55.5 \pm 17$  years in 2008. Several authors first considered elderly patients by analyzing data about livers from donors who were >60 years of age. Other groups, including our own team, have now increased the age limit to 70 or even 80 years and report good results, especially when there are no other associated risk factors, such as steatosis.<sup>4,17–19</sup> Regarding donor age, generally poorer results have been reported among elderly donors whose organs are donated to HCV-positive recipients.<sup>20</sup> In our series, 2 HCV-positive patients showed good results after transplantation.

Our preliminary results supported the use of suboptimal donors of advanced age, which allowed us to give priority to HCC patients on the waiting list, therefore preventing the spread of the tumor. All patients in this series show good graft function after a 2-year follow-up, with a disease-free survival of 100%. More extensive long-term studies are needed to confirm our findings.

## REFERENCES

1. Yao FY: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: beyond the milan criteria. *Am J Transplant* 8:1982, 2008
2. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al: Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *European Liver Transplant Association. Liver Transpl* 9:1231, 2003
3. Qiu J, Ozawa M, Terasaki PI: Liver transplantation in the United States. *Clin Transpl* 17, 2005
4. Gastaca M, Valdivieso A, Pijoan J, et al: Donors older than 70 years in liver transplantation. *Transplant Proc* 37:3851, 2005
5. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, et al: Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study. *Ann Surg* 246:940, 2007
6. Muntiz V, Ramirez P, Robles R, et al: Sequential (domino) liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy type II. *Transplant Proc* 34:309, 2002
7. Abt PL, Mange KC, Olthoff KM, et al: Allograft survival following adult-to-adult living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 4:1302, 2004
8. Renz JF, Yersiz H, Reichert PR, et al: Split-liver transplantation: a review. *Am J Transplant* 3:1323, 2003
9. Ríos A, Ramirez P, Robles R, et al: Split-liver transplant for two adults in a spanish hospital. *Dig Dis Sci* 52:3240, 2007

10. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334:693, 1996
11. Yi NJ, Suh KS, Kim T, et al: Current role of surgery in treatment of early stage hepatocellular carcinoma: resection versus liver transplantation. *Oncology* 75(suppl 1):124, 2008
12. Sharma P, Balan V, Hernandez JL, et al: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact. *Liver Transpl* 10:36, 2004
13. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, et al: A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl* 11:1505, 2005
14. Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R, et al: Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 48:819, 2008
15. Otto G, Herber S, Heise M, et al: M. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 12:1260, 2006
16. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, et al: Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl* 11:1117, 2005
17. Sotiropoulos GC, Paul A, Molmenti E, et al: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis within the Eurotransplant area: an additional option with "livers that nobody wants" *Transplantation* 80:897, 2005
18. Zapletal CH, Faust D, Wullstein C, et al: Does the liver ever age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Transplant Proc* 37:1182, 2005
19. Anderson CD, Vachharajani N, Doyle M, et al: Advanced donor age alone does not affect patient or graft survival after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 207:847, 2008
20. Condron SL, Heneghan MA, Patel K, et al: Effect of donor age on survival of liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Transplantation* 80:145, 2005



**Fig 1.** Maximum levels (expressed as a mean) of liver enzymes (ALT/AST), total bilirubin (TB) and QUICK in the first 24 hours after transplantation and at hospital discharge.



## Results of Liver Transplantation from Donors Over 75 Years: Case Control Study

P. Cascales Campos, P. Ramírez, R. Gonzalez, J. Domingo, I. Martínez Frutos, F. Sánchez Bueno, R. Robles, M. Miras, J.A. Pons, and P. Parrilla

### ABSTRACT

**Introduction.** The use of elderly donors can increase the pool of organs available for transplant. The aim of this study was to analyze the outcomes of grafts from donors older than 75 years.

**Patients and methods.** We selected 29 patients transplanted from January 2003 to January 2010 with livers from donors older than 75 years for comparison with a control group (58 patients), selected among patients transplanted immediately before or after each study case. Data analyzed using SPSS 15.0 were considered statistically significant at  $P < .05$ .

**Results.** Statistically significant differences were evident in the mean age of donors ( $78.3 \pm 2.9$  vs  $50.4 \pm 17.8$  years,  $P < .001$ ), levels of aspartate aminotransferase alanine aminotransferase ( $30.8 \pm 18.13/24.9 \pm 14.4$  vs  $53.81 \pm 68.4/39.37 \pm 39.94$  U/L,  $P < .05$ ), and waiting list time of ( $122.4 \pm 94.3$  vs  $169.2 \pm 135.5$  days,  $P = .034$ ) of elderly donor versus control graft cohorts. The median follow-up was 32 months (range: 4–88.0) No differences were observed at 1 and 3 years after transplantation: graft survival was 78% and 61% in the older donor group and 83% and 71% in the younger donor group, respectively.

**Conclusion.** The use of expanded donors from elderly subjects can increase the donor pool with good results.

**ORTHOPOIC LIVER TRANSPLANTATION (OLT)** is the treatment of choice for a group of liver diseases in their final stages, as well as the most appropriate alternative to treat hepatocellular carcinoma (HCC) associated with liver cirrhosis.<sup>1</sup> Knowledge of the natural history of candidate diseases for transplantation and improvements in the management of these diseases have increased the number of patients who benefit from transplantation. However, despite the annual increase in the number of procedures, the time on the organ transplant waiting list remains the same or has even increased, which also increases the mortality rate of subjects awaiting transplant.<sup>2</sup> Consequently, policies have been established seeking to reduce the organ deficit, such as measures to minimize family refusals during the donor procurement interview and the use of suboptimal donors: elderly donors, liver steatosis, hepatitis C (HCV+) positive for HCV+ recipients, livers from cardiac death donors, living donors, and domino and split liver transplantation.<sup>3–8</sup>

Donor age has remained a controversial issue. In the early 1990s, donors over 60 years were only evaluated for emergency situations. Some published reports reported little success with their use due to high rates of dysfunction

and primary graft failure.<sup>9,10</sup> Subsequent data have shown that in the absence of other associated factors, donor age alone is not a determining factor to exclude organs from donors older than 65, 70, 75, or even 80 years.<sup>3,11–13</sup>

According to international data, Spain and Italy are at the forefront of countries that have employed donors of increased age the namely, 20% of the total pool of donors are over 70 years of age.<sup>14</sup> Specifically in Spain, the Spanish registration database for liver transplantation shows that the mean age of liver donors has increased from  $30 \pm 14$  years in 1991 to  $56.9 \pm 16.3$  years in 2009. The aim of this study was to analyze the results obtained with the use of grafts from donors older than 75 years.

From the Department of Surgery, Liver Transplant Unit (P.C.C., P.R., R.G., I.M.F., F.S.B., R.R., P.P.), Department of Intensive Medical Care (J.D.), and Department of Hepatology (M.M., J.A.P.), Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain.

Address reprint requests to Pedro Antonio Cascales Campos, Calle Dr Fleming N° 12 3° E, La Alberca, Murcia, Spain. E-mail: cascalex@yahoo.es

## PATIENTS AND METHODS

From January 2003 to January 2010, we performed 351 liver transplantations using livers from brain-dead cadaveric donors. Our study group was the 29 patients (8.2%) who received organs from donors over 75 years. We designed a retrospective case control study using a 1:2 ratio. The donor and recipient variables were matched to a control group of 58 patients, who were transplanted immediately before or after each index case.

The general criteria to accept an elderly donor included the presence of normal liver enzymes, the absence of hepatic steatosis on ultrasound, and hemodynamic stability. During the procurement phase, liver biopsies were obtained at the discretion of the surgeon or routinely when the donor was over 80 years of age. We rejected donors with steatosis >30%, bridging fibrosis or hepatitis.

We analyzed both the donor features (age, sex, intensive care unit [ICU] stay, presence of steatosis, aspartate aminotransferase [AST]/alanine aminotransferase [ALT], prothrombin activity, blood sodium level, and ischemia time as well as recipient variables (age, sex, etiology of liver disease, Model for End-Stage Liver Disease score, waiting list time, liver function parameters, pre- and posttransplant ICU stay, hospital stay, presence of primary graft dysfunction, need for retransplantation, vascular and biliary complications, and graft survival). All patients who were enrolled for liver transplantation for HCC met the Milan criteria, namely, a single tumor less than or equal to 5 cm or no more than three nodules not exceeding 3 cm.

## Statistical Analysis

Results are expressed as mean values  $\pm$  standard deviations with differences evaluated using Student *t* test. Categoricals difference between the two groups were evaluated using the chi-square test. Postoperative graft survival was computed from the day of OLT to that of last follow-up visit or death or retransplantation. Survival rates estimated by the life table method were compared using the log-rank test. Data were managed with the use of SPSS 15.0 software (SPSS Inc, Chicago, Ill, USA) we considered *P* values  $\leq .05$  statistically significant.

## RESULTS

Donor data are shown in Table 1 Significant differences we of course observed in the age of donors in the study group compared to the controls ( $78.3 \pm 2.9$  vs  $50.4 \pm 17.8$  years,  $P < .001$ ). Interestingly, the values of liver enzymes were

**Table 1. Donor Characteristics and Biochemical and Graft Ischemia Data**

	Study Group	Control Group	<i>P</i>
Age (y)	78.3 $\pm$ 2.9	50.4 $\pm$ 17.8	<.001
Sex (M/F)	19/10	43/15	NS
ICU stay (h)	48.8 $\pm$ 47.13	71.1 $\pm$ 70.6	NS
AST (U/L)	30.8 $\pm$ 18.13	53.81 $\pm$ 68.4	<.05
ALT (U/L)	24.9 $\pm$ 14.4	39.37 $\pm$ 39.94	<.05
Total bilirubin (mg/dL)	0.9 $\pm$ 0.46	1.1 $\pm$ 0.7	NS
Quick (%)	75.3 $\pm$ 15.4	68.4 $\pm$ 19.36	NS
Serum Na+	147.03 $\pm$ 8.4	149.1 $\pm$ 7.54	NS
Steatosis (biopsy data)	3/29	4/58	NS
Cold ischemia (min)	287 $\pm$ 138	321 $\pm$ 124	NS
Warm ischemia (min)	58.8 $\pm$ 14.9	53.1 $\pm$ 21.8	NS

ICU, intensive care unit; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; NS, not significance.

**Table 2. Age, Sex, MELD, Time on Waiting List, and Etiology of Liver Disease in Recipients**

	Study Group	Control Group	<i>P</i>
Age	54.12 $\pm$ 14.4	53.37 $\pm$ 12.6	NS
Sex (M/F)	16/13	25/33	NS
MELD	14.75 $\pm$ 5.8	17.8 $\pm$ 4.9	NS
Time on waiting list (d)	122.4 $\pm$ 94.3	169.2 $\pm$ 135.5	.034
Indication for OLT			
Alcoholic cirrhosis	4	23	<.001
Hepato-cellular carcinoma	19 (1 HVC+)	8 (2 HVC+)	.012
Postnecrotic cirrhosis	3 (2 HVC+)	15 (13 HVC+)	.039
Fulminant hepatic failure	1	4	NS
Kiastkin colangiocarcinoma	1	2	NS
Others	1	6	NS

MELD, Model for End-stage Liver Disease; HCV, hepatitis C virus; NS, not significant.

lower in the study compared with the control group, supporting the high degree of selection of the study donors. We considered three donors with steatosis for transplantation in the control group and four among the study group; in all cases the degree of steatosis was mild (<30%), as confirmed by biopsy.

The recipient data are shown in Tables 2 and 3. The most common indication for OLT that showed significant differences in the study group was HCC ( $n = 16$ ;  $P = .012$ ), alcohol cirrhosis ( $n = 22$ ;  $P < .001$ ), and postnecrotic liver cirrhosis ( $n = 15$ ;  $P = .039$ ) including 13 hepatitis C-positive cases among the control group. Time on the waiting list was significantly shorter among patients in the study than the control group ( $122.4 \pm 94.3$  vs  $169.2 \pm 135.5$ ;  $P = .034$ ). No significant differences were detected the analytical parameters, with normalization of liver enzymes and bilirubin as well as gradual recovery of prothrombin activity after OLT to hospital discharge. Adverse events are shown in Table 4. The overall retransplantation rate was 14% ( $n = 4$ ) in the study group—two retransplantation due to primary graft

**Table 3. Recipient Postoperative Data**

	Study Group	Control Group	<i>P</i>
AST 24 h (U/L)	484.5 $\pm$ 511.4	408.4 $\pm$ 483.6	NS
ALT 24 h (U/L)	385.5 $\pm$ 321.5	329.1 $\pm$ 377.1	NS
GGT 24 h (U/L)	122.5 $\pm$ 149.9	91.9 $\pm$ 80.79	NS
Total bilirubin 24 h (mg/dL)	5.2 $\pm$ 3.5	4.14 $\pm$ 3.25	NS
Quick 24 h (%)	56.2 $\pm$ 13.8	58.7 $\pm$ 13.9	NS
AST hospital discharge (U/L)	45.2 $\pm$ 27.9	32.2 $\pm$ 25.3	NS
ALT hospital discharge (U/L)	76.22 $\pm$ 38.5	64.3 $\pm$ 53.23	NS
GGT hospital discharge (U/L)	269.1 $\pm$ 216	277.6 $\pm$ 317.9	NS
Total bilirubin hospital discharge (mg/dL)	1.3 $\pm$ 1.1	1.9 $\pm$ 3.5	NS
Quick hospital discharge (%)	61.5 $\pm$ 20.1	64.3 $\pm$ 12.7	NS
ICU stay (d)	3.8 $\pm$ 7.7	3.9 $\pm$ 8.8	NS

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; ICU, intensive care unit; NS, not significant.

**Table 4. Recipient Postoperative Complications After OLT**

	Study Group	Control Group	<i>p</i>
Post-OLT prostaglandins (yes)	4 (14%)	6 (10%)	NS
Acute rejection	5 (17%)	11 (19%)	NS
Total hospital stay (d)	30.2 ± 16.9	32.7 ± 24.7	NS
Total retransplantation	4 (14%)	6/58 (10%)	NS
Primary graft nonfunction	2	3	
Hepatic artery thrombosis	1	0	
Chronic rejection	1	3	
Cause of death after OLT (<30 d)	2 (7%)	2 (3%)	NS
Biliary sepsis	1	1	
Hemoperitoneum	0	1	
Multiple organ failure	1	0	

OLT, orthotopic liver transplantation; NS, not significant.

dysfunction one each for late arterial thrombosis or chronic rejection—versus 10% ( $n = 6$ ) in the control group, namely three primary graft dysfunctions and three chronic rejections ( $P = NS$ ).

The median follow-up was 32 months (range = 4–88.0) No differences were observed when the two groups were compared at 1 and 3 years after transplantation: graft survivals were 78% and 61% in the older donor and 83% and 71% in the younger donor group (Fig 1).

#### DISCUSSION

Aging induces several alterations in hepatic function, including in protein synthesis, drug metabolism, and biliary secretion, but the consequences of these changes in healthy subjects are minimal. Thus, hepatic disease-free people show no significant biochemical changes in relative to the rest of the population.<sup>15</sup> There is no argument to discard

septuagenarian grafts among aged subjects without associated risk factors.<sup>3,16</sup> However, to obtain good results using septuagenarian donors, it is essential to avoid the risk factors associated with graft loss and recipient mortality—age, obesity, congestive failure, renal dysfunction, and retransplantation. In our series, the most common indication for liver transplantation with donors over 75 years was HCC, since usually these are stable recipients, which are more likely to achieve satisfactory results.<sup>17</sup>

Much of the success of liver grafts from the elderly arises from the selection and management of the donor. The presence of hypotension associated with a need for vasoactive agents in high doses, a longer ICU stay, and the presence of hypernatremia ( $>155$  mEq/L) was associated with a higher incidence of dysfunction and primary graft failure.<sup>18–20</sup> In our study, mean aged donor ICU stays were 2 days with a mean value of blood sodium  $<150$  mEq/L. It is not clear whether the values of AST/ALT in donors were associated with primary graft dysfunction. Generally ALT values  $>170$  IU/L or AST  $>140$  IU/L in donors have been considered to be marginal donor criteria. In various series using donors older than 70 years, including our group, the average values of ALT, AST, and gamma-glutamyl transpeptidase before procurement were within normal limits; indeed they were lower than those of standard donors.<sup>3,21</sup>

The incidence of primary graft failure varies from 0% to 8%.<sup>3,13,16,22,23</sup> In our series, two study (6.8%) and three control group subjects (5.1%) displayed primary graft dysfunction. ICU stay and hospital stay as well as the incidence of acute rejection episodes have been described to be similar with the use of elderly donors, as in our study.<sup>3,23</sup> Some studies have reported a greater rate of arterial complications among patients transplanted with livers of

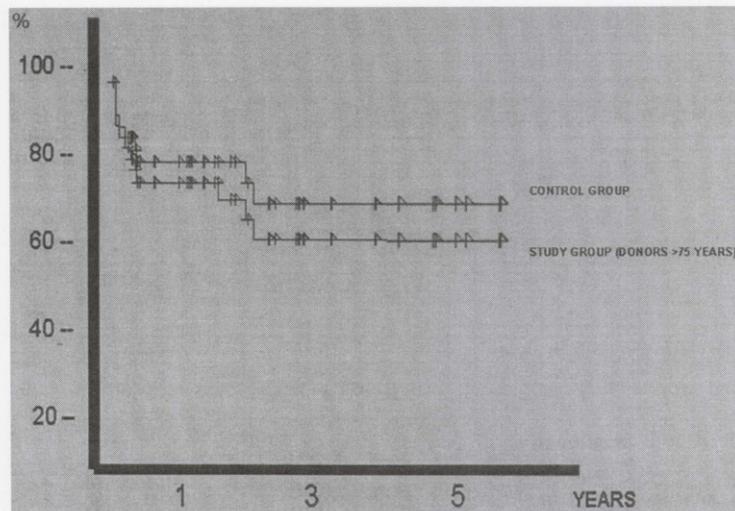


Fig 1. Graft survival. No statistically significant differences.

the elderly,<sup>11</sup> due to the high incidence of age-related atherosclerosis. In our patients series, only one subject (3.4%) developed a late arterial thrombosis that required retransplantation. Graft survivals at 1 and 3 years range between 92.6% and 73.3%, 69.1% and 89.4%, respectively.<sup>3,13,16</sup> One- and 3-year survivals in our series were 78% and 61% at 3 years, without a significant differences from the control group.

According with previously published data, recipients with hepatitis C should not, when feasible, receive grafts from older donors, because the long term survival of hepatitis C virus-positive patients transplanted with elderly grafts was lower than that of subjects receiving younger grafts.<sup>21</sup> For recipients with HCC, the major concern among transplant teams in the indications for HCC is the risk of progression of tumor disease while awaiting transplantation, leading to exclusion from consideration. The use of elderly donors decreases their time on the waiting list, especially for indications such as liver cancer. Our group performs management of waiting lists, taking into account the age and hepatic functional status (Child-Pugh classification) as well as the Model for End-Stage Liver Disease index. Patients with HCC are prioritized for elderly donors,<sup>17</sup> so the waiting list times were significantly lower in the study group, where the most frequent indication was liver cancer.

Our results supported the use of expanded donors for older adults with good results, allowing for prioritization on the waiting list of patients with malignant disease, especially HCC.

#### REFERENCES

1. Yao FY: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: beyond the milan criteria. *Am J Transplant* 8:1982, 2008
2. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al: United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for End Stage Liver Disease (MELD) and llocation of donor livers. *Gastroenterology* 124:91, 2003
3. Gastaca M, Valdivieso A, Pijoan J, et al: Donors older than 70 years in liver transplantation. *Transplant Proc* 37:3851, 2005
4. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, et al: Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study. *Ann Surg* 246:940, 2007
5. Munitiz V, Ramírez P, Robles R, et al: Sequential (domino) liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy type II. *Transplant Proc* 34:309, 2002
6. Abt PL, Mange KC, Olthoff KM, et al: Allograft survival following adult-to-adult living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 4:1302, 2004
7. Renz JF, Yersiz H, Reichert PR, et al: Split-liver transplantation: a review. *Am J Transplant* 3:1323, 2003
8. Ramírez P, Ríos A, Sánchez Bueno F, et al: Split liver transplantation for adults. *Gastroenterol Hepatol* 27(Suppl 4):52, 2004
9. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al: Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation: amultivariate analysis. *Transplantation* 55:807, 1993
10. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, et al: Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 20:829, 1994
11. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, et al: A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation. *Am J Transplant* 1:61, 2001
12. Busquets J, Xiol X, Figueras J, et al: The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation* 71:1765, 2001
13. Emre S, Schwartz ME, Altaca G, et al: Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation* 62:62, 1996
14. DOPKI Project. Available at: <http://www.dopki.eu>. Accessed: September 30, 2010
15. Mooney H, Roberts R, Cooksley WGE, et al: Alterations in the liver with ageing. *Clin Gastroenterol* 14:757, 1985
16. Kim DY, Cauduro SP, Bohorquez HE, et al: Routine use of livers from deceased donors older than 70: is it justified? *Transplant Int* 18:73, 2005
17. Cascales Campos PA, Romero PR, Gonzalez R, et al: Improving the waiting list by using 75-year-old donors for recipients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 42:627, 2010
18. Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, et al: The use of marginal donors for liver transplantation. *Transplantation* 53:383, 1992
19. Greig PD, Forster J, Superina RA, et al: Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 22:2072, 1990
20. Figueras J, Busquets J, Grande L, et al: The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. *Transplantation* 61:410, 1996
21. Nardo B, Masetti M, Urbani L, et al: Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant* 4:1139, 2004
22. Cescon M, Mazziotti A, Grazi GL, et al: Evaluation of the use of graft livers procured from old donors (70 to 87 years) for hepatic transplantation. *Transplant Proc* 33:34, 2001
23. Fouzas I, Sgourakis G, Nowak KM, et al: Liver transplantation with grafts from septuagenarians. *Transplant Proc* 40:3198, 2008

