

**Instituto Superior de Ciencias Médicas  
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas  
Facultad Victoria de Girón**

**Donantes con criterios ampliados en trasplante  
hepático. Función inicial del injerto y sobrevida  
del receptor**

**Tesis para optar por el Grado Científico de  
Doctor en Ciencias Médicas**

**Autor: Dr. Anselmo Antonio Abdo Cuza  
Especialista de 2do Grado en Medicina Intensiva y Emergencia**

**Ciudad de La Habana**

**2008**

**Instituto Superior de Ciencias Médicas**  
**Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas**  
**Facultad Victoria de Girón**

**Donantes con criterios ampliados en trasplante  
hepático. Función inicial del injerto y sobrevida  
del receptor**

**Tesis para optar por el Grado Científico de  
Doctor en Ciencias Médicas**

**Autor: Dr. Anselmo Antonio Abdo Cuza**  
**Especialista de 2do Grado en Medicina Intensiva y Emergencia**

**Tutor: Dr. C. Carlos Gutiérrez Gutiérrez**  
**Especialista de 2do Grado en Nefrología**

**Asesor: Dr. C. Eduardo Fermín Hernández**  
**Doctor en Ciencias**

**Ciudad de La Habana**

**2008**

## **Dedicatoria**

**A mis padres *Anselmo Abdo Rodríguez* y *Clara Cuza Vidaillet***

**Por su ejemplo y guía en todo momento.**

**A los *donantes de órganos*, héroes anónimos de este gran avance de la ciencia: los trasplantes de órganos.**

## **Agradecimientos**

**A *Juliette* por su guía y apoyo.**

**A la Dra. *Irma Fernández* por su ayuda y asesoría desde siempre.**

**Al Dr. C. Luis Carlos Silva por su tiempo, ayuda y sabiduría vertida en artículos que me adentraron en la Bioestadística.**

**A los Dres. *Leonel González* y *Omar López* por ser compañeros de las madrugadas en aquellos primeros trasplantes.**

**A los Dres. *José B. Pérez Bernal* y *Ángel Bernardos* por su ayuda y amistad.**

**Al Dr. C. *Eduardo Fermín* por su ejemplo e impulso en la investigación médica.**

**Al Dr. C. *Carlos Gutiérrez* por su ayuda y apoyo como tutor.**

**Al Dr. *Julio Valdivia* por su ejemplo en el trabajo.**

**A mis compañeros de la UCI y del Grupo de Trasplante Hepático del CIMEQ.**

**A mis compañeros que integran la Red Nacional de Coordinación de Trasplantes.**

**...y en fin a las personas que han contribuido en mi formación como persona y médico...**

**A todos muchas gracias**

## RESUMEN

La carencia de órganos para trasplantes constituye la principal limitante para ofrecer esta modalidad de tratamiento a todos los posibles candidatos. La utilización de donantes con características distintas al considerado donante ideal, lo que se conoce como donante con criterios ampliados, en trasplante hepático, ha sido una de las opciones con el objetivo de aumentar su número. En este trabajo se evaluó la utilidad de esta opción y se determinaron las variables del donante con influencia en la función inicial del injerto hepático, así como en la sobrevida del receptor. Se analizaron los factores de riesgo de 78 donantes de órganos con sus correspondientes 78 receptores de trasplante hepático realizados por el grupo del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, entre julio de 1999 y septiembre de 2005. Para analizar los factores de riesgo relacionados con disfunción primaria del injerto se utilizó un método de tablas de contingencia con prueba de chi cuadrado. La supervivencia fue evaluada por curvas de Kaplan Meier y comparadas por método log rank. Se realizó además un análisis multivariado de supervivencia por el método de regresión de Cox. Se utilizó un donante con criterio ampliado en 54% de los trasplantes realizados. El factor de riesgo más frecuente en los donantes de órganos utilizados fue la hipotensión arterial durante el mantenimiento, presente en 50%. Ninguna de las variables del donante representó un factor de riesgo para la aparición de disfunción primaria del injerto. La utilización de donantes de órganos de peso mayor o igual a 80 Kg ( $p=0.03$ ) o con un Índice de Riesgo del Donante mayor o igual a 4 ( $p=0.03$ ) representó un factor de riesgo para una menor sobrevida del receptor de trasplante hepático. Se concluyó que la utilización de donantes de órganos con criterios ampliados en nuestro programa de trasplante hepático puede representar un aumento en el número de trasplantes sin afectar de forma significativa la función inicial del injerto y la sobrevida del receptor.

# INDICE

	<b>Página</b>
<b>Introducción</b>	
Breve recuento histórico y actualización del problema a investigar	10
Situación problemática	14
Hipótesis	16
Objetivos	16
Resultados que se presentan	17
Novedad científica de los resultados	17
Estructura de la tesis	18
Importancia científica, social y económica	18
Nivel de presentación y difusión de los resultados	19
Nivel de introducción en la práctica	19
<b>Capítulo I. Generalidades</b>	
1.1 Detección e identificación del donante de órganos	20
1.2 Muerte encefálica. Concepto, incidencia y epidemiología	21
1.3 Muerte encefálica. Diagnóstico	21
1.4 Mantenimiento del donante potencial de órganos	22
1.5 Evaluación del donante potencial de órganos	23
1.6 Contraindicaciones absolutas para ser donante de órganos	23
1.7 Contraindicaciones absolutas para utilizar un órgano para trasplante	24
1.8 Donantes con Criterios Ampliados	24

1.9 Autorización familiar a la donación	25
1.10 Pérdida de órganos en el donante potencial	25
1.11 Extracción de órganos en el donante	26
1.12 Perfusión y preservación del hígado donante	26
1.13 Trasplante hepático	27
1.14 Post operatorio inmediato del receptor de trasplante hepático en la Unidad de Cuidados Intensivos	28
1.15 Complicaciones post trasplante	29
1.16 Disfunción primaria del injerto hepático	29
1.16.1 Incidencia	30
1.16.2 Factores de riesgo de disfunción primaria del injerto hepático	31
1.17 Seguimiento en consulta	31
1.18 Supervivencia de receptores de trasplante hepático	31
<b>Capítulo II. Material y Método</b>	
2.1 Tipo de investigación	32
2.2 Universo	32
2.3 Criterios de inclusión	33
2.4 Criterios de exclusión	33
2.5 Receptores de trasplante hepático	33
2.6 Donantes de órganos	34
2.7 Protocolo para la obtención de muestras y registro de datos	35
2.7.1 Datos recogidos del donante de órganos	35
2.7.2 Datos recogidos del receptor de trasplante hepático	37
2.7.3 Definiciones	38
2.8 Valoración de los resultados	39

2.9 Análisis estadístico	39
<b>Capítulo III. Resultados</b>	
3.1 Donantes con criterios ampliados	40
3.1.1 Factores de riesgo	40
3.2 Disfunción primaria del injerto hepático	41
3.2.1 Factores de riesgo en el donante para disfunción primaria del injerto hepático	43
3.3 Supervivencia del receptor de trasplante hepático	48
3.3.1 Factores del donante con repercusión en la supervivencia del receptor de trasplante hepático	50
3.3.2 Análisis multivariado por regresión de Cox de los factores del donante con repercusión en la supervivencia del receptor de trasplante hepático	67
<b>Capítulo IV. Análisis y Discusión de los resultados</b>	
4.1 Donantes de órganos con criterios ampliados	69
4.1.2 Factores de riesgo	70
4.2 Factores de riesgo en el donante de órganos para disfunción primaria de injerto y sobrevida del paciente al año y cinco años.	75
<b>Conclusiones</b>	93
<b>Recomendaciones</b>	94
<b>Referencias Bibliográficas</b>	95
<b>Anexos</b>	125



## **BREVE RECUENTO HISTÓRICO Y ACTUALIZACIÓN DEL PROBLEMA A INVESTIGAR.**

### **TRASPLANTES. HISTORIA**

La historia de los trasplantes se inició en el terreno de lo mitológico, literario y milagroso antes que en el campo científico. Probablemente el primer trasplante, un xenotrasplante, fue el de Ganesha conocido dios hindú de la sabiduría, cabeza de elefante y cuerpo humano.<sup>1</sup>

En el siglo XVIII empieza la historia científica del trasplante en animales, primero con los injertos de tejidos y más tarde con los trasplantes de órganos sólidos. El paso de la experimentación animal a la práctica en humanos tiene lugar a finales del siglo XIX cuando se comunican los primeros trasplantes de tejido endocrino.

A principios del siglo XX estaban creadas las condiciones necesarias para iniciar el trasplante de órganos. El surgimiento de la anestesia, la solidificación en el conocimiento de la anatomía y fisiología humana, y la protocolización de las técnicas de asepsia y antisepsia posibilitaban la extracción de los órganos, sólo faltaba el perfeccionamiento de las suturas vasculares. Esto último se solucionó en el año 1902 con la técnica que desarrollaron los cirujanos franceses Jaboulay y Carrell convirtiendo en realidad el trasplante de órganos.<sup>2</sup>

Las primeras comunicaciones sobre trasplantes en animales corresponden a Emerich Ullman quien en 1902 realizó el primer trasplante renal, un autotrasplante en el cuello de un perro.<sup>3</sup> En estos primeros años de trabajo experimental se llegó a la conclusión de que el trasplante era técnicamente posible; pero el órgano mostraba cierto grado de intolerancia, que se traducía en el fracaso del injerto, lo cual fue atribuido a una reacción inmunitaria.<sup>4</sup>

En 1933 Voronoy realiza el primer trasplante renal en el hombre.<sup>5</sup>

En 1958 se comienza a utilizar como inmunosupresión la irradiación total a dosis subletales y a partir de 1960 se añaden los esteroides y la 6-mercaptopurina.<sup>6</sup>

En 1970 comienzan los trabajos que culminaron con el descubrimiento de la ciclosporina y en 1978 se publica la primera serie clínica, que abre un nuevo camino en la trasplantología.<sup>7</sup>

### **TRASPLANTE HEPÁTICO. HISTORIA**

El primer trasplante hepático fue realizado por el Dr Thomas Starzl el 1 de marzo de 1963, en la Universidad de Denver, Colorado.<sup>8</sup> Se trataba de un paciente de tres años portador de una atresia de vías biliares con numerosas intervenciones previas. El paciente falleció, a las pocas horas, por hemorragia.

Tras un período de estudio y profundización en temas claves referentes a las alteraciones de la coagulación y el control de la hemorragia, los mecanismos involucrados en el fenómeno isquemia-reperfusión y la inmunosupresión, se consiguió optimizar el manejo clínico y aumentar la supervivencia en el trasplante experimental.<sup>9</sup> Finalmente, el 23 de julio de 1967, Starzl consigue llevar a cabo con éxito el primer trasplante hepático en humanos.<sup>10</sup> Este tratamiento se utilizó en una niña con diagnóstico de un hepatocarcinoma y sirvió de inicio a una etapa de generalización mundial de esta técnica.

### **TRASPLANTE HEPÁTICO EN CUBA. HISTORIA**

El primer trasplante de hígado en Cuba se realizó el 26 de enero de 1986, en el Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, por un equipo multidisciplinario encabezado por los cirujanos René Vallejo y José M. de Dios.<sup>11</sup>

El 17 de julio de 1987 se realizó en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) de Cuba un trasplante hepático, cuyo receptor tuvo una supervivencia de 9 meses, considerado el primer trasplante hepático exitoso del país.<sup>12</sup> El equipo quirúrgico estuvo encabezado por los doctores: Leonel González y Oscar Suárez.

En esos años también se realizaron dos trasplantes hepáticos en el Hospital Vladimir Ilich Lenin de Holguín por un equipo liderado por el Dr. José Lorenzo.<sup>11</sup>

En la década de los 80 se realizaron 15 trasplantes hepáticos y los resultados no fueron satisfactorios. A principios de los 90 este proceder dejó de realizarse.

El 3 de julio de 1999 el Grupo de Trasplante Hepático del CIMEQ comienza un nuevo Programa con la realización de un trasplante a una paciente de 36 años de edad portadora de una cirrosis biliar primaria. Hasta septiembre de 2005 este grupo había realizado 100 trasplantes hepáticos.<sup>13</sup>

En la actualidad además del Grupo del CIMEQ existen grupos de trasplante hepático en los hospitales Hermanos Ameijeiras y William Soler.

## **DONANTES DE ÓRGANOS. HISTORIA**

Todos conocemos que detrás de cada trasplante hay un donante, sin embargo la historia escrita acerca de los donantes es pobre. El primer donante que se conoce fue un hombre de 60 años, ciudadano ruso, fallecido por una encefalitis. Con un riñón de este donante en 1933 Voronoy pudo realizar el primer trasplante renal en humanos.<sup>14</sup>

Los primeros donantes eran operados con el corazón parado, lo que implicaba riesgo de hipoperfusión para los órganos, además de tiempos prolongados entre la extracción y el implante.

En 1959 los neurofisiólogos franceses Mollaret y Goulon describen un estado clínico caracterizado por apnea, flacidez y ausencia total de respuesta motora, al que llaman coma depasse, y que conduce a la parada cardíaca a pesar de todas las medidas de soporte.<sup>15</sup>

Entre 1964 y 1968 se produce el gran avance en el terreno de los donantes, la definición de muerte cerebral.<sup>16</sup>

Fue en Bélgica, en el año 1963, donde Guy Alexandre realiza la primera extracción a corazón latiente de un paciente en muerte encefálica por un trauma craneoencefálico.<sup>17</sup>

Gracias a estos donantes a corazón latiente los trasplantes se han extendido a órganos que necesitan perfusión continua hasta el momento de la extracción para su viabilidad (corazón, pulmones, hígado, páncreas, intestino).

## **SITUACIÓN ACTUAL**

Hoy en día el trasplante se ha convertido en proceder de elección para el tratamiento de un número importante de fallos de órganos tanto agudos como crónicos. Esto ha sido posible gracias al desarrollo en las técnicas anestésico-quirúrgicas, a los nuevos conocimientos y tratamientos inmunológicos, y al desarrollo de soluciones de preservación.<sup>18-28</sup>

Paradójicamente en la actualidad la limitación al trasplante es la escasez de donantes. Existe un aumento desproporcionado entre los pacientes en espera de un trasplante y los donantes reales.

En el año 1995 en los Estados Unidos (EU) existían 10 524 pacientes en lista de espera para trasplante hepático, de éstos solamente 3 920 recibieron un trasplante, al finalizar el año 5 691 pacientes permanecían a la espera del trasplante y 804 pacientes (7.6%) habían fallecido.<sup>29</sup>

La cifra de pacientes que fallecen en lista de espera para recibir un órgano ha ido en aumento de forma preocupante, por ejemplo, en el año 1990 en los EU fallecieron 316 pacientes a la espera de un trasplante hepático y en el 2005 esta cifra aumentó hasta 1 673 pacientes fallecidos.<sup>30</sup>

Ante esta desproporción entre oferta y demanda los centros trasplantadores en el mundo intentan por todos los medios aprovechar al máximo el número de posibles donantes al evitar su pérdida por falta de reconocimiento o por problemas técnicos-logísticos; se amplían los criterios de selección para ser aceptados los órganos, en contraste al conocido donante ideal, lo que hace que surja el concepto de donantes con criterios ampliados (DCA), y, se buscan nuevas fuentes de donantes: donantes a corazón parado, técnicas de bipartición hepática, donante vivo y xenotrasplante.<sup>31-51</sup>

El DCA se define como aquel en el que la utilización de sus órganos presupone un incremento en las posibilidades de retardo en la función inicial de los mismos al ser trasplantados. Las características del DCA son las de apartarse de los criterios del donante ideal u óptimo. Se considera DCA aquel con: edad igual o superior a 50 años, episodios de hipotensión o uso de dosis elevadas de aminas durante el mantenimiento, diagnóstico de infección, antecedentes de enfermedades crónicas no transmisibles, sobrepeso, hipernatremia, antecedentes de parada cardíaca, hemorragia intracraneal como causa de muerte, estancia prolongada en cuidados intensivos, sexo femenino para receptor masculino y esteatosis hepática; de forma aislada o en combinaciones.<sup>52,53</sup> Su uso, aunque aceptado prácticamente por la totalidad de los grupos de trasplantes en el mundo, puede presuponer un riesgo para la función inicial del injerto hepático y los resultados a más largo plazo.<sup>54</sup>

### **SITUACIÓN PROBLÉMICA**

El trasplante hepático ha sido aceptado como tratamiento de elección en un amplio grupo de enfermedades hepáticas terminales, sin embargo, en opinión de algunos autores “el trasplante ha sido víctima de su propio éxito”. Hoy en día, la principal limitación para ofrecer esta novedosa modalidad de tratamiento a todos los pacientes que la requieran es la escasez de órganos para trasplantes. En la actualidad más pacientes mueren en la espera de un órgano que como complicación del propio acto operatorio.<sup>55</sup>

La utilización de DCA para trasplante hepático ha sido una de las opciones aceptadas por la mayoría de los grupos con el objetivo de aumentar el número de trasplantes, sin embargo existen opiniones dispares sobre los factores que representan un riesgo para una pobre función inicial del injerto o la supervivencia a largo plazo. Se necesitan estudios que aclaren estas interrogantes.<sup>56,57</sup>

En nuestro país las enfermedades hepáticas crónicas ocupan el décimo lugar entre las causas de muerte. A partir del año 1970 hay un aumento en el número de pacientes fallecidos por esta

causa, desde 576 en ese año hasta 1 153 en el año 2005. Esto representa un incremento en los años de vida potencialmente perdidos de 0,9 años por 1 000 habitantes en 1970 hasta 1,6 años por 1 000 habitantes en el año 2005.<sup>58</sup>

Si utilizamos los estimados de algunos países para determinar la necesidad de trasplantes hepáticos por millón de población habría que esperar para nuestro país una necesidad de alrededor de 200 trasplantes hepáticos por año.<sup>59</sup> En los últimos años (1999 – 2005) han sido realizados entre 6 y 29 trasplantes hepáticos cada año y el número de donantes reales en el país por año ha sido entre 126 y 222.<sup>60,63</sup>

Ante la evidencia de datos referidos a nuestro país que muestran una relación inversa al mundo, podríamos pensar que no existe el problema asociado a la desproporción entre posibles receptores y donantes, sin embargo, no es así. En primer lugar, un número importante de pacientes con criterios y necesidad de un trasplante hepático no son enviados a los grupos especializados por lo que es de suponer que en un futuro cercano la lista de espera en Cuba se incrementa. Por otra parte, a pesar de la aparente desproporción favorable a los posibles receptores de trasplante, pacientes de nuestra lista han fallecido a la espera de un órgano que no ha llegado en el momento oportuno. Entre los años 1999 y 2002 murieron 25 pacientes en lista sin recibir el trasplante. Dentro de estos pacientes se encuentran casos con diagnóstico de fallo hepático agudo cuya única alternativa de vida es un trasplante hepático, pero que por la disfunción multiorgánica que provoca esta afección su posibilidad de espera es muy corta.<sup>64,65</sup>

Por lo tanto, aún en nuestro país donde la cifra de donantes es mayor a la de trasplantes hepáticos realizados, la no disponibilidad de un donante en el momento oportuno se toma en un problema para el programa de trasplante hepático.

Preguntamos ¿es aceptable el empleo de DCA en el programa de trasplante hepático en Cuba? Requiere de consideraciones médicas, éticas y económicas. En este trabajo pretendemos mostrar evidencias médicas de los resultados de nuestro programa como ayuda a la respuesta.

## **HIPÓTESIS**

- La utilización de donantes de órganos con criterios ampliados en nuestro programa de trasplante hepático puede representar un aumento en el número de trasplantes sin afectar de forma significativa la función inicial del injerto y la sobrevida del receptor.

## **CAMPO DE APLICACIÓN DE LA HIPÓTESIS**

Esta hipótesis es aplicable como herramienta de decisión para el trabajo en todos los grupos de Trasplante Hepático así como en unidades de críticos generadoras de donantes de órganos y Servicios de Coordinación de Trasplantes.

Por otra parte, tiene aplicación a nivel del Ministerio de Salud Pública donde son trazadas las estrategias de trabajo para el Programa de donación y trasplantes.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL:**

Determinar la utilidad de donantes de órganos con criterios ampliados en el Programa de Trasplante Hepático del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.

### **ESPECÍFICOS:**

1. Identificar la frecuencia en que son utilizados estos donantes, así como de sus factores de riesgo.
2. Analizar la repercusión de los factores de riesgo del donante en la función inicial del injerto hepático y la sobrevida del receptor de trasplante hepático.

## **RESULTADOS QUE SE PRESENTAN**

Los principales resultados que se presentan en este trabajo son:

- I. Se presenta la normalización del proceso donación – trasplante de acuerdo a nuestros criterios.
- II. Se presentan los resultados obtenidos al utilizar DCA en nuestro programa de trasplante hepático.
- III. Se determinan los factores de riesgo del donante relacionados con una pobre función inicial del injerto hepático, así como con la supervivencia del receptor de trasplante.
- IV. Se hacen recomendaciones de acuerdo a nuestros resultados sobre: aspectos del mantenimiento y evaluación del donante.

## **NOVEDAD CIENTÍFICA DE LOS RESULTADOS**

Este trabajo expone resultados del primer Programa de Trasplante Hepático desarrollado en nuestro país y el de mayor casuística en la región Centroamérica – Caribe, por lo que no existen antecedentes de estudios similares en Cuba ni en la región.

Se demuestra la validez de la utilización de DCA para aumentar el número de trasplantes sin detrimento significativo de la función inicial del injerto y la sobrevida del receptor; estrategia que secundariamente podría disminuir las muertes a la espera de un trasplante.

Al evaluar las variables del donante con efecto negativo en la función inicial del injerto hepático y la sobrevida del receptor demostramos la importancia de la utilización de un Índice de Riesgo del Donante (IRD).

Con nuestros resultados se demuestra la necesidad de planteamos modelos de distribución de órganos, no solo guiados por compatibilidades de grupos sanguíneos; sino que



contemplen características del donante y así determinar el receptor de menor riesgo para una mejor función y sobrevida, aspecto novedoso en el mundo del trasplante de órganos.

## **ESTRUCTURA DE LA TESIS**

La tesis consta de cuatro capítulos, 139 páginas, 9 tablas, 20 figuras, 234 referencias bibliográficas y 2 anexos. Su contenido se distribuye de la siguiente forma:

- ✚ Resumen: describe brevemente el contenido de la tesis.
- ✚ Introducción: se presenta un recuento histórico de los trasplantes en el mundo y en nuestro país. Señala la problemática actual de los trasplantes de órganos y profundiza en el trasplante hepático. Se expone el contenido de la tesis, objetivos, novedad e importancia del estudio.
- ✚ Capítulo I: se presenta de forma general todo el proceso donación – trasplante de acuerdo a nuestros protocolos.
- ✚ Capítulo II: describe el material y método utilizado en nuestro trabajo.
- ✚ Capítulo III: muestra los resultados obtenidos apoyados en tablas y gráficos.
- ✚ Capítulo IV: contiene el análisis y discusión de los resultados.
- ✚ Conclusiones de acuerdo a los resultados con las recomendaciones pertinentes.

## **IMPORTANCIA CIENTÍFICA, SOCIAL Y ECONÓMICA**

**Científica:** En esta tesis se aborda un tema no estudiado en el país con resultados que aportan evidencia para cambios de conducta tanto en el mantenimiento y valoración del donante de órganos como en la utilización y distribución de órganos para trasplante.

**Social:** En la tesis se brinda evidencia sobre la utilidad de donantes con criterios ampliados para aliviar las listas de espera para trasplante y por consiguiente la disminución de las muertes en lista.

**Económica:** Aunque no fue un objetivo de la tesis, se conoce que si bien el empleo optimizado de órganos al utilizar DCA no disminuiría los gastos totales por concepto de

salud pública en los pacientes con enfermedades hepáticas terminales, trasplantar a todos los candidatos sin retraso compensaría una porción importante de los costos adicionales al trasplante.<sup>66</sup>

Por otra parte, la utilización de donantes con criterios ampliados implica más gastos económicos que la utilización de un donante ideal, por lo que al brindar evidencia sobre los factores del donante que implican un riesgo, se permitirá una mejor selección o distribución, al hacer un uso racional de estos donantes “marginales” lo que puede contribuir a disminuir los costos en el proceso donación-trasplante.<sup>67</sup>

### **NIVEL DE PRESENTACIÓN Y DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

Trabajos previos sobre el tema y resultados parciales de esta tesis han sido presentados en eventos y publicaciones nacionales e internacionales (ver ANEXO I).

### **NIVEL DE INTRODUCCIÓN EN LA PRÁCTICA**

Los resultados referentes al mantenimiento del donante así como la valoración pretrasplante de los factores de riesgo son aplicados en la actualidad por nuestro grupo y se comenzaron estrategias para generalizarlo al país.

La realización de una biopsia hepática en donantes de peso corporal mayor de 80 Kg se encuentra en fase de implementación.

La valoración de factores del donante para decidir su distribución es aplicada por nuestro grupo.

## **PROCESO DONACIÓN – TRASPLANTE: GENERALIDADES**

La obtención de órganos y tejidos para trasplantes se produce fundamentalmente a través de cuatro tipos de donantes: 1. Donantes vivos de órganos (riñón, hígado) y tejidos (sangre), 2. Donantes fallecidos en muerte encefálica (ME), 3. Donantes a corazón parado, que son pacientes que sufren parada cardiaca irrecuperable de corto tiempo de evolución lo que permite tras perfundir los órganos, extraerlos y utilizarlos para trasplante, y, existe además la donación de tejidos (huesos, córneas, válvulas cardiacas, piel, entre otros) y 4. Donantes cadavéricos a corazón parado solo para tejidos.

La mayor proporción de donantes procede del grupo de pacientes en situación de ME, que constituyen aproximadamente 96 – 98% del total de donantes.<sup>68</sup> En nuestra serie todos los donantes utilizados para el programa de trasplante hepático fueron de este tipo y a ellos nos referiremos en este capítulo.

### **1.1 Detección e identificación del donante de órganos**

Se considera como posible donante de órganos a todo paciente con enfermedad cerebral grave cuya situación neurológica se haya deteriorado hasta el punto en el que la aparición de ME parezca inevitable.<sup>69</sup> En nuestro país son considerados aquellos pacientes portadores de lesiones cerebrales graves en estado de coma con escala de Glasgow inferior a ocho puntos. De este amplio grupo una proporción evolucionará hacia la ME y podrán transformarse en donantes de órganos de no existir alguna causa que lo impida (contraindicación médica, negativa familiar, entre otras)

Estos pacientes con enfermedad neurológica grave se encuentran ingresados en Unidades de Críticos y deben ser registrados y evaluados por el coordinador intrahospitalario de trasplante, quien a través de una estrecha relación con el personal médico que trabaja en estas áreas, desarrolla estrategias para conocer y evaluar todas las sospechas de ME.

### **1.2 Muerte encefálica. Concepto, incidencia y epidemiología**

No existe un consenso mundial sobre el concepto de ME y es por esto que en dependencia de cada país se adopte uno de estos:

1. Concepto de ME global: implica el cese irreversible de las funciones neurológicas de hemisferios cerebrales y tronco del encéfalo. Es el más utilizado en el mundo y el aceptado en nuestro país, por lo que será este concepto al que nos referiremos al emplear el término de ME.<sup>70</sup>
2. Muerte tronco encefálica: definido como la pérdida irreversible de la capacidad de la conciencia combinada con la capacidad de respiración espontánea. El diagnóstico puede ser establecido con el examen clínico sin requerirse de pruebas instrumentales.<sup>70</sup>
3. Muerte neocortical: definida como la pérdida de los dos componentes de la conciencia: el contenido y el despertar.<sup>70</sup>

Por estudios realizados se conoce que entre 1 – 4% de los pacientes que fallecen en un hospital lo hacen en situación de ME y cuando sólo son considerados los fallecidos en Unidades de Críticos esta proporción es estimada entre 10 – 12%.<sup>71</sup>

### **1.3 Muerte encefálica. Diagnóstico**

Cuando a partir de la década de 1970 se iniciaron en nuestro país los trasplantes de órganos, para el diagnóstico de ME se utilizaban los Criterios de

Harvard, los Criterios del Estudio Colaborativo y los Criterios del Reino Unido.<sup>72</sup>

En la década de 1980 se comenzaron a realizar investigaciones en esta área, y se logró después de numerosas versiones que se publicara en la edición ordinaria del 21 de septiembre de 2001 de la Gaceta Oficial de la República de Cuba, la Resolución N° 90 de Salud Pública, que da respuesta al Código Civil actual para la determinación y certificación de la muerte en Cuba.<sup>73</sup>

Esta resolución cuenta con dos anexos. El primer anexo incluye los primeros ocho signos ciertos de la muerte, y, el segundo incluye el signo cierto IX de la muerte, que se refiere a la pérdida irreversible de las funciones encefálicas.

Este anexo se subdividió en varios incisos:

- A) Precondiciones para la realización del diagnóstico.
- B) Criterios diagnósticos de la pérdida irreversible de las funciones encefálicas.
- C) Condiciones que dificultan el diagnóstico de la pérdida irreversible de las funciones encefálicas.
- D) Pruebas instrumentales de soporte diagnóstico.
- E) Diagnóstico de la pérdida irreversible de las funciones encefálicas, no complicado.
- F) Diagnóstico de la pérdida irreversible de las funciones encefálicas en situaciones especiales.
- G) Recién nacidos, lactantes y niños.

#### **1.4 Mantenimiento del donante potencial de órganos**

Una vez diagnosticada la ME se deben instaurar una serie de medidas cuyo objetivo principal es mantener la estabilidad hemodinámica y la homeostasis corporal para garantizar una correcta oxigenación y perfusión tisular.

La ME implica fundamentalmente:

- Pérdida de la respiración espontánea.
- Alteraciones del control vasomotor y cardíaco.
- Pérdida del control de la temperatura.
- Pérdida del control del balance hidroelectrolítico.
- Alteraciones de las secreciones hormonales.

Por lo tanto los principales problemas que vamos a enfrentar en el manejo clínico del donante potencial de órganos (DPO) son, entre otros:

- Hipotensión arterial
- Arritmias
- Trastornos hidroelectrolíticos
- Diabetes insípida
- Hiperglicemia
- Hipotermia
- Coagulopatía

El mantenimiento del DPO lo realizamos guiados por un protocolo asistencial aprobado en nuestro grupo.<sup>74</sup>

### **1.5 Evaluación del donante potencial de órganos.**

Una vez realizado el diagnóstico de ME se realiza una exhaustiva valoración clínica y por complementarios para comprobar la idoneidad del DPO.

Esta evaluación se basa en la aplicación de un protocolo de estudios y criterios de evaluación del posible donante y de cada órgano a utilizar, que evita un riesgo potencial para los receptores de los mismos.<sup>74</sup>

### **1.6 Contraindicaciones absolutas para ser donante de órganos**

Las contraindicaciones absolutas para ser donante de órganos incluyen a donantes con enfermedades transmisibles que pudieran provocar la muerte o una

enfermedad grave en el receptor como: cáncer extracraneal con capacidad de metastizar, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y las enfermedades ocasionadas por otros priones como el Kurú, el síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker y el síndrome de insomnio familiar fatal; pacientes tratados con hormonas derivadas de la pituitaria de cadáver o pacientes con infecciones como: el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la infección activa, diseminada e invasiva por virus, bacterias, micobacterias u hongos.<sup>75-82</sup>

Todos los donantes de órganos sin excepción, durante e inmediatamente después de finalizada la extracción de órganos, deben ser sometidos a una revisión de la cavidad torácica y abdominal así como de aquellos órganos cuyo destino no sea el trasplante, para excluir la posibilidad de una neoplasia. Aquellos donantes con historia previa de cáncer o con tumor encefálico primario deben tener realizada una autopsia completa a la conclusión de la extracción de órganos.<sup>83</sup>

### **1.7 Contraindicaciones absolutas para utilizar un órgano para trasplante**

Los criterios que excluyen un órgano en concreto para su utilización en un trasplante son: las lesiones estructurales extensas o el déficit funcional de carácter permanente y grave o la infección activa del parénquima; situaciones en las cuales es improbable que el órgano funcione o, es posible, que pueda constituir un riesgo elevado para la vida del receptor. Todo órgano ha de ser evaluado de forma independiente, la exclusión de un órgano en un donante no invalida el uso de otros órganos del mismo donante, ya sean anatómicamente distantes o adyacentes cuando éstos están libres de lesión.

### **1.8 Donantes con Criterios Ampliados**

La creciente desproporción entre pacientes en lista de espera para trasplante y la disponibilidad real de órganos ha incentivado el empleo de alternativas como la utilización de donantes vivos, donantes a corazón parado, la bipartición hepática (Split) y la utilización de donantes no ideales, subóptimos, “marginales” o DCA.

El donante hepático ideal ha sido conceptualizado como aquel paciente con una edad menor de 40 años, ausencia de hipotensión o dosis de aminas (dopamina) menor de 10 µg/kg/min y transaminasas menores de dos veces su valor normal, además de que posea los criterios generales que debe cumplir todo donante.<sup>84</sup> El donante que se aparta de estos criterios fue definido como donante “marginal” (edad igual o superior a 50 años, episodios de hipotensión o dosis elevadas de aminas, diagnóstico de infección, antecedentes de enfermedades crónicas no transmisibles, sobrepeso, hipernatremia, antecedentes de parada cardíaca, hemorragia intracraneal como causa de muerte, estancia prolongada en cuidados intensivos, sexo femenino para receptor masculino y esteatosis hepática) y es un donante cuya utilización presupone un incremento en las posibilidades de retardo en la función inicial del hígado trasplantado.<sup>52,53</sup> El hecho real de que algunos autores no demostraran este deterioro inicial presupuesto en la función hepática ha llevado a cambiar el calificativo de “marginal” por el de DCA.<sup>54</sup>

### **1.9 Autorización familiar a la donación**

El acercamiento a las familias de los donantes potenciales y luego la petición a la donación, representa un aspecto clave en el proceso donación - trasplante pues de su decisión dependerá la continuidad del mismo.

### **1.10 Pérdidas de órganos en el donante potencial**



Las principales causas por las que un DPO no se convierte en donante real son las contraindicaciones médicas, la parada cardíaca durante el mantenimiento, la negativa familiar y otras fundamentalmente logísticas.<sup>68</sup>

Dentro de las contraindicaciones médicas las más frecuentes han sido la sepsis y el fracaso multiorgánico, otras reportadas son la hipertensión arterial severa, tumores y la positividad para el VIH, entre otras.<sup>68</sup>

### **1.11 Extracción de órganos en el donante**

Después de evaluado el DPO y obtenido el consentimiento familiar a la donación se procede a la extracción de órganos para trasplante.

El manejo intraoperatorio del donante debe ser la continuación de los cuidados iniciados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y mantener una monitorización adecuada de cada constante vital. Para la extracción hepática se ha utilizado, por nuestro grupo, la técnica clásica o estándar descrita por Starzl.<sup>85,86</sup>

### **1.12 Perfusión y preservación del hígado donante**

Antes de su extracción el hígado es perfundido con la solución de preservación. En nuestra serie hemos utilizado distintas soluciones acorde a la disponibilidad (Solución Wisconsim, Celsior y HTK). Son perfundidas a una temperatura de 4°C. En este momento comienza la fase de isquemia fría. A continuación, el hígado es extraído del donante y colocado en solución de preservación a bajas temperaturas (2-4°C), con la finalidad de enlentecer al máximo el metabolismo hepático hasta su posterior implante en el receptor. Este período de isquemia fría suele durar en la práctica clínica de 6 a 8 h. Tras el período de isquemia fría, el órgano es sometido a un período de isquemia caliente, que se prolonga desde que el órgano es situado en la cavidad abdominal del receptor hasta que

se restablece el flujo sanguíneo en el hígado trasplantado. El período de isquemia caliente corresponde al tiempo empleado en realizar la anastomosis de los vasos sanguíneos hepáticos en la intervención quirúrgica. Al restablecerse el flujo sanguíneo en el órgano comienza la fase de reperfusión.

### **1.13 Trasplante hepático**

La técnica quirúrgica utilizada por nuestro grupo ha sido la de preservación de vena cava retrohepática o Técnica de Pyggy Back.<sup>87</sup> Con esta técnica la hepatectomía se lleva a cabo conservando la vena cava inferior retrohepática una vez ligadas las colaterales. Las anastomosis vasculares se realizan entre las venas hepáticas izquierda y media del receptor con la vena cava inferior suprahepática del donante, es anastomosada también la vena porta del receptor con la del injerto y la vena cava inferior infrahepática del injerto se liga. Durante el proceder, si fuera necesario, se puede descomprimir el sistema portal mediante la realización temporal de una derivación porto cava.

El trasplante se compone de tres fases bien diferenciadas y con características propias. La fase preanhepática se inicia con la incisión de piel y finaliza con la disección completa de los vasos que forman el pedículo hepático (vena cava supra e infrahepática, vena porta y arteria hepática). La fase anhepática comienza con la interrupción de la circulación hepática al ser clampeados los vasos para proceder a la hepatectomía y concluye cuando se reperfunde el injerto una vez completadas las anastomosis vasculares. La última fase, neohepática, comprende desde la revascularización del nuevo hígado hasta el final de la intervención.

### **1.14 Post operatorio inmediato del receptor de trasplante hepático en la Unidad de Cuidados Intensivos**

El paciente trasplantado, después de una cirugía técnicamente compleja pasa a la UCI, donde hará el postoperatorio inmediato y se cumplirán los siguientes objetivos:

- Estabilización hemodinámica
- Cuidados pulmonares
- Equilibrio hidro-electrolítico
- Monitorización de la función hepática
- Profilaxis anti-infecciosa
- Inmunosupresión adecuada
- Prevención del sangramiento digestivo
- Soporte nutricional

Los factores que van a determinar el curso postoperatorio van a ser:

- Estado preoperatorio del receptor (severidad de la hepatopatía, estado nutricional, cardiopatía, disfunción renal previa, hipertensión pulmonar, entre otras).
- Complicaciones intraoperatorias (hemorragias y requerimientos transfusionales).
- Función inicial del injerto hepático.

El paciente trasplantado es trasladado a la UCI, sedado, intubado y ventilado, con varias vías venosas, catéter arterial y tres drenajes abdominales además del Kher. Es en la UCI donde hará el postoperatorio inmediato de acuerdo a nuestro protocolo.<sup>88</sup>

### **1.15 Complicaciones post trasplante**

En el post operatorio inmediato del trasplante hepático se pueden presentar importantes complicaciones tanto quirúrgicas como médicas, dentro de estas últimas destacan: la disfunción primaria de injerto hepático, complicaciones respiratorias, neurológicas, renales y hematológicas.<sup>89-91</sup> Las complicaciones quirúrgicas están relacionadas con la técnica. Dentro de las más frecuentes pueden ser vasculares y biliares.<sup>92-95</sup>

### **1.16 Disfunción primaria del injerto hepático**

La disfunción primaria de injerto (DPI) es una de las complicaciones que se pueden presentar en el receptor de trasplante hepático y ha sido definida como el deterioro de la función hepática en las primeras 48 horas post trasplante no explicado por rechazo, complicaciones vasculares ni biliares.<sup>96</sup>

Para evaluar la función inicial del injerto hepático nos guiamos por un grupo de parámetros desde el propio acto operatorio, donde se visualizan las características de la perfusión del hígado implantado y la producción de bilis, hasta la estabilidad hemodinámica, despertar de la anestesia, entre otros. Esta complicación se diagnostica al descartar causas evidentes de disfunción (comentadas anteriormente) y por aumento de transaminasas junto a alteraciones del tiempo de protombina. El valor de transaminasas para el diagnóstico ha sido tema de controversia, aunque la mayoría de los autores coinciden en definir DPI como la detección durante la primera semana de un aumento de transaminasas, Transaminasa Glutámico Pirúvica – Alanino Aminotransferasa (TGP - ALAT) y Transaminasa Glutámico Oxalacética – Aspartato Aminotransferasa (TGO - ASAT): TGP – ALAT > 2 000 - 2 500 UI/L y

TGO - ASAT > 1 500 - 3 000 UI/L, junto con una disminución en la producción de bilis y alargamiento del tiempo de protrombina por encima de 14 - 20 segundos. Makowka en 1987 define DPI en aquellos que presenten TGP - ALAT > 2 500 IU/L o TGO - ASAT > 3 500 UI/L durante el período precoz postoperatorio, mientras que Mor se basa en el pico de transaminasas (TGP - ALAT > 2 000UI/L) teniendo en cuenta tan sólo el primer día postoperatorio.<sup>97,98</sup> Ploeg define DPI como aquellos injertos que presentan cifras de TGO - ASAT superiores a 2 000UI/L, tiempo de protrombina mayor de 14 segundos y niveles de amonio en sangre superiores a 50 nmol/L durante la primera semana.<sup>99</sup> Strasberg en 1994 sintetiza los estudios anteriores y define DPI como un aumento de TGO - ASAT >1 500UI/L y tiempo de protrombina superior a 20 segundos durante la primera semana postoperatoria.<sup>100</sup> Teniendo en cuenta los avances de la ciencia en general y de la trasplantología en particular, nosotros hemos adoptado para definir DPI cuando se compruebe un aumento en las transaminasas mayor de 1000 UI/l, asociado a alteraciones del tiempo de protombina, evaluado a las 24 horas post trasplante, descartando otras causas como han descrito González y Bilbao.<sup>101,102</sup>

### **1.16.1 Incidencia**

La incidencia de DPI es 13-16% según la mayoría de autores.<sup>97-100</sup> Aunque cuando se toman los criterios más estrictos la incidencia es mayor; en la serie de Bilbao existió 36.6% de receptores de trasplante con criterios de DPI entre moderada y severa.<sup>102</sup> Angelico y col reportan en su trabajo una incidencia de DPI entre 10 y un 50%.<sup>103</sup>

La DPI tiene repercusiones importantes en la evolución del injerto con mayor morbilidad postoperatoria, estancia prolongada en cuidados intensivos y una

tasa de rechazo superior, e incluso una peor supervivencia del injerto y receptor.<sup>96-102</sup>

### **1.16.2 Factores de riesgo de disfunción primaria del injerto hepático**

Las variables del donante que han sido establecidas como potenciales factores de riesgo de DPI son: edad avanzada, discordancia entre sexo donante-receptor, sobrepeso, grupo ABO incompatible donante-receptor, causa de muerte vascular, estancia prolongada en cuidados intensivos, insuficiencia respiratoria, utilización de inotrópos, tiempo de isquemia fría prolongado y grado elevado de infiltración esteatósica del hígado. Las variables intraoperatorias que se han descrito como factores de riesgo son: el injerto reducido y el consumo de hemoderivados. Por último, en cuanto al receptor, son factores de riesgo: la edad avanzada, el estado pretrasplante deteriorado, la presencia de insuficiencia renal, el paciente retransplantado o la utilización de inotrópos durante el postoperatorio.<sup>96-102</sup>

### **1.17 Seguimiento en consulta**

Después de egresados los receptores, son evaluados de acuerdo al tiempo de trasplantados en consultas de seguimiento.

### **1.18 Supervivencia de receptores de trasplante hepático**

Los pacientes trasplantados sustituyen una enfermedad hepática que compromete su vida en un período corto de tiempo y disminuye la calidad de la misma por otro proceso, el estado post trasplante, que le proporciona una vida más prolongada y de mejor calidad.

Datos de un grupo español reportan la supervivencia del paciente y del injerto al año del trasplante en 83% y 77% respectivamente y a los cinco años en 69% y 64%.<sup>103</sup>

## **MATERIAL Y MÉTODO**

### **2.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal para evaluar el impacto de variables del donante de órganos como factores de riesgo en la función inicial del injerto hepático y la supervivencia del receptor de trasplante hepático

### **2.2 UNIVERSO**

Desde julio de 1999 hasta septiembre de 2005 se realizaron en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba 100 trasplantes hepáticos ortotópicos (THO) en 91 pacientes.

De estos 91 pacientes, nuestro universo de estudio comprendió 78 receptores de un primer trasplante hepático de donante cadavérico con sus correspondientes 78 donantes de órganos, que cumplieron con los criterios de inclusión y no tuvieron criterios de exclusión.

Fueron excluidos los segundos trasplantes (9 pacientes), los trasplantados que fallecieron antes de las primeras 24 horas (12 pacientes) pues la causa en todos estuvo relacionada con una disfunción del órgano secundaria a sangramiento quirúrgico o fallo multiorgánico por insuficiencia hepática aguda como motivo del trasplante y los casos cuyos datos no estuvieron totalmente recogidos (1 paciente).

### **2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Receptores de un primer trasplante hepático realizado por el grupo de del CIMEQ entre julio de 1999 y septiembre de 2005.
- Supervivencia del receptor de trasplante hepático mayor o igual de 24 horas.
- Existencia de los datos de las variables analizadas, tanto del donante de órganos como del receptor de trasplante, en la base de datos.

### **2.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Retrasplantes.
- Supervivencia del receptor de trasplante hepático menor de 24 horas.
- Falta de datos de las variables analizadas, tanto del donante de órganos como del receptor de trasplante, en la base de datos.

### **2.5 RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO**

La muestra estuvo constituida por 78 receptores de trasplante hepático en edades comprendidas entre 12 y 65 años de edad, 39 años de edad media (desviación estándar: 14,06), 45 hombres y 33 mujeres.

Todos los receptores de trasplante o un familiar, en caso de deterioro de su función intelectual, firmaron un consentimiento informado previo al proceder, (ANEXO II).

Las principales enfermedades que llevaron al trasplante fueron: cirrosis hepática por virus de hepatitis C en 17 pacientes (22%), cirrosis alcohólica en 14 pacientes (18%) y cirrosis criptogénica en 11 pacientes (14%), como se observa en las tablas 1 y 2.



Tabla 1. Principales enfermedades que motivaron el trasplante

<b>Enfermedad que motivó el trasplante</b>	<b>Número (%)</b>
Cirrosis hepática por virus de hepatitis C	17 (22)
Cirrosis hepática por alcohol	14 (18)
Cirrosis hepática criptogénica	11 (14)
Cirrosis hepática autoinmune	8 (10)
Cirrosis hepática colestásica	8 (10)
Fallo hepático agudo	4 (5)
Cirrosis hepática más tumor	4 (5)
Cirrosis hepática por virus más alcohol	2 (3)
Cirrosis hepática por virus de hepatitis B	2 (3)
Otras	8(10)

Tabla 2. Otras enfermedades que motivaron el trasplante

<b>Enfermedad que motivó el trasplante</b>	<b>Número (%)</b>
Enfermedad de Wilson	2 (3)
Síndrome de Budd - Chiari	2 (3)
Fibrosis congénita	1 (1)
Enfermedad poliquística hepato - renal	1 (1)
Enfermedad de Caroli	1 (1)
Tumor	1 (1)

## 2.6 DONANTES DE ÓRGANOS

Se evaluaron 78 donantes correspondientes a sus respectivos receptores de trasplante hepático; en edades entre 15 y 74 años, la edad media fue de 40 años de edad (desviación estándar: 15,90), 58 hombres y 20 mujeres. Las principales causas de muerte encefálica fueron el trauma de cráneo en 39

pacientes (50%) y la hemorragia cerebral en 31 pacientes (40%) como se presenta en la tabla 3.

Tabla 3. Causas de muerte encefálica en los donantes de órganos

<b>Causa de muerte encefálica</b>	<b>Número (%)</b>
Trauma cráneo encefálico	39 (50)
Hemorragia intracraneal	31 (40)
Encefalopatía hipóxica	3 (4)
Otras	5 (6)
Infarto cerebral	3 (4)
Intoxicación	1 (1)
Meningoencefalitis	1 (1)

## **2.7 PROTOCOLO PARA LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS Y REGISTRO DE DATOS**

Desde el inicio del Programa de Trasplante Hepático del hospital CIMEQ se elaboró una base de datos que incluía variables del donante de órganos y del receptor de trasplante hepático.

De esta base de datos fueron tomadas las variables analizadas en el estudio

### **2.7.1 DATOS RECOGIDOS DEL DONANTE DE ÓRGANOS**

- Edad: tomada en años cumplidos
- Sexo: masculino o femenino
- Peso corporal: en kilogramos
- Estada en UCI: en días

- Antecedentes de enfermedades crónicas no transmisibles: hipertensión arterial (HTA) o diabetes mellitus (DM), según lo recogido en expediente clínico como antecedente patológico personal
- Causa de ME: según lo recogido en expediente clínico
- Natremia: valor de sodio en sangre (en meq/l) al momento de evaluar al donante de órganos para trasplante (valor normal: 135 – 145 meq/L).
- Hipotensión arterial durante el mantenimiento del donante: recogida su presencia o no (ver definiciones) y la duración en horas.
- Parada cardíaca durante el mantenimiento del donante: recogida su presencia o no.
- Uso de aminos durante el mantenimiento: recogido su uso o no y la dosis en  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .
- Diagnóstico de infección bacteriana en el donante de órganos: recogida su presencia o no y localización de acuerdo a los criterios del Centers for Disease Control.<sup>104</sup>
- Índice de Riesgo del Donante: valoración numérica de variables del donante (ver definiciones), puntuación de 0 a 22 puntos.
- Donante con criterio ampliado: El que cumpliera al menos uno de estos criterios: Edad igual o superior a 50 años, episodios de hipotensión o dosis elevadas de aminos (dopamina mayor de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , diagnóstico de infección, antecedentes de enfermedades crónicas no transmisibles, peso corporal mayor ó igual a 80 Kg, hipernatremia (Na mayor o igual a 155 meq/L, antecedentes de parada cardíaca y estancia en cuidados intensivos mayor o igual a 5 días.

## 2.7.2 DATOS RECOGIDOS DEL RECEPTOR DE TRASPLANTE HEPÁTICO

- Edad: tomada en años cumplidos.
- Sexo: masculino o femenino.
- Enfermedad que motivó el trasplante: según lo recogido en expediente clínico.
- Valor de Transaminasa Glutámico Oxalacética - Aspartato Aminotransferasa (TGO - ASAT): en U/L, a su llegada a UCI y a las 24 horas (valores normales: 0 – 35 U/L).
- Valor de Transaminasa Glutámico Pirúvica - Alanino Aminotransferasa (TGP - ALAT): en U/L, a su llegada a UCI y a las 24 horas (valores normales: 0 – 35 U/L).
- Tiempo de protombina: en segundos, a su llegada a UCI y a las 24 horas. Se tomó como prolongado una diferencia mayor de 4 segundos con el control.
- Disfunción primaria de injerto: recogida su presencia o no. Ver definiciones.
- Fecha de trasplante: se tomó el día en que comenzó el trasplante.
- Situación en julio de 2006: tomándose el estado de vivo o fallecido.

### 2.7.3 DEFINICIONES

**Hipotensión arterial:** presencia de tensión arterial sistólica (TAS) menor de 90 mmHg al menos durante una hora después de diagnosticada la muerte encefálica.

**Índice de Riesgo del Donante:** utilizamos el Índice de Riesgo del Donante (IRD), publicado por el Grupo de Trasplante Hepático del Hospital Puerta de Hierro de Madrid, que evalúa: edad del donante, peso, hipotensión arterial, dosis de aminos, parada cardíaca, estadía en UCI, enzimas hepáticas, hipoxia, ingestión de alcohol y enfermedades crónicas. Un valor de IRD mayor o igual a 4 presupone un riesgo en la utilización del donante para trasplante hepático.<sup>105</sup>

Variables	Puntos			
	0	1	2	3
Edad (años)	MENOS DE 50	51-59	61-69	70 O MÁS
Peso (Kg)	<80	>=80	>=90	>=100
Estadía UCI (días)	Menos de 5	Entre 5 y 10	Más de 10	
Dopamina (µg/Kg/min)	Menos de 10	Entre 10 y 20	Entre 20 y 30	30 o más
Hipotensión (horas)	Menos de 1	Entre 1 y 2	Entre 2 y 3	3 o más
Episodio de parada cardíaca	0	1	2	3
Hipoxia (pO <sub>2</sub> < 100 mmHg)	No	Si		
TGO/TGP > 100 UI/l	No	Si		
Ingestión de alcohol	No	Moderada	Severa	
Enfermedad sistémica (HTA, DM)	No	Si		

**Disfunción Primaria de Injerto Hepático:** definida como el deterioro de la función hepática, evaluada a las 24 horas post trasplante y caracterizada por niveles de TGO - ASAT por encima de 1 000 U/L y prolongación del tiempo de protombina no explicado por rechazo, complicaciones vasculares ni biliares.

## **2.8 VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS**

Primero se hizo un estudio descriptivo de los factores de riesgo en los donantes de órganos y, después, mediante análisis estadístico se determinaron los que en principio gravitan negativamente sobre la función inicial del injerto y la supervivencia, tanto de forma independiente como en combinación a través del IRD.

Al realizar el análisis y discusión de los resultados se expone una respuesta afirmativa, aunque con matizaciones, a la pregunta: ¿es aceptable el empleo de donantes con criterios ampliados en el Programa de Trasplante Hepático en Cuba?

## **2.9 ANALISIS ESTADISTICO**

La evaluación estadística fue realizada con el programa SPSS 13.0 para Windows.

Para el análisis descriptivo de los factores de riesgo en el donante se utilizó la media y desviación estandar para las variables cuantitativas y el porcentaje para las cualitativas.

En el análisis de los factores de riesgo para DPI se empleó un método de tablas de contingencia con prueba de chi cuadrado. Se determinó la razón de probabilidades y el intervalo de confianza de 95%.

La supervivencia fue evaluada por curvas de supervivencia de Kaplan Meier y comparadas por método log rank de acuerdo a los factores de riesgo en el donante. Se realizó además un análisis multivariado de supervivencia por el método de regresión de Cox, tomando variables del donante. Se declaró significación estadística cuando  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

### 3.1 DONANTES CON CRITERIOS AMPLIADOS

Fueron clasificados como DCA 42 de los donantes utilizados (54%) en nuestra serie, como se muestra en la figura 1.

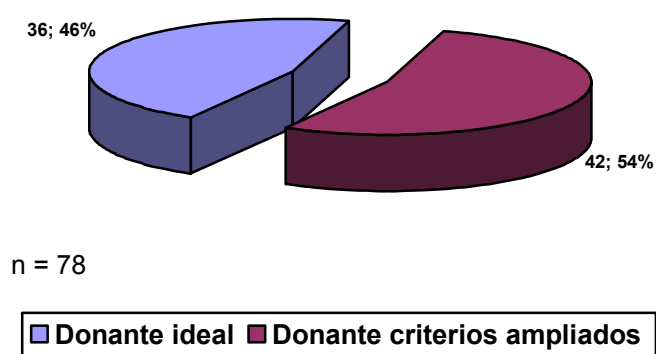


Figura 1. Tipos de donantes de órganos de acuerdo a factores de riesgo.

### FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo que con mayor frecuencia se encontraron en los 78 donantes de órganos (DO) evaluados fueron: hipotensión arterial durante el mantenimiento en 39 DO (50%), edad del donante mayor o igual a 50 años en 25 DO (32%) y presencia de enfermedades crónicas no transmisibles (HTA y DM) como antecedentes personales en 24 DO (31%). En la tabla 4 se muestran estos factores junto a otros que aparecieron con menor frecuencia en los donantes evaluados.

Tabla 4. Frecuencia de aparición de factores de riesgo en los donantes de órganos

<b>Variables del donante</b>	<b>Número (%)</b>
Edad mayor o igual a 50 años	25 (32)
Edad mayor o igual a 60 años	7 (9)
Peso mayor o igual a 80 kg	8 (10)
Estadía en UCI mayor o igual a 5 días	13 (17)
Hipotensión arterial	39 (50)
Parada cardíaca	10 (13)
Dopamina mayor de 10 µg/kg/min	22 (28)
Enfermedades crónicas	24 (31)
Infección	15 (19)
Natremia mayor o igual a 155 meq/L	12 (15)
Natremia mayor o igual a 170 meq/L	2 (3)

### 3.2 DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO HEPÁTICO

De acuerdo al concepto utilizado por nuestro grupo, la DPI se presentó en 33 de los pacientes trasplantados (42.3%). Sólo en un paciente esta disfunción fue considerada de severidad extrema, con criterio de retrasplante (fallo primario de injerto), para un 1.3%.

La supervivencia al año y a los 5 años del grupo que no presentó DPI fue superior de forma significativamente estadística con respecto al grupo que presentó DPI (77%, 64% vs 55%, 44%)  $p = 0.03$ . Estos resultados se presentan en la figura 2.



## Funciones de supervivencia

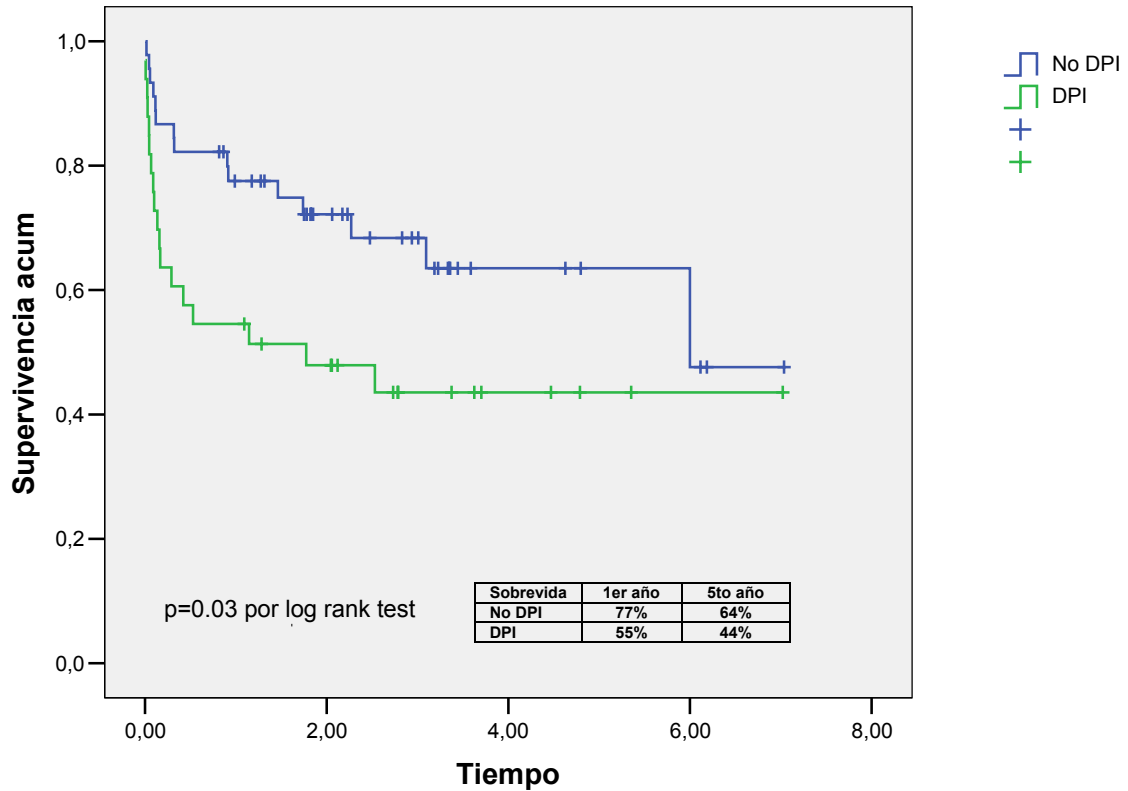


Figura 2. Curvas de supervivencia de acuerdo a la función inicial del injerto.

DPI: Disfunción primaria del injerto.

De los 33 pacientes con diagnóstico de DPI, 15 utilizaron un órgano de un donante ideal y 18 utilizaron un órgano de un DCA,  $p=0.9$ , como se muestra en la tabla 5

Tabla 5. Relación entre el tipo de donante utilizado y la función inicial del injerto

Donante	DPI Número (%)	No DPI Número (%)	Razón de probabilidades	Intervalo de confianza	p
Donante ideal	15 (42)	21 (58)			
Donante criterio ampliado	18 (43)	24 (57)	1.05	0.42 - 2.58	<b>0.9</b>

DPI: Disfunción primaria de injerto

### **3.2.1 FACTORES DE RIESGO EN EL DONANTE PARA DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO HEPÁTICO**

En la tabla 7 se presentan los resultados del análisis de los factores de riesgo en el DO para la presencia de disfunción primaria del injerto hepático.

#### **Edad:**

La edad media de los DO que fueron utilizados en los receptores de trasplante que hicieron DPI fue de 40.3 años vs 40.4 años la de los que no hicieron esta complicación,  $p = 0.46$ .

De los 25 donantes utilizados de edad mayor o igual a 50 años, 10 (40%) hicieron DPI, mientras lo hicieron 23 de los 53 menores de 50 años (43%),  $p = 0.77$ , mostrado en la tabla 7.

De edad mayor o igual a 60 años existieron 7 donantes; 2 (29%) hicieron DPI, en tanto 31 de los DO de edad menor a 60 años (44%) presentaron igual complicación,  $p = 0.44$ , mostrado en la tabla 7.

#### **Sexo:**

De los órganos utilizados en los 58 donantes del sexo masculino, 27 (46.6%) hicieron DPI, y de los 20 órganos de donantes del sexo femenino 6 (30%) hicieron DPI,  $p = 0.19$ . Los resultados se muestran en la tabla 7.

#### **Peso:**

El peso corporal medio, en kilogramos, de los donantes cuyo órgano hizo DPI fue de 66.4 vs 63.2 de los que no la hicieron,  $p = 0.27$ .

Al evaluar los donantes con peso mayor o igual a 80 kilogramos (8 donantes) se encontraron 4 (50%) órganos que hicieron DPI, en tanto 29 de los 70 DO de peso menor a 80 kilogramos hicieron DPI,  $p = 0.64$ , mostrado en la tabla 7.

**Estadía en UCI:**

La media de días en UCI de los donantes cuyos órganos hicieron DPI fue de 2.24 días vs 2.54 días en los que no hicieron esta complicación,  $p = 0.15$ .

Existieron 13 donantes con una estadía en UCI mayor o igual a 5 días. De estos donantes se obtuvieron 4 órganos (31%) que tras el trasplante hicieron DPI y 29 órganos (45%) de los 65 donantes con una estadía en UCI menor a 5 días hicieron igual complicación,  $p = 0.35$ , resultados mostrados en la tabla 7.

**Hipertensión arterial:**

Existieron 24 donantes con antecedentes de HTA, de estos 12 (50%) aportaron órganos que más tarde hicieron DPI,  $p = 0.45$ ,

**Diabetes mellitus:**

Hubo un donante con antecedentes de DM, cuyo órgano no hizo DPI,  $p = 1$ .

**Causa de muerte:**

Hubo 39 donantes cuya causa de muerte fue un TCE, en 19 de ellos (49%) sus órganos hicieron DPI y en 20 (51%), no.

Existieron 31 donantes cuya causa de muerte fue una HIC. Los órganos obtenidos de 11 (35%) de ellos presentaron DPI, mientras que los órganos de los 20 (65%) restantes no la presentaron.

Se encontraron 8 donantes que fallecieron por otras causas, de ellos en 5 órganos (63%) la función inicial fue buena y en 3 (37%) existió DPI.

Al relacionar las causas de muerte con la presencia de DPI, se obtuvo una  $p = 0.88$ .

Los resultados se muestran en la tabla 7.

**Natremia:**

El valor medio de la natremia en los donantes para los receptores de trasplante que hicieron DPI fue de 147 meq/L vs 153 meq/L de los que no hicieron esta complicación,  $p = 0.45$ .

En toda la serie se utilizaron 12 donantes con valores de natremia mayor o igual a 155 meq/L. De estos donantes se obtuvieron 6 (50%) órganos que hicieron DPI, en tanto 12 de los 21 DO con valores de sodio menor de 155 meq/L (57%) la presentaron,  $p = 0.69$ , como se observa en la tabla 7.

**Hipotensión arterial durante el mantenimiento:**

El valor medio, en horas, de los episodios de hipotensión arterial durante el mantenimiento del donante cuyos órganos hicieron DPI fue de 1.27 horas vs 2 horas en los que no la hicieron,  $p = 0.76$ .

Se presentó algún episodio de hipotensión arterial en 39 donantes, recogiendo que 17 órganos (44%) hicieron DPI y 16 de los 39 DO con normotensión (41%) presentaron DPI,  $p = 0.81$ , mostrado en la tabla 7.

**Paro cardíaco:**

En 10 donantes se presentó parada cardíaca durante el mantenimiento, de estos, 3 órganos (30%) hicieron DPI, mientras la hicieron 30 de los 68 (44%) de los que no presentaron parada cardíaca,  $p = 0.40$ , mostrado en la tabla 7.

**Uso de aminas durante el mantenimiento:**

En 68 DO se utilizó alguna amina durante la fase de mantenimiento. En 28 de los órganos (41%) de estos donantes se presentó DPI, al igual que en 5 de los 10 DO (50%) de los que no utilizaron aminas,  $p = 0.65$ .

En solo 6 donantes se utilizó norepinefrina durante el mantenimiento y en ninguno de los órganos obtenidos de estos donantes se presentó DPI,

complicación hallada en 33 de los 72 DO (46%) de los que no utilizaron esta amina,  $p = 0.03$ . Resultados que se muestran en la tabla 7.

La dosis media en  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de cada amina del grupo de donantes cuyos órganos hicieron disfunción inicial vs los que no hicieron, fueron: dopamina (5.1 vs 5.2)  $p = 0.4$ , epinefrina (0.04 vs 0.27)  $p = 0.1$ , dobutamina (0.60 vs 0.62)  $p = 0.9$  y norepinefrina (0 vs 0.11)  $p = 0.05$ .

### **Infección:**

Se diagnosticó infección en 15 donantes. Las localizaciones se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Localización y frecuencia de las infecciones bacterianas diagnosticadas en los donantes de órganos.

<b>Localización</b>	<b>Número (%)</b>
Respiratoria	9 (60)
Bacteriemia primaria	2 (13.3)
Intrabdominal	2 (13.3)
Meningoencefalitis	1 (6.6)
Endocarditis infecciosa	1 (6.6)

La DPI se presentó en los órganos de 7 de ellos (47%), mientras que la DPI se presentó en 26 de los 63 DO (41%) sin diagnóstico de infección,  $p = 0.70$ , mostrado en la tabla 7.

### **Índice de riesgo del donante (IRD):**

Existieron 26 donantes de órganos con un IRD mayor o igual a 4 puntos.

De estos 26 órganos utilizados para trasplante 11 (42%) hicieron DPI, en tanto 22 de los 52 DO (42%) con un IRD menor a 4 puntos hicieron DPI,  $p = 0.11$ , mostrado en la tabla 7

Tabla 7. Resumen de las tablas de contingencia relacionando variables del donante y función inicial del injerto.

<b>Variables del donante</b>	<b>DPI</b> Número (%)	<b>No DPI</b> Número (%)	<b>Razón de</b> <b>probabilidades</b>	<b>Intervalo de</b> <b>confianza</b>	<b>p</b>
Edad menor a 50 años	23 (43)	30 (57)			
Edad mayor o igual a 50 años	10 (40)	15 (60)	0.87	0.30 - 2.54	<b>0.77</b>
Edad menor a 60 años	31 (44)	40 (56)			
Edad mayor o igual a 60 años	2 (29)	5 (71)	0.52	0.06 – 3.32	<b>0.44</b>
Sexo masculino	27 (47)	31 (53)			
Sexo femenino	6 (30)	14 (70)	0.49	0.14 – 1.63	<b>0.19</b>
Peso menor a 80 kg	29 (41)	41 (59)			
Peso mayor o igual a 80 kg	4 (50)	4 (50)	1.41	0.27 – 7.49	<b>0.64</b>
Estadía en UCI menor a 5 días	29 (45)	36 (55)			
Estadía en UCI mayor o igual a 5 días	4 (31)	9 (69)	0.55	0.13 – 2.25	<b>0.54</b>
No hipotensión arterial	16 (41)	23 (59)			
Hipotensión arterial	17 (44)	22 (56)	1.11	0.45 – 2.72	<b>0.81</b>
Causa de muerte: TCE	19 (49)	20 (51)	1.70	0.62 – 4.65	<b>0.25</b>
Causa de muerte: HIC	11 (36)	20 (64)	0.63	0.22 – 1.75	<b>0.32</b>
Causa de muerte: Otras	3 (37)	5 (63)	0.80	0.14 – 4.29	<b>0.77</b>
			1.00	0.53 – 1.88	<b>0.88</b>
Natremia menor a 155 meq/L	12 (57)	9 (43)			
Natremia mayor o igual a 155 meq/L	6 (50)	6 (50)	0.75	0.14 – 3.90	<b>0.69</b>
No parada cardíaca	30 (44)	38 (56)			
Parada cardíaca	3 (30)	7 (70)	0.54	0.10 – 2.63	<b>0.40</b>
No uso de aminas	5 (50)	5 (50)			
Uso de aminas	28 (41)	40 (59)	0.70	0.16 – 3.15	<b>0.65</b>
No uso de norepinefrina	33 (46)	39 (54)			
Uso de norepinefrina	0	6 (100)	Indefinido	-	<b>0.03</b>
No infección	26 (41)	37 (59)			
Infección	7 (47)	8 (53)	1.25	0.35 – 4.42	<b>0.8</b>
IRD menor de 4	22 (42)	30 (58)			
IRD mayor ó igual a 4	11 (42)	15 (58)	2.00	0.78 – 5.16	<b>0.11</b>

DPI: Disfunción primaria de injerto, UCI: Unidad de cuidados intensivos, TCE: Trauma craneoencefálico, HIC: Hemorragia intracraneal, IRD: Índice de riesgo de donante.

### 3.3 SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR DE TRASPLANTE HEPÁTICO

La supervivencia global de nuestra serie fue de 68% al año y 55% a los 5 años, como se observa en la figura 3.

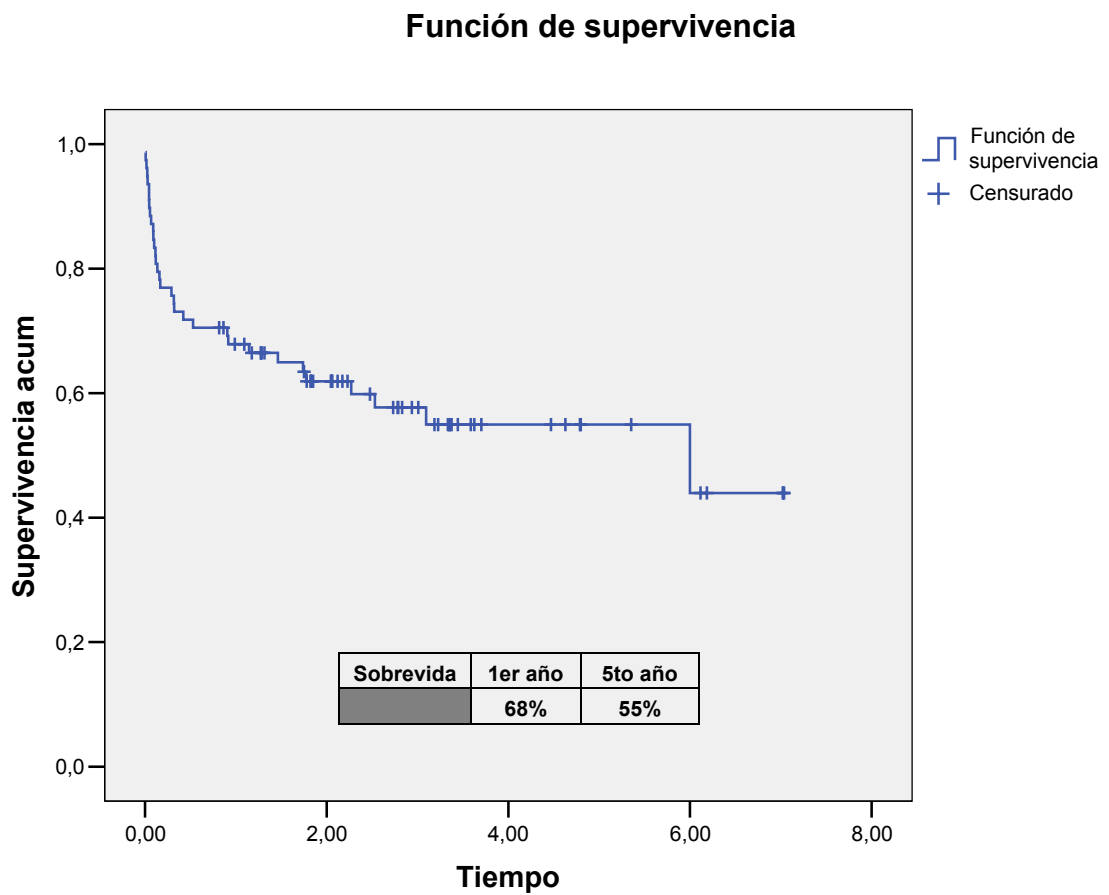
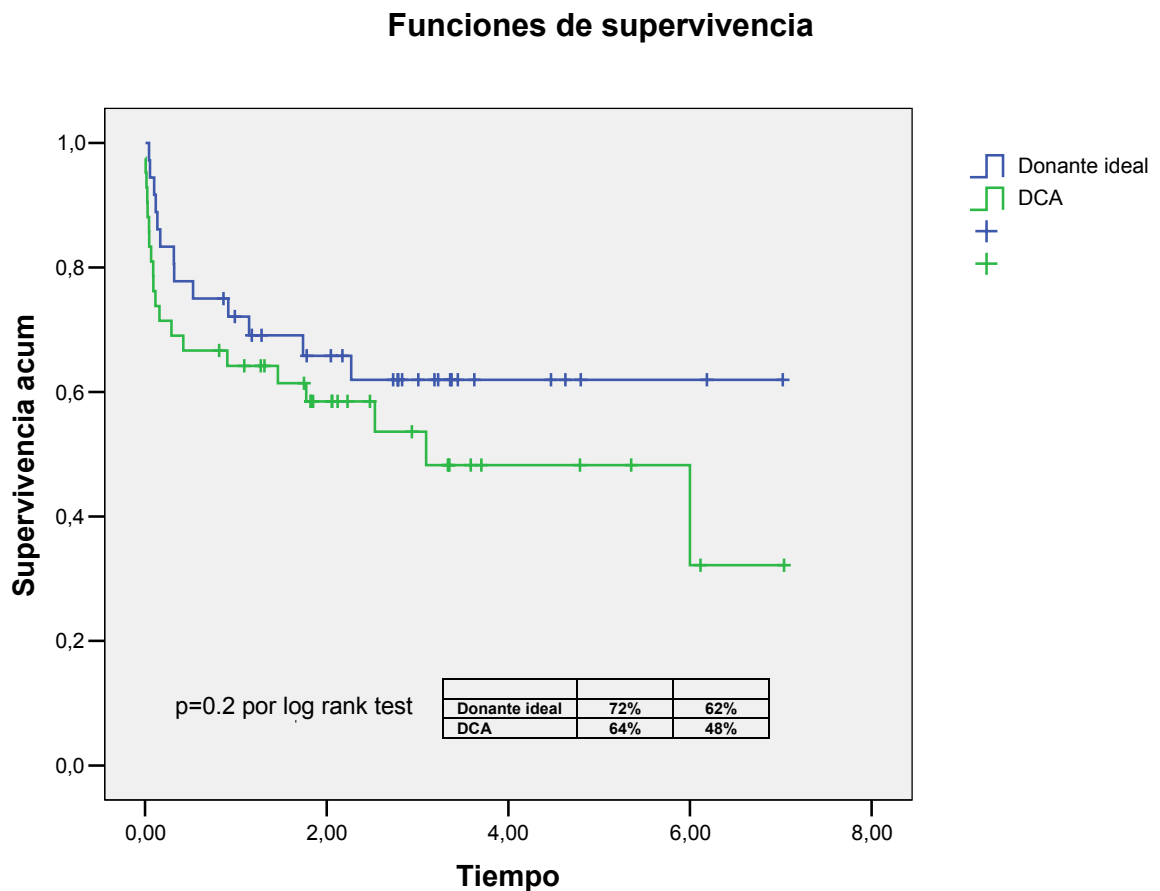


Figura 3. Curva de sobrevida del receptor de trasplante de toda la serie.

Al analizar la supervivencia de acuerdo al tipo de donante utilizado, se encuentra que la supervivencia del receptor de trasplante al año y a los cinco años al utilizar un donante ideal fue de 72% y 62% vs 64% y 48% al utilizar un DCA,  $p=0.2$  como se muestra en la figura 4.



DCA: Donante con criterio ampliado

Figura 4. Curva de supervivencia del receptor de trasplante de acuerdo al tipo de donante utilizado.



### 3.3.1 FACTORES DEL DONANTE CON REPERCUSIÓN EN LA SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR DE TRASPLANTE HEPÁTICO

#### Edad:

Al evaluar la supervivencia al año y a los 5 años de los receptores de trasplante hepático que utilizaron órganos de donantes con edad mayor o igual a 50 años con respecto a los que utilizaron donantes de menor edad, encontramos: 60% y 44% vs 72% y 60%. Log rank = 0.2, mostrado en la figura 5.

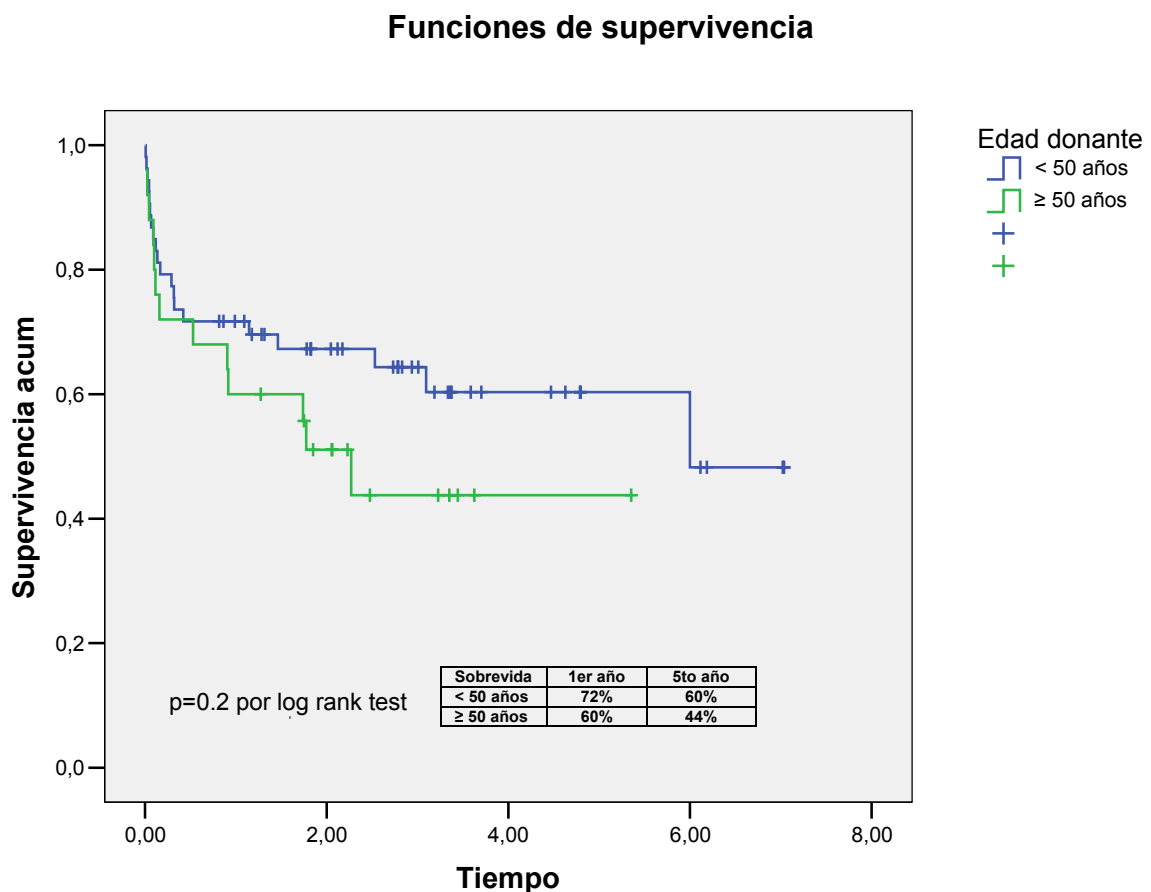


Figura 5 Curvas de supervivencia de acuerdo a la edad del donante, (punto de corte 50 años)

Al evaluar la supervivencia al año de los receptores de trasplante hepático que utilizaron órganos de donantes con edad mayor o igual a 60 años con respecto a los que utilizaron donantes de menor edad encontramos: 28% vs 72%. Log rank = 0.03, mostrado en la figura 6.

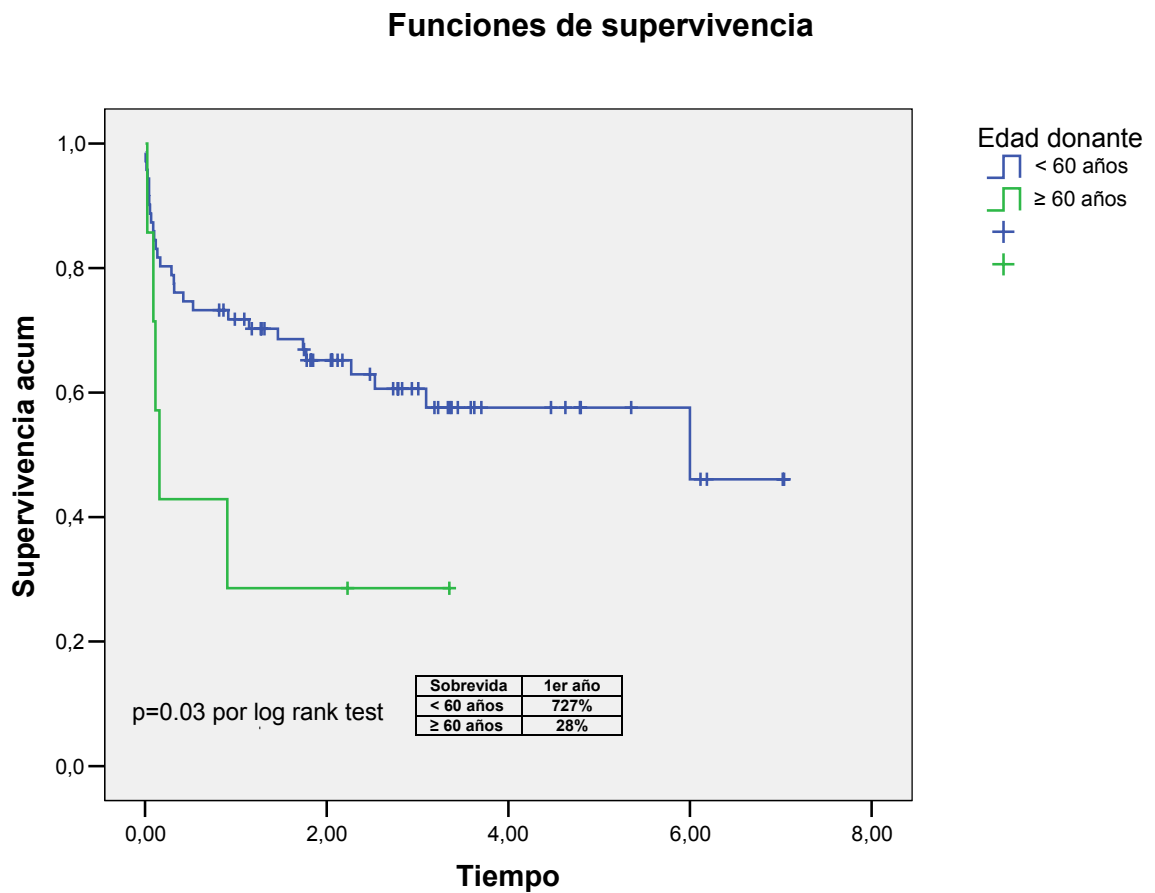
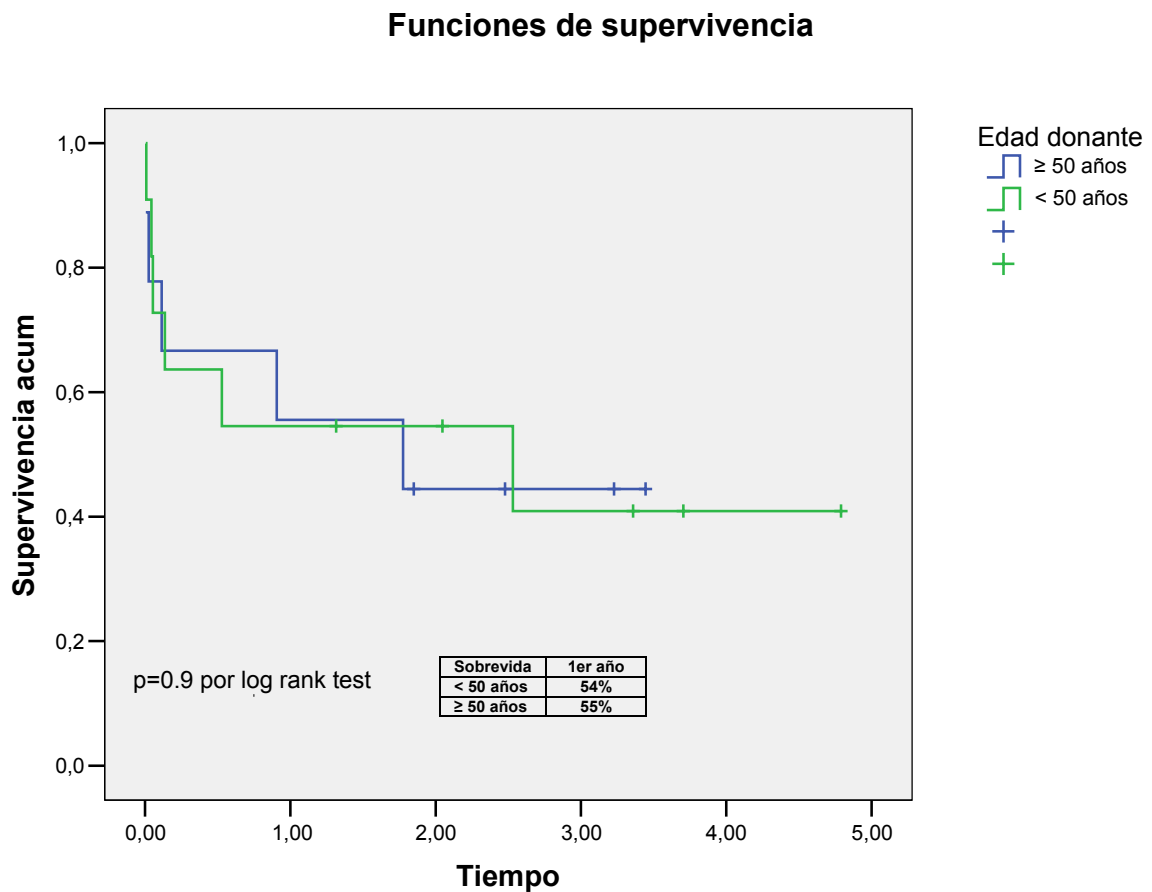


Figura 6. Curvas de supervivencia de acuerdo a la edad del donante, (punto de corte 60 años)

Al evaluar la supervivencia al año de los receptores de trasplante hepático con diagnóstico de cirrosis hepática por virus de hepatitis C que utilizaron órganos de donantes con edad mayor o igual a 50 años con respecto a los que utilizaron donantes de menor edad encontramos: 55% vs 54%. Log rank = 0.9, mostrado en la figura 7.



VHC: virus de hepatitis C.

Figura 7. Curvas de supervivencia en receptores con cirrosis hepática por VHC de acuerdo a la edad del donante, (punto de corte 50 años).

## Sexo:

La sobrevida al año y a los 5 años de los receptores de trasplante hepático que utilizaron órganos de donantes del sexo masculino comparada con los que utilizaron órganos de donantes del sexo femenino fue: 69% y 52% vs 65% y 65%. Log rank = 0.56, mostrado en la figura 8.

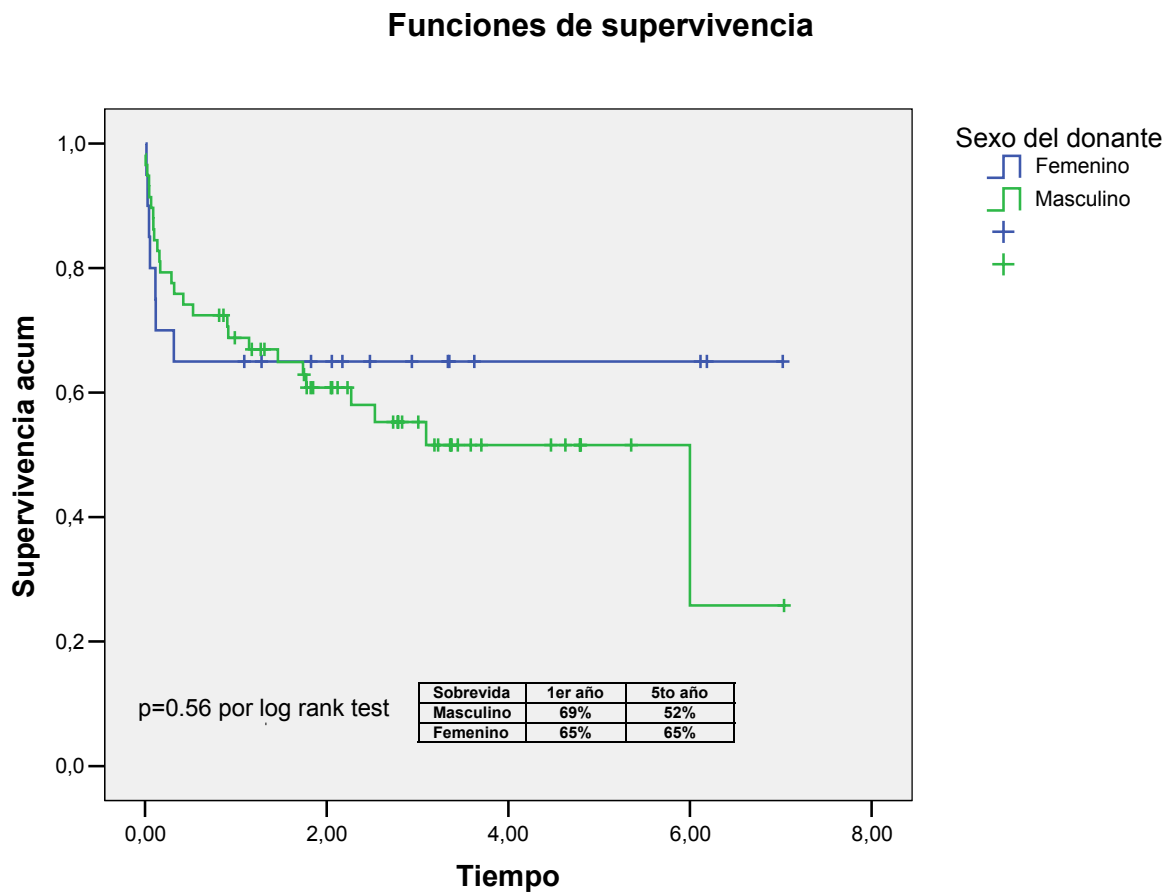


Figura 8. Curvas de sobrevida de acuerdo al sexo del donante.

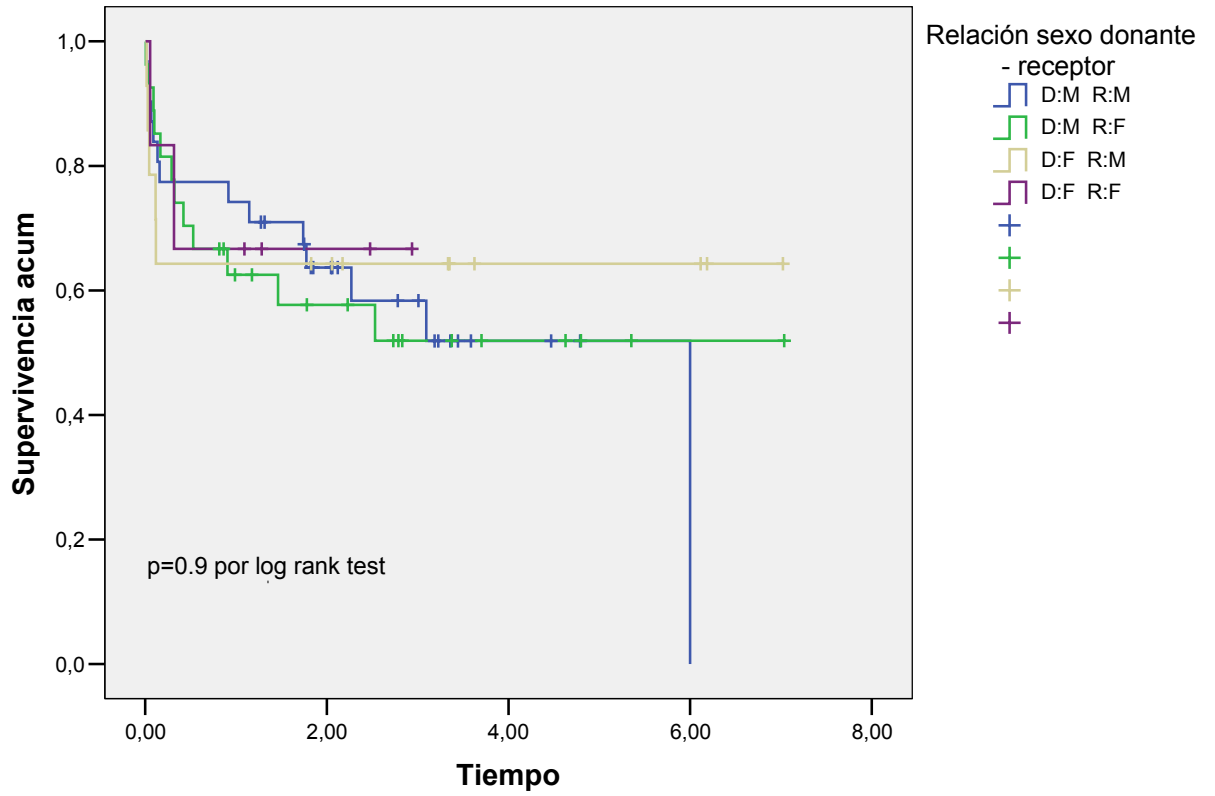
Al evaluar la sobrevida al año y a los 5 años de los receptores de trasplante hepático de acuerdo a la relación sexo del donante - sexo del receptor se encontró una mejor sobrevida en el grupo donante masculino – receptor masculino (73%) con respecto a los otros grupos, como se muestra en la tabla 8 y en la figura 9.

Tabla 8. Sobrevida al año y a los cinco años de acuerdo a la relación: sexo del receptor y sexo del donante

<b>Sexo Donante</b>	<b>Sexo Receptor</b>	<b>Número de trasplantes</b>	<b>Sobrevida 1er año</b>	<b>Sobrevida 5to año</b>
Masculino	Masculino	<b>31</b>	<b>73%</b>	<b>52%</b>
Masculino	Femenino	<b>27</b>	<b>63%</b>	<b>52%</b>
Femenino	Masculino	<b>14</b>	<b>64%</b>	<b>64%</b>
Femenino	Femenino	<b>6</b>	<b>67%</b>	<b>-</b>

p = 0.9

### Funciones de supervivencia



D: Donante, R: Receptor, M: Masculino, F: Femenino.

Figura 9. Curvas de sobrevivencia de acuerdo a la relación sexo del donante, sexo del receptor.

**Peso:**

La supervivencia al año de los receptores de trasplante hepático que utilizaron órganos de donantes con peso mayor o igual a 80 kg comparada con los que utilizaron donantes con peso inferior a los 80 kg fue: 62% vs 69%. Log rank = 0.2, mostrado en la figura 10.

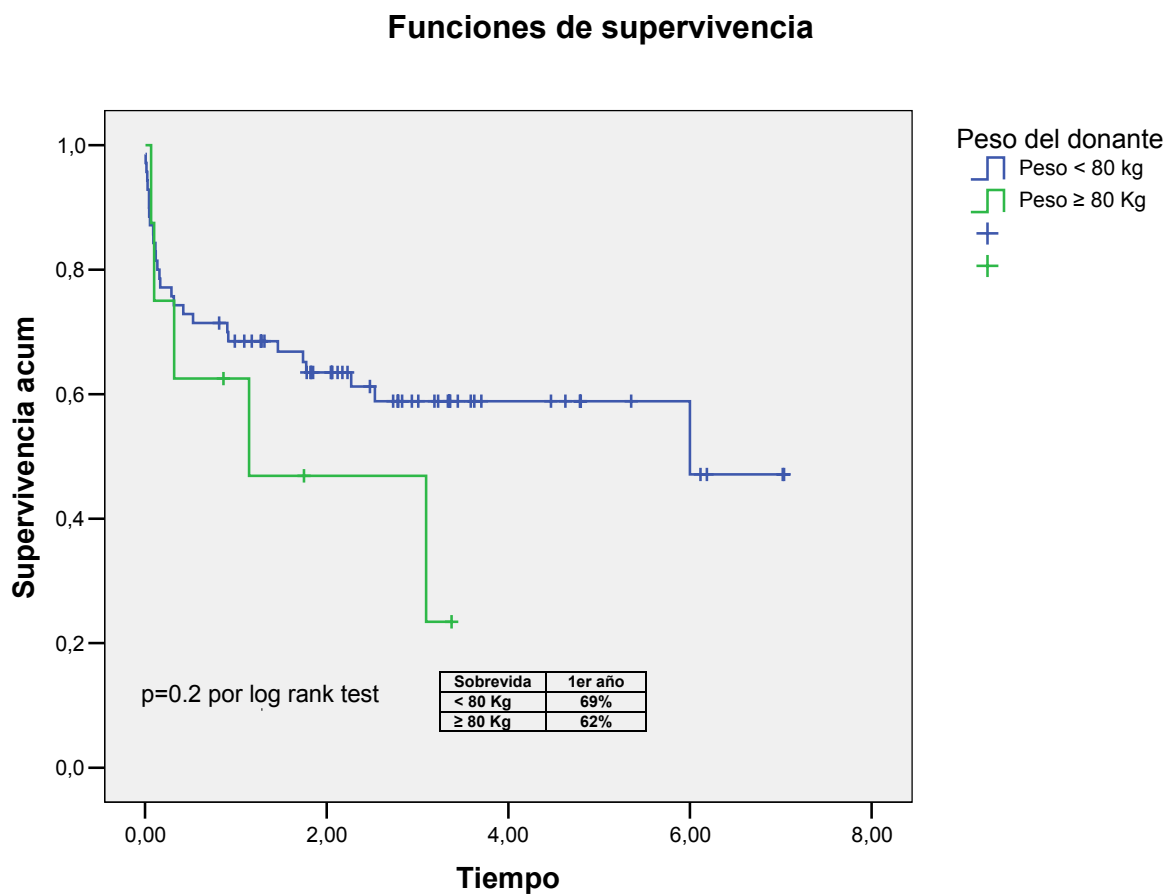


Figura 10. Curvas de supervivencia de acuerdo al peso del donante

### Enfermedades crónicas:

La supervivencia al año y a los 5 años de los receptores de trasplante hepático que utilizaron órganos de donantes con antecedentes personales de enfermedades crónicas no transmisibles (HTA y/o DM) comparada con los que utilizaron donantes sin estos antecedentes fue: 41% y 41% vs 78% y 60%. Log rank = 0.05, mostrado en la figura 11.

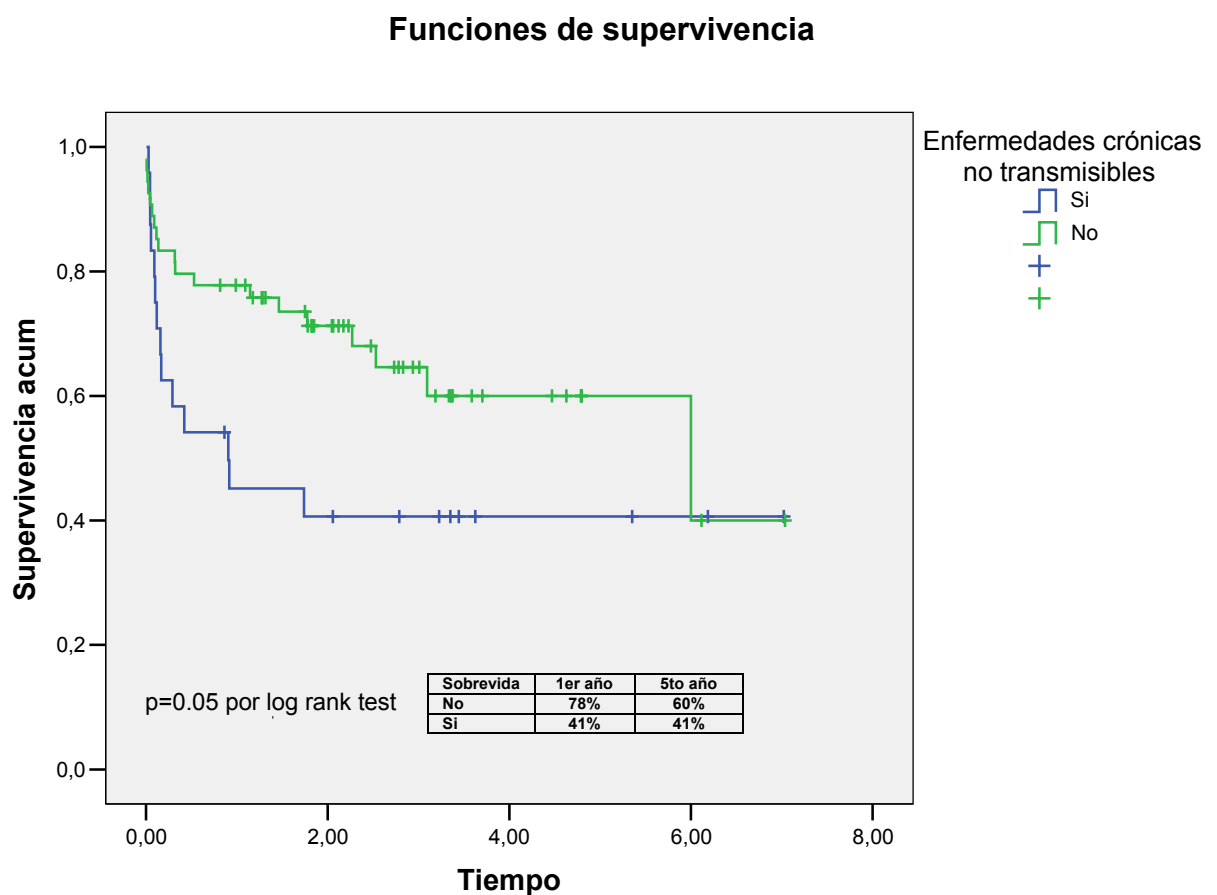
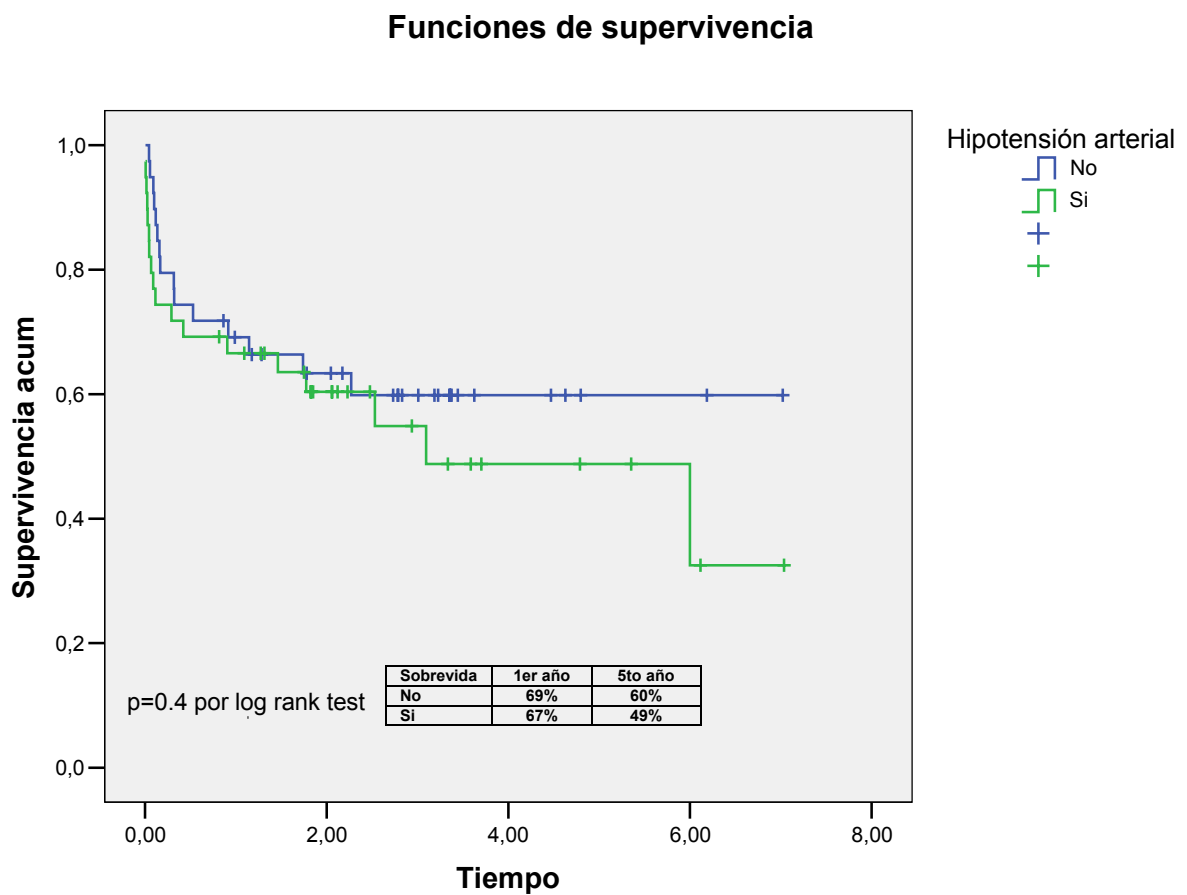


Figura 11. Curvas de supervivencia de acuerdo a los antecedentes personales en el donante de enfermedades crónicas no transmisibles.



### Hipotensión arterial durante el mantenimiento:

La sobrevida al año y a los 5 años de los receptores de trasplante hepático cuyos DO presentaron hipotensión arterial durante el mantenimiento comparada con los que utilizaron donantes que no tuvieron esta complicación fue: 67% y 49% vs 69% y 60%. Log rank = 0.4, mostrado en la figura 12.



TA: tensión arterial.

Figura 12. Curvas de sobrevida de acuerdo a la presencia de hipotensión arterial durante el mantenimiento del donante.

### Parada cardíaca:

La sobrevida al año y a los 5 años de los receptores de trasplante hepático cuyos DO presentaron episodio de parada cardíaca durante el mantenimiento comparada con los que utilizaron donantes que no la tuvieron fue: 70% y 58% vs 68% y 54%. Log rank = 0.7, mostrado en la figura 13.

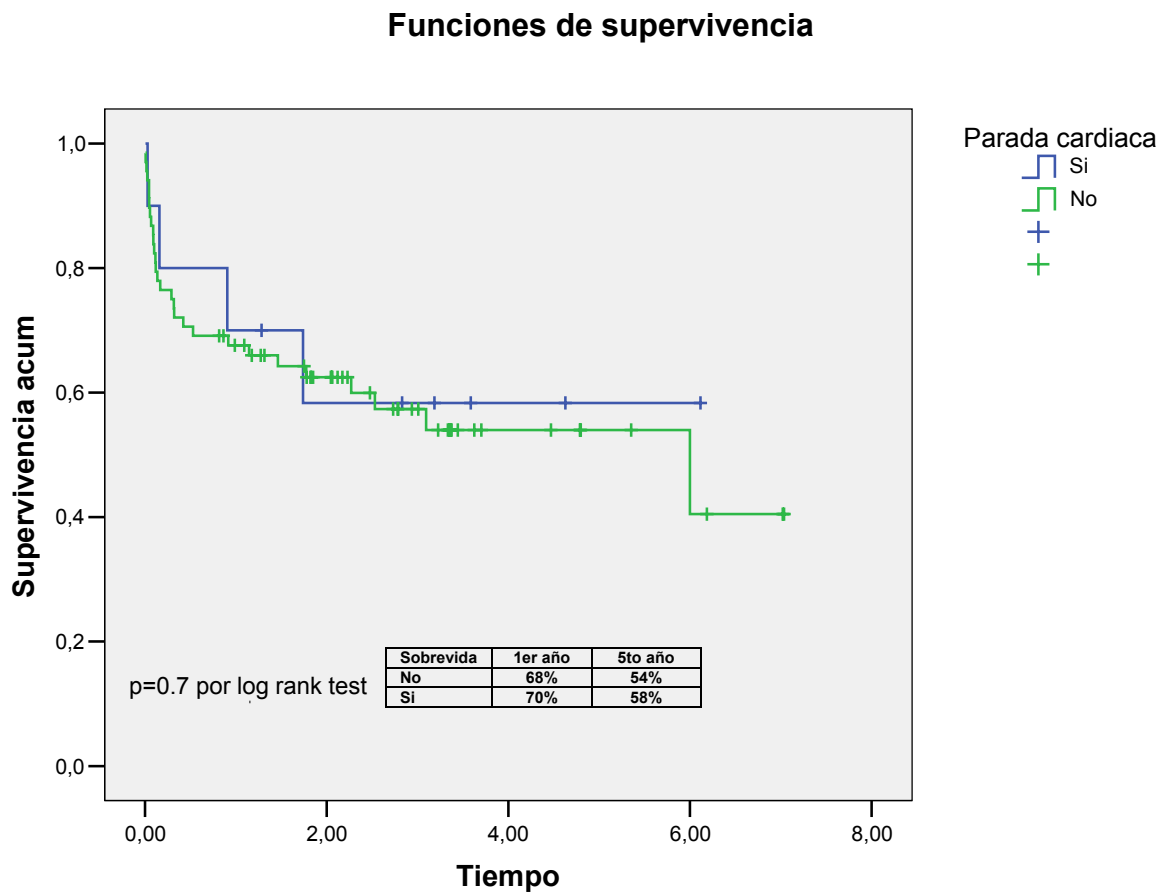


Figura 13. Curvas de sobrevida de acuerdo a la presencia de parada cardíaca durante el mantenimiento del donante.

### Uso de aminos durante el mantenimiento:

La sobrevida al año y a los 5 años de los receptores de trasplante hepático cuyos DO utilizaron alguna amina durante el mantenimiento comparada con los que utilizaron donantes que no la necesitaron fue: 69% y 54% vs 60% y 60%. Log rank = 0.9, mostrado en la figura 14.

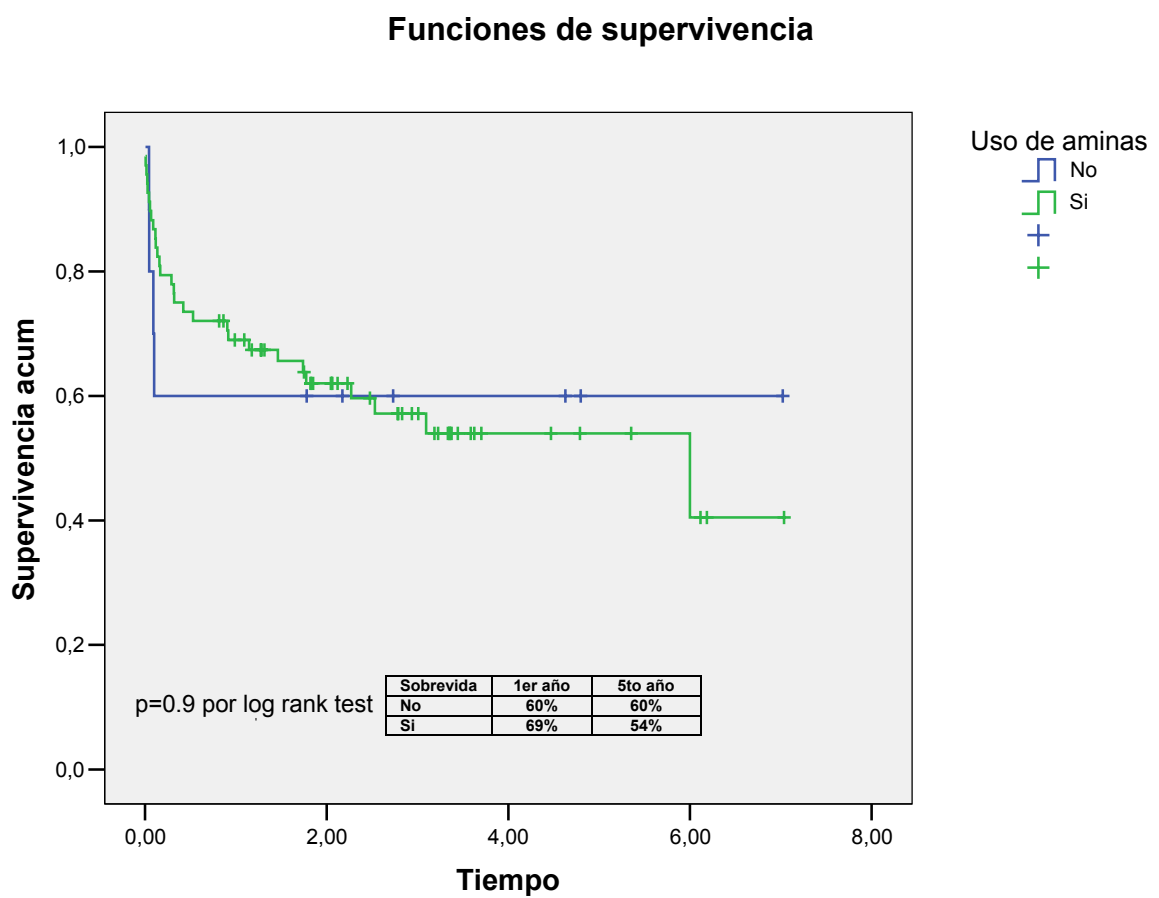


Figura 14. Curvas de sobrevida de acuerdo a la utilización de aminos en el donante.

Al evaluar la sobrevida al año de los receptores de trasplante hepático cuyo DO utilizó norepinefrina durante el mantenimiento comparada con la sobrevida de los receptores en cuyos donantes no se utilizó este medicamento fue: 80% vs 65%. Log rank = 0.2, mostrado en la figura 15.

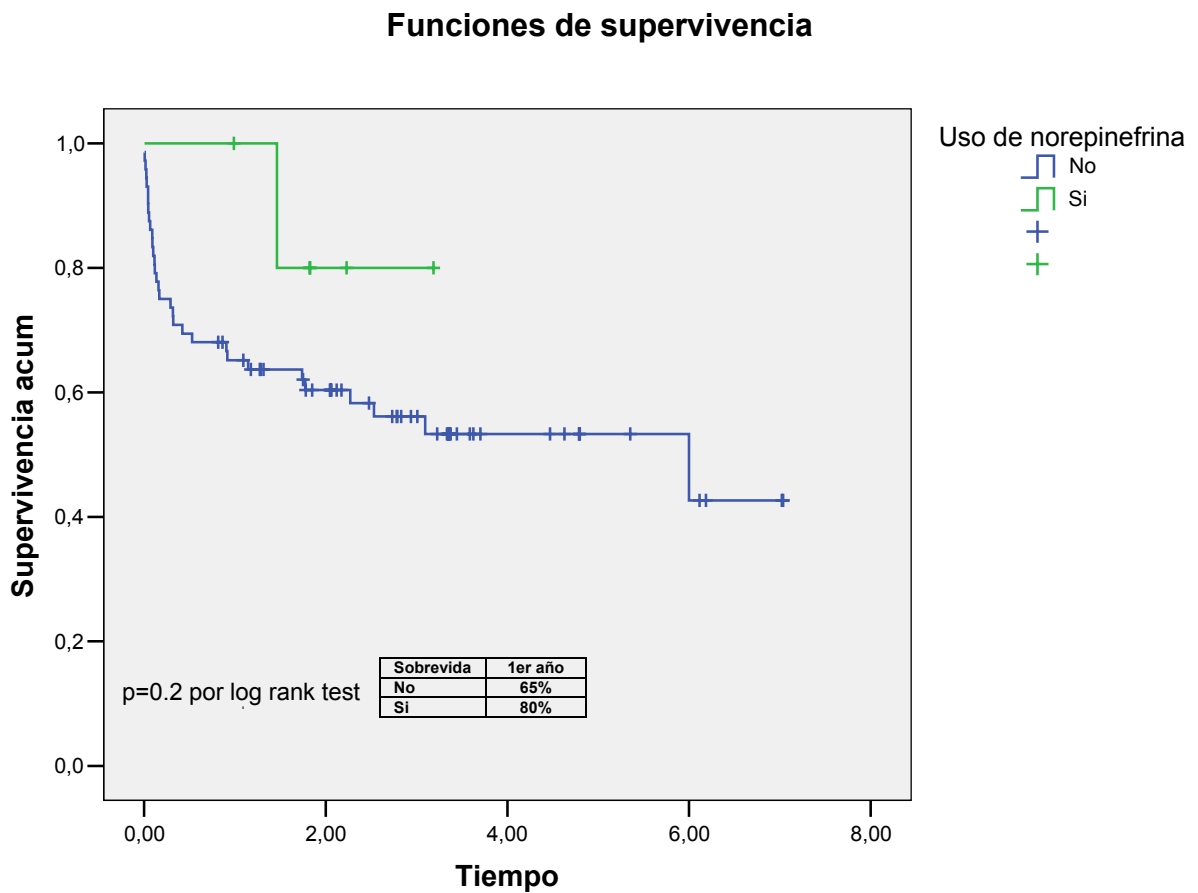


Figura 15. Curvas de sobrevida de acuerdo a la utilización de norepinefrina en el donante.

### Infección:

La supervivencia al año y a los 5 años de los receptores de trasplante hepático con órganos de donantes a los que se le diagnosticó alguna infección bacteriana comparada con la supervivencia de los que utilizaron donantes sin infección fue: 60% y 60% vs 70% y 53%. Log rank = 0.7, mostrado en la figura 16.

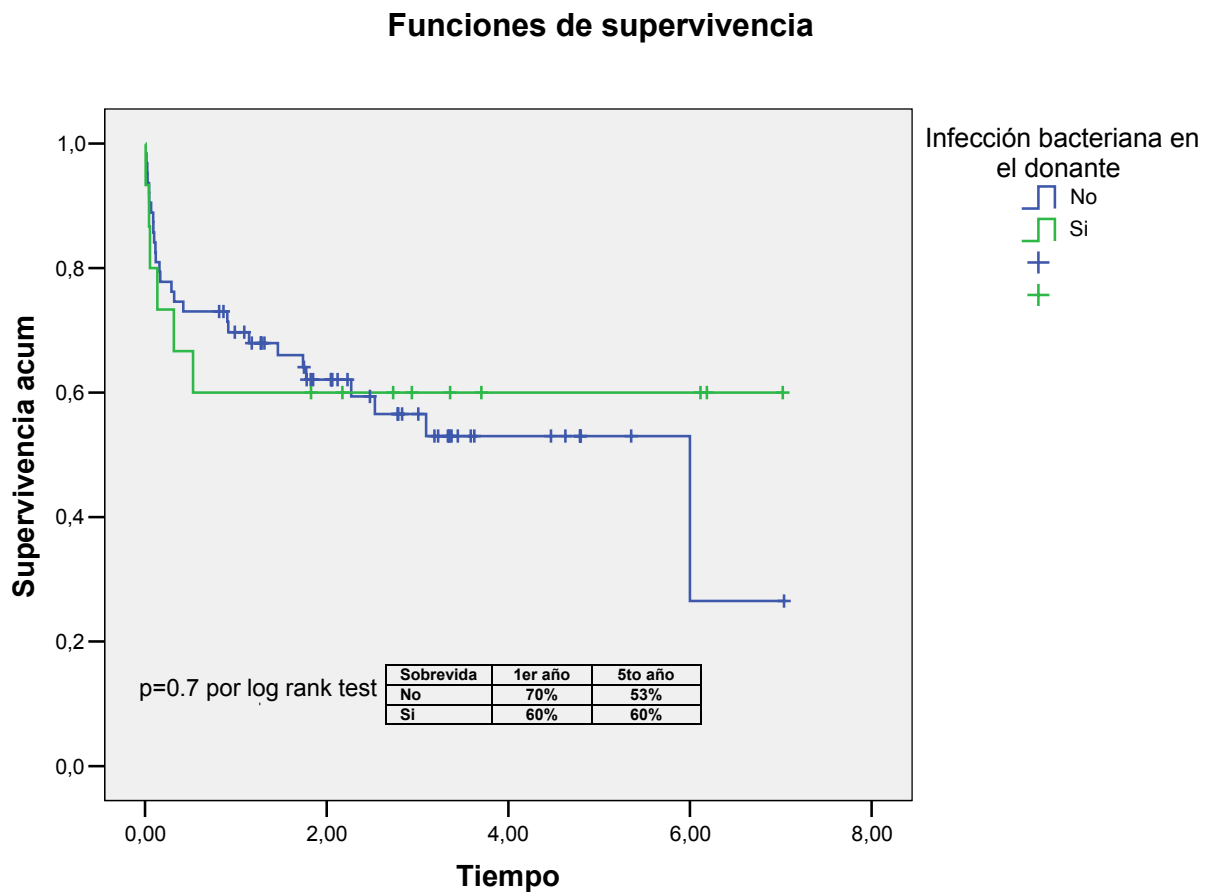


Figura 16. Curvas de supervivencia de acuerdo al diagnóstico de infección bacteriana en el donante.

### Natremia:

La sobrevida al año y a los 5 años de los receptores de trasplante hepático cuyos DO tuvieron hipernatremia (valores de natremia mayor o igual a 155 meq/L) en el momento del diagnóstico de la muerte encefálica comparada con los que utilizaron donantes que no la padecieron fue: 67% y 48% vs 48% y 33%. Log rank = 0.1, mostrado en la figura 17.

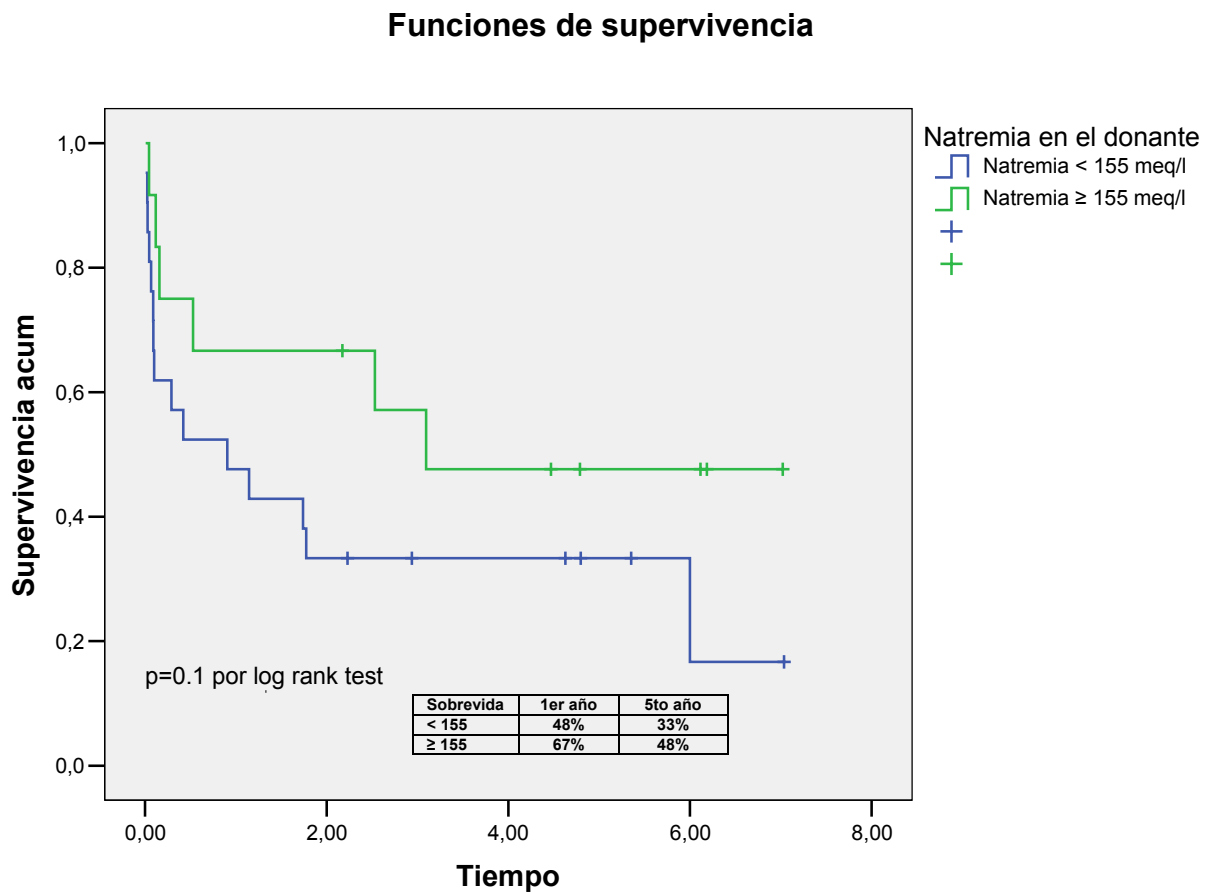
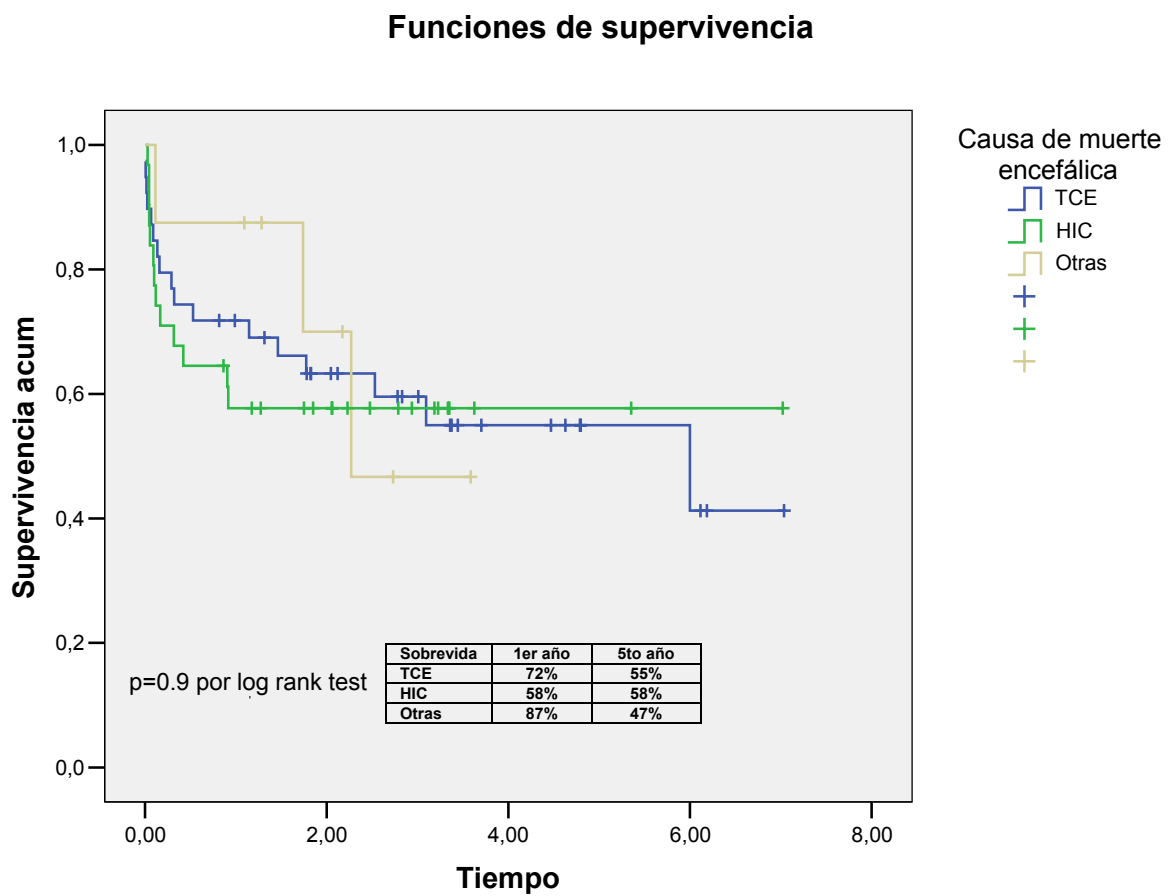


Figura 17. Curvas de sobrevida de acuerdo a la presencia de hipernatremia en el donante.

### Causa de muerte:

La sobrevida al año y a los 5 años de los receptores de trasplante hepático de acuerdo a la causa de muerte en el donante fue de 72% y 55% para el TCE, 58% y 58% para la HIC y de 87% y 47% para otras causas. Log rank = 0.9, mostrado en la figura 18.

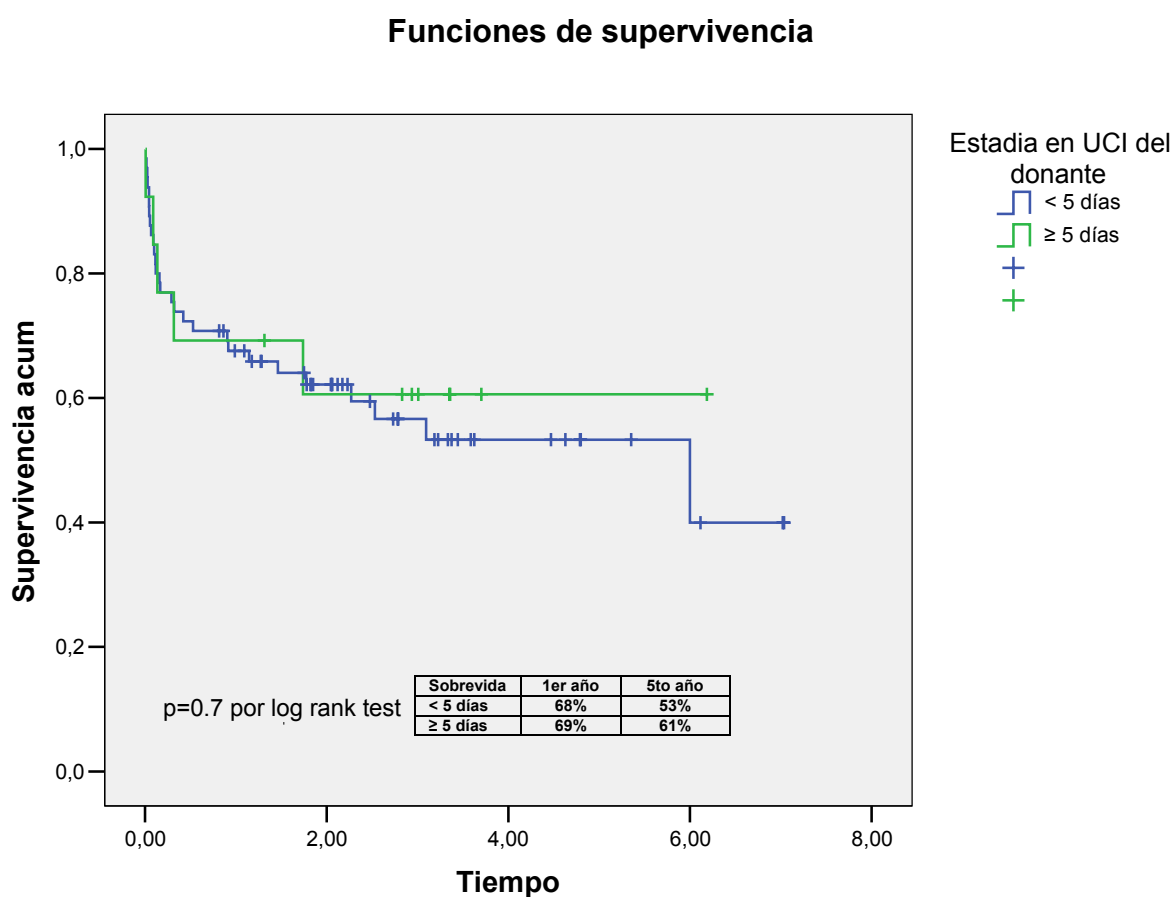


TCE: trauma craneoencefálico, HIC: hemorragia intracraneal.

Figura 18. Curvas de sobrevida de acuerdo a la causa de muerte encefálica.

### Estadía en UCI:

La sobrevida al año y a los 5 años de los receptores de trasplante hepático cuyos DO tuvieron una estadía en UCI mayor o igual a cinco días comparada con los que utilizaron donantes que tuvieron una menor estadía fue: 69% y 61% vs 68% y 53%. Log rank = 0.7, mostrado en la figura 19.



UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Figura 19. Curvas de sobrevida de acuerdo a la estadía en UCI del donante.



### Indice de riesgo de donante (IRD):

La sobrevida al año y a los 5 años de los receptores de trasplante hepático cuyos DO tuvieron un IRD mayor o igual de 4 comparada con los que utilizaron donantes con IRD menor de 4 fue: 58% y 44% vs 73% y 61%. Log rank = 0.1, mostrado en la figura 20.

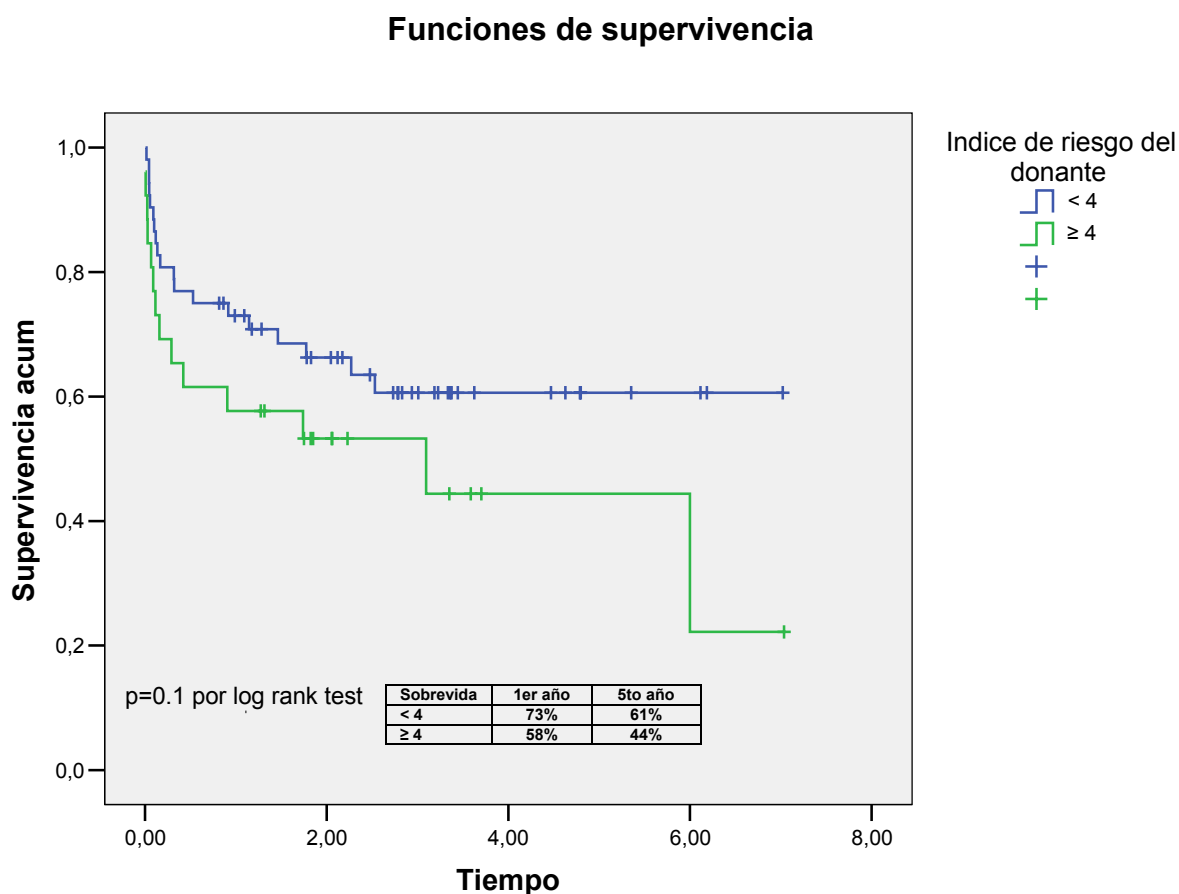


Figura 20 Curvas de sobrevida de acuerdo al Indice de Riesgo del Donante.

### **3.3.2 ANALISIS MULTIVARIADO POR REGRESION DE COX DE LOS FACTORES DEL DONANTE CON REPERCUSIÓN EN LA SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR DE TRASPLANTE HEPÁTICO**

Al realizar un análisis multivariado de sobrevida por regresión de Cox encontramos como factor de riesgo con significación estadística el peso mayor o igual de 80 Kg ( $p=0.03$ ) y un IRD igual o mayor de 4 puntos ( $p=0.03$ ), resultados que se presentan en la tabla 9.

Tabla 9. Resultados del análisis multivariado de los factores del donante con repercusión en la supervivencia del receptor de trasplante hepático

<b>Variables del donante</b>	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>Exp (B)</b>	<b>IC inferior</b>	<b>IC superior</b>
Edad mayor o igual a 50 años	1.62	0.18	5.06	0.45	56.72
Edad mayor o igual a 60 años	1.50	0.41	4.48	0.12	164.21
Peso mayor o igual a 80 kg	3.31	<b><u>0.03</u></b>	27.42	1.39	541.06
Estadía en UCI mayor o igual a 5 días	2.15	0.07	8.62	0.78	94.36
Hipotensión arterial	1.06	0.47	2.89	0.15	53.66
Parada cardiaca	3.47	0.11	32.27	0.42	2444.58
Dopamina mayor de 10 µg/kg/min	0.27	0.69	1.31	0.33	5.20
Uso de aminos	0.27	0.88	1.31	0.03	44.74
Enfermedades crónicas	-1.70	0.17	0.18	0.01	2.14
Infección	-0.97	0.54	0.37	0.01	9.13
Natremia mayor o igual a 155 meq/L	2.18	0.16	8.90	0.40	195.00
IRD mayor o igual a 4	2.35	<b><u>0.03</u></b>	10.57	1.22	91.35

B: Coeficiente del modelo de regresión, Exp (B): Razón de probabilidad, IC: Intervalo de confianza, UCI: Unidad de cuidados intensivos, IRD: Índice de riesgo del donante.

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

### 4.1 DONANTES DE ÓRGANOS CON CRITERIOS AMPLIADOS

La utilización de DCA en los programas de trasplante surge como alternativa ante la desproporción entre pacientes en lista de espera para trasplante y la disponibilidad real de órganos.<sup>106-109</sup>

Esta estrategia ha representado un aumento en el número de injertos realizados por los grupos de trasplantes con una disminución de los pacientes que mueren a la espera de un órgano.

En una investigación de la Agencia de Procuraduría de Órganos de Lousiana en EU, junto a la Comunidad de Trasplantes del mismo Estado, encontraron que entre los años 1991 y 1995 la cantidad de trasplantes realizados utilizando DCA osciló entre 31 y 48%.<sup>67</sup>

En regiones como en Hong Kong, donde no existe la cultura de la donación de órganos después de la muerte, se aplicó esta política más liberal sobre los criterios de aceptación de un DO y el trasplante hepático con DCA representó el 67% de los trasplantes realizados, disminuyendo la mortalidad en lista de espera y la necesidad de utilizar donantes vivos.<sup>110</sup>

En el Grupo del Center for Liver Disease and Transplantation del New York Presbyterian Hospital el uso de esta estrategia representó un incremento de 77% del acceso de pacientes al trasplante, y se redujo la mortalidad en lista de espera en 50% al compararse con datos regionales.<sup>111</sup>

En nuestra serie esta estrategia representó 54% de los trasplantes realizados.

Por lo tanto, al analizar aisladamente la utilización de DCA en un programa de trasplante hepático, representa una alternativa significativa para aumentar el

número de trasplantes, lo cual da respuesta a las listas de espera cada vez mayores.

#### **4.1.2 FACTORES DE RIESGO EN EL DONANTE DE ÓRGANOS**

##### **EDAD:**

La edad del donante ha sido reconocida por un importante número de estudios, como un factor muy relacionado con la función inicial del órgano trasplantado y sobrevida tanto del injerto hepático como del receptor, sin embargo, no existe un consenso acerca de qué edad emplear como límite de marginalidad y así algunos autores han utilizado los 50, 55 y 60 años.<sup>112-115</sup>

En nuestra serie utilizamos 25 DO de edad mayor o igual a 50 años (32%) y 7 DO con edad mayor o igual a 60 años (9%), siendo similar a las distribuciones recogidas en la literatura.

En el trabajo de Jacobbi y col en 118 DCA reportan 10 de ellos con edad mayor de 55 años (8.5%).<sup>67</sup> En la serie de Cuende y col. de la Organización de Trasplantes de España en 3 439 DO reportan 42% de DO con edades mayor o igual de 50 años.<sup>116</sup> Feng y col. en un estudio de 20 023 DO reportan un 30.1% de DO mayores de 50 años y un 13.8% mayores de 60 años.<sup>117</sup>

##### **PESO:**

El peso del donante, con punto de corte entre los 80 y 100 Kg., ha sido señalado por algunos autores como factor de riesgo por su posible relación con esteatosis hepática.<sup>98,118,119</sup>

En nuestra serie 8 DO, que representan el 10% de los utilizados tenía un peso mayor o igual a 80 Kg.

En la serie de Mor y col. reportan un 2.7% de los DO por encima de los 100 Kg y Tector y col. quienes utilizaron el índice de masa corporal (IMC), reportan 8.9% de DO por encima de 35 Kg/m<sup>2</sup>.<sup>98,118</sup>

Consideramos que esta variable está muy relacionada con características poblacionales regionales.

### **ESTADÍA EN UCI:**

Una estadía prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI) ha sido reconocida por algunos autores como un factor de riesgo para DPI. No existe un consenso sobre el punto de corte para evaluar el riesgo y así han sido planteados tres, cuatro o cinco días de estancia en UCI.<sup>98,119-121</sup>

En nuestra serie 13 DO (17%) tuvieron una estadía en UCI mayor o igual a 5 días, por tanto, se encuentra dentro de los rangos reportados por otros autores.

Mor y col. reportan un 22.8% de los DO con estadía en UCI mayor de 3 días, Briceño y col reportan un 17% de los DO con estadía superior a 4 días y Rull y col de Barcelona llegan a reportar un 75% de los DO con estadía superior a 5 días.<sup>98,120,121</sup>

### **HIPOTENSIÓN ARTERIAL DURANTE EL MANTENIMIENTO:**

La presencia de al menos una hora de hipotensión durante el mantenimiento del DO se presentó en nuestra serie en 50% de los DO, por encima de Cuende y col que la reportan en 33.3% y de Briceño y col que la encuentran en 10% de los DO durante el mantenimiento (aunque este último autor toma como criterio una TAS por debajo de 60 mmHg).<sup>116,120</sup>

Dentro de los factores de riesgo del donante, este fue el que con mayor frecuencia se presentó en nuestra serie.

Existen variables como la edad, la causa de muerte y el peso que no podemos modificar, pero otras sí son modificables con un correcto mantenimiento del donante.<sup>122</sup>

Se conoce que la hipotensión arterial es uno de los problemas más frecuentes que presenta un paciente en situación de muerte encefálica, explicada entre otros factores por la fisiopatología de esta condición, sin embargo, han surgido nuevas estrategias en el mantenimiento de los donantes de órganos que deberíamos comenzar a aplicar de forma más generalizada.<sup>123,124</sup>

### **PARADA CARDIACA**

Se presentó en 13% de nuestros DO, similar a la serie de Cuende y col donde se presentó en 12.6%.<sup>116</sup>

Esta variable es de causa multifactorial; pero puede estar relacionada igualmente al mantenimiento del DO, por lo que puede ser evitable o modificable con estrategias correctas de manejo del DO.<sup>125</sup>

### **DOPAMINA MAYOR DE 10 µg/kg/min**

Tradicionalmente el uso de la dopamina mayor de 10 µg/kg/min o de más de una amina en el mantenimiento de DO ha sido considerado como un factor perjudicial en el resultado de un trasplante.<sup>119</sup>

En nuestra serie 22 DO (28%) requirieron dosis de dopamina mayores de 10 µg/kg/min.

En la serie de Jacobi 8.5% de los DCA requirieron altas dosis de dopamina.<sup>67</sup> Briceño y col reportan 30.7% de los DO con requerimientos de dopamina a dosis mayores de 15 µg/kg/min y Markmann y col. 53.8% de los DO con requerimientos mayores de 10 µg/kg/min.<sup>120,126</sup>

Al correlacionar el uso de altas dosis de dopamina en sólo 28% de los DO con la presencia de hipotensión arterial durante el mantenimiento del DO en 50%, es deducible que el porcentaje de DO con altos requerimientos de dopamina debería haber sido mayor en nuestra serie, de donde se infiere un mantenimiento no óptimo del DO.

## **ENFERMEDADES CRÓNICAS**

Los antecedentes patológicos personales de HTA y DM en el DO pueden tener un efecto negativo en los resultados del trasplante, si no se realiza una correcta evaluación.<sup>116,127</sup>

Jacobi reporta HTA como antecedente patológico personal en 17.8% de los 118 DCA utilizados por su grupo y Cuende en 24.3%. En la serie de Cuende se reportan antecedentes de DM en 5.8% de los DO.<sup>67,116</sup>

En los EU, en el período comprendido entre 1995 y el año 2000, 18.5% de los donantes cadavéricos tenían antecedentes de HTA y 2.9% de DM.<sup>128</sup> En el año 2000 estas cifras habían ascendido a 20% y 6% respectivamente.<sup>124</sup>

En nuestra serie se encontró 31% de los DO con antecedentes patológicos personales de HTA y sólo en un caso el antecedente de DM.

Estas son variables de los donantes no modificables y muy relacionadas con prevalencias poblacionales.



## **INFECCIÓN**

El DO con diagnóstico de infección era rechazado para trasplante en sus inicios, sin embargo, ante la carencia de donantes se ha convertido en uno de los criterios ampliados.<sup>129-132</sup>

La infección o colonización bacteriana puede estar presente hasta en 60% de los donantes cadavéricos y se localiza principalmente en las vías respiratorias y urinarias, 15% pueden presentar neumonía evidenciable mediante radiografía de tórax y 10% hemocultivo positivo.<sup>133</sup>

En nuestra serie no se utilizó ningún órgano de donante positivo para virus de hepatitis C, aunque esta estrategia ha sido utilizada por algunos grupos, quienes los ofrecen a pacientes con cirrosis hepática causada por este virus, en lista de espera para trasplante.<sup>134-136</sup>

Nuestro grupo guiado por el documento de consenso del grupo GESITRA: “Criterios de selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones” y otros trabajos revisados, ha utilizado 15 (19%) DO con diagnóstico de infección bacteriana.<sup>130,132,137</sup>

En estos casos se utilizó un tratamiento antibiótico empírico o guiado por cultivos en el receptor de trasplante y en ningún caso existió transmisión de la enfermedad, similar a lo descrito en la literatura.<sup>131,138</sup>

En la serie de Cuende y col reporta infección bacteriana en 13% de los DO y Rull y col en 28% de los DO estudiados por ellos.<sup>116,121</sup>

## **HIPERNATREMIA**

La hipernatremia en el DO ha sido considerada como un criterio de marginalidad aunque algunos autores no han demostrado esta asociación. En

cuanto al valor de la natremia no ha existido un consenso y los reportes toman como cifras de corte 155, 160 ó 170 meq/L.<sup>67,117,120</sup>

En nuestra serie se encontraron valores de natremia mayor o igual a 155 meq/L en 12 de los DO (15%) y mayor o igual a 170 meq/L en 2 de los DO (3%), resultados acordes a lo reportado en la literatura.

En la serie de Jacobi reportan valores de natremia igual o mayor a 160 meq/L en el 42.4% de los DO.<sup>67</sup> Briceño y col reportan 6% de DO con valores de natremia mayor de 155 meq/L y Feng y col. 2.6% de DO con valores de natremia mayor de 170 meq/L.<sup>117,120</sup>

#### **4.2 FACTORES DE RIESGO EN EL DONANTE DE ÓRGANOS PARA DISFUNCIÓN PRIMARIA DE INJERTO Y SOBREVIDA DEL PACIENTE A LARGO PLAZO.**

##### **EDAD:**

Diferentes estudios han comprobado una disminución del tamaño hepático asociada al proceso de envejecimiento, cuantificable en 37% desde los 24 hasta los 91 años. Desde el punto de vista histológico se ha observado en el hígado senil un aumento de lipofucsina y de los espacios de Disse debido a un aumento de la matriz colágena, sin embargo, en cuanto a su funcionalidad no se han encontrado cambios significativos con el envejecimiento. No se describen variaciones con la edad de las pruebas de función hepáticas, transaminasas, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa, 5-nucleotidasa, ni en las reacciones de fase II (conjugación) y si solo un retardo en las reacciones fase I (redox, mutilación alquilación y acetilación).<sup>139</sup>

Con estos elementos y ante la carencia de donantes de órganos para suplir las demandas del trasplante se fue ampliando la edad, como criterio, para la selección del donante y así comenzaron a utilizarse donantes mayores de 50 y 60 años habiéndose descrito el uso de donantes mayores de 80 años para trasplante hepático con resultados aceptables.<sup>140-145</sup>

En nuestra serie los trasplantes realizados con donantes iguales o mayores a 50 años y mayores o iguales a 60 años no se asociaron a DPI en mayor porcentaje que los que utilizaron donantes de menores edades, 40% vs 60% y 29% vs 71%.

Resultados similares que relacionan un donante de edad avanzada con función inicial adecuada del injerto reporta Washburg en el New England Deaconess Hospital en Boston, donde al trasplantar 29 hígados de donantes mayores de 60 años no encontraron diferencias significativas en los primeros diez días postrasplante en los niveles de transaminasas y tiempo de protrombina.<sup>146</sup>

Zhao y col analizaron 108 donantes hepáticos, y demostraron que el trasplante con donantes de edad igual o mayor a 60 años es un proceder válido, al lograr una función adecuada del injerto en el postrasplante.<sup>147</sup> Resultados similares reporta Borchert y col.<sup>148</sup>

Por otra parte existen autores que sí han relacionado la edad avanzada en el donante con la DPI lo que evidencia el carácter multifactorial de esta complicación. Ploeg y col analizaron 331 trasplantes hepáticos mediante un modelo de regresión y análisis multivariado con el objetivo de determinar los factores asociados a DPI y señalan, entre otros, la edad del donante superior a los 50 años.<sup>99</sup>

En cuanto a la relación de la edad avanzada del donante con la supervivencia a largo plazo del receptor existen resultados dispares.

En nuestra serie al aplicar las curvas de sobrevivencia de Kaplan Meir, la utilización de donantes mayores o iguales a 50 años se asoció con una menor sobrevivencia al año y a los 5 años al comparar con trasplantes realizados con donantes de menor edad: 60%, 42% vs 72%, 60% aunque sin significación estadística.

Sí encontramos una relación significativa ( $p=0.03$ ) entre la utilización de donantes mayor o igual a 60 años y una pobre sobrevivencia al año: 28% vs 72%.

Estos resultados son concordantes con algunos de los trabajos de la literatura revisada, donde la edad avanzada en el donante representa un factor de riesgo para la supervivencia a largo plazo.<sup>149-152</sup>

En el trabajo de Washburg, como en el nuestro, aunque la utilización de donantes de edad avanzada no se relacionó con una pobre función inicial del injerto, sí estuvo relacionada con una disminución de la supervivencia del injerto y del receptor al año: 45% vs 75% y 59% vs 79%.<sup>146</sup>

Santori y col apoyan estos resultados con los del European Liver Transplant Registry Group y el Italian National Transplant Center.<sup>153</sup>

Aunque, como fue mencionado, el hígado mantiene su función con el decursar de los años, en el proceso de la donación y el trasplante, un hígado senil se ha relacionado con mayor predisposición al daño endotelial por isquemia fría, un mayor riesgo de inflamación, trombosis y rechazo mediado por células T, lo que puede interferir en su función de síntesis y capacidad regenerativa, explicando un pobre resultado del trasplante a largo plazo.<sup>139</sup>

En nuestra serie al aplicar un modelo de regresión de Cox para variables del donante relacionadas con la supervivencia del receptor ésta no se relacionó

con la edad del donante por encima de los 50 y/o 60 años. Otros autores coinciden en este resultado.<sup>140-145,154</sup>

Tras realizar un análisis diferenciado en nuestra serie con respecto a la supervivencia a largo plazo en receptores de trasplante por cirrosis hepática secundaria a virus de hepatitis C de acuerdo a la utilización o no de un donante mayor o igual a 50 años no demostró diferencias en la supervivencia al año entre ambos grupos, aunque en la literatura han comenzado a aparecer trabajos donde relacionan una edad avanzada en el donante con peores resultados de supervivencia en injertos y receptores de trasplante hepático por virus de hepatitis C.<sup>155-159</sup> Sin embargo no solo la edad del donante es la variable que explica un mal resultado en este tipo de receptor, también, según opinión de distintos autores influyen otros factores.<sup>160,161</sup>

Los resultados de nuestro modelo de regresión de Cox y las curvas de supervivencia sugieren que una edad mayor de 50 – 60 años en el donante, aunque no es una contraindicación absoluta para la donación, es una variable que debe ser tomada en cuenta junto a la existencia de otros factores de riesgo en el donante, como ha sido señalado en el trabajo de Alkofre y col donde se plantea que el reconocimiento de la edad avanzada como única variable adversa es un prerrequisito para su utilización exitosa.<sup>162</sup>

En el donante añoso pueden coexistir otras comorbilidades asociadas, tales como: HTA, DM y neoplasias las que deben ser evaluadas y tomadas en cuenta para decidir su utilización o no.

La aceptación de un donante de edad avanzada requiere además de una correcta valoración de otros factores de riesgo, de un mantenimiento, preservación y proceder quirúrgico exquisitos.

## **SEXO:**

El sexo femenino del donante ha sido asociado por algunos autores como un factor de riesgo para una peor sobrevida del injerto, sobre todo al ser trasplantado en un receptor masculino, sin que haya sido afirmado por otros.<sup>163-170</sup>

En nuestro estudio no existió diferencia significativa al relacionar el sexo del donante con la función inicial del injerto hepático, no hubo tampoco relación con la supervivencia a largo plazo del receptor de trasplante hepático, resultados similares encontraron Ploeg y col.<sup>99</sup>

Al analizar la sobrevida, al año, de los cuatro grupos formados al relacionar el sexo del donante con el sexo del receptor, encontramos una mejor sobrevida al año en el grupo: donante masculino, receptor masculino (73%) y las sobrevidas más bajas en los grupos: donante masculino, receptor femenino (63%) y donante femenino, receptor masculino (64%); sin existir una diferencia estadística significativa.

Esta relación desfavorable entre donante femenino y receptor masculino se describió en trasplantes renales, y fue atribuida en sus inicios a una posible disminución del número de nefronas en los riñones femeninos. Para aclarar esta asociación Zeier y col diseñaron un estudio al analizar 119 195 trasplantes renales, 25 432 trasplantes de corazón y 16 410 trasplantes hepáticos en cuanto a la relación sexo donante-receptor y sobrevida del injerto.<sup>171</sup>

En el caso de los trasplantes hepáticos, la sobrevida del injerto hepático en toda la serie no mostró diferencias significativas de acuerdo al sexo del donante. Al realizar subgrupos de acuerdo al área geográfica, encontraron una peor sobrevida actuarial en centros de Norteamérica cuando un órgano de

donante femenino fue trasplantado en un receptor masculino RR: 1.22,  $p=0.01$ , mientras que en centros europeos no se demostró esta asociación. En este trabajo se demostró, además, una mayor incidencia de episodios de rechazo celular agudo en receptores femeninos de trasplante hepático, independientemente del sexo del donante, aunque sin significación estadística.<sup>171</sup>

Una teoría inmunológica relacionada con el sexo fue propuesta ante el hallazgo de mayor incidencia de episodios de rechazo, habiendo sido descrito en animales una mayor expresión de de antígenos HLA y mayor antigenicidad en órganos femeninos.<sup>172</sup>

Otras posibilidades consideradas fueron la influencia de los cromosomas y hormonas sexuales femeninas en las células endoteliales vasculares y la distinta susceptibilidad al daño isquemia-reperfusión de acuerdo al sexo del donante.<sup>171,173,174</sup>

## **PESO:**

Nuestro estudio tuvo como una de sus limitaciones el haber utilizado el peso del donante y no el índice de masa corporal, variable más fiel como evaluación antropométrica, aunque es de señalar que la variable peso ha sido utilizada por algunos autores.<sup>98,119</sup>

Otra limitante fue el no evaluar por estudios histológicos el porcentaje de grasa en el hígado a trasplantar, siendo reconocida la esteatosis hepática, con más de 30% de infiltración grasa como uno de los principales factores de riesgo para DPI.<sup>175,176</sup> Esto no fue posible en nuestro grupo por problemas logísticos y la infiltración grasa quedaba a criterio del cirujano extractor, por evaluación

macroscópica en el momento de la extracción, y fueron desechados los hígados esteatósicos por inspección.

No obstante, lo señalado decidimos incluir en el análisis el peso del donante como una variable posiblemente relacionada con esteatosis hepática, cuando se encontraba igual o mayor a 80 Kg.

En nuestra serie no existió diferencia entre donantes menores o mayores de 80 Kg de peso y presencia de DPI.

Al evaluar esta variable en el estudio multivariado de sobrevida, sí encontramos una relación significativa entre un peso en el donante, mayor o igual a 80 Kg y un peor resultado en la sobrevida del receptor a largo plazo, como han demostrado otros autores.<sup>98,177</sup>

Este aspecto posiblemente sea explicado por una mayor probabilidad de esteatosis hepática en donantes de mayor peso, como ha sido demostrado en la literatura.<sup>98</sup>

En el estudio de Mor y col un peso en el donante mayor a 100 Kg se asoció de forma significativa con pérdida del injerto hepático a los 3 meses de trasplantado.<sup>98</sup>

Teniendo en cuenta estos resultados y conociendo que los cambios esteatósicos no siempre son apreciados macroscópicamente consideramos se debe realizar biopsia hepática en donantes de peso mayor o igual a 80 Kg para decidir su aceptación, como ha sido diseñado por otros grupos.<sup>175,176,178,179</sup>

## **ENFERMEDADES CRONICAS:**

Los antecedentes patológicos personales de HTA y DM en el DO pueden tener un efecto negativo en los resultados del trasplante.<sup>133</sup>



La diana principal del daño que causa la HTA y la DM es el árbol vascular, incluyendo la vasculatura de órganos como riñones y corazón, sin embargo pacientes con control de estas enfermedades presentan lesiones mínimas y pueden sus órganos ser utilizados para trasplante con buenos resultados.<sup>180,181</sup>

En nuestra serie los antecedentes patológicos personales de HTA y DM en el DO no se relacionaron con la presencia de DPI, ni tuvieron impacto negativo en la sobrevida en el análisis multivariado, traduciendo una correcta evaluación del DO, como ha sido demostrado por otros autores.<sup>180,181</sup>

Es de señalar que en el análisis por curvas de sobrevida, los receptores que recibieron un órgano de un donante con este antecedente mostraron una menor sobrevida al año y cinco años, con una significación limítrofe ( $p=0.05$ ); resultado similar a la serie de Cuende y colaboradores.<sup>116</sup> Estos resultados justifican un análisis más detallado de datos del DO, como tiempo de evolución de estas enfermedades (si están presentes), tratamiento medicamentoso, entre otros y valorar si es un factor aislado o se presenta junto a otros. En la propia serie de Cuende y col. describen un peor resultado cuando la HTA era de más de tres años de evolución y requería de tratamiento medicamentoso.<sup>116</sup>

#### **HIPOTENSIÓN ARTERIAL DURANTE EL MANTENIMIENTO DEL DO:**

La presencia de episodios de hipotensión arterial durante el mantenimiento del DO ha sido asociada con una pobre función inicial del injerto hepático.<sup>182,183</sup>

En nuestro estudio esta variable no tuvo relación significativa con la presencia de DPI, ni existieron diferencias significativas en el tiempo medio en horas de hipotensión arterial en el DO al comparar el grupo que hizo DPI con el que no sufrió esta complicación.

Tampoco existió impacto negativo en la supervivencia del receptor de trasplante hepático que recibió el órgano de un donante con antecedentes de hipotensión arterial durante el mantenimiento, resultados similares a los de otros autores.<sup>184</sup>

Ha sido demostrado que bajo condiciones de hipotensión, hipoxia y flujo sanguíneo hepático reducido secundario al estado de muerte encefálica, la perfusión de las células hepáticas puede ser mantenida como resultado del aumento de la fenestración del endotelio sinusoidal, aún cuando el flujo sanguíneo sinusoidal esté disminuido.<sup>185</sup>

Lin y col evaluaron la tolerancia hepática a la hipotensión en dos modelos animales, uno de muerte encefálica y otro de shock hemorrágico. En el modelo de muerte encefálica, a pesar de haber existido una disminución significativa de la tensión arterial sistólica, la tasa de cuerpos cetónicos arteriales (TCCA) fue mantenida cerca del valor control y al realizarse estudios histológicos por microscopía óptica, no se demostraron cambios isquémicos en las regiones centrolobulillares al utilizar técnicas de coloración con hematoxilina y eosina. Por otra parte, en el modelo de shock hemorrágico se demostró una disminución de la TCCA al ocurrir la hipotensión y un aumento significativo de los niveles de lactato, como expresión de un daño celular hepático.<sup>186</sup> Dichos estudios justifican nuestros resultados.

## **PARADA CARDIACA**

La presencia de algún episodio de parada cardiaca en el DO no se asoció con mayor riesgo de DPI ni tuvo significación en el análisis multivariado de supervivencia.

Si bien los hígados de donantes que han sufrido parada cardiaca pueden sufrir un daño isquémico, nuestro estudio ni otros revisados encuentran esta relación.<sup>187-189</sup>

Wilson y col al comparar la evolución del injerto hepático en 40 DO que habían sufrido de PC con otros 40 DO sin este antecedente, no encontraron diferencia en cuanto a función hepática post trasplante, un estudio similar de Totsuka y col reporta iguales resultados.<sup>187-189</sup>

### **USO DE AMINAS DURANTE EL MANTENIMIENTO DEL DONANTE DE ÓRGANOS:**

El uso de altas dosis de aminos durante el mantenimiento del DO o el uso de combinaciones (más de una amina) ha sido asociado con la presencia de DPI.<sup>119</sup>

En nuestro estudio no existió diferencia significativa entre el uso de aminos o no durante el mantenimiento del DO y la presencia de DPI, hallazgos similares encontrados por otros autores.<sup>121</sup>

Es de señalar que en el grupo que utilizó norepinefrina durante el mantenimiento del DO (aunque fue pequeño: 6 pacientes) no se presentó en ninguno DPI, siendo de significación estadística,  $p = 0.03$ .

Al asociar esta variable (uso de aminos) con la supervivencia del receptor de trasplante hepático, no existió relación significativa, resultados similares reportan Tector y col.<sup>118</sup>

El grupo de receptores hepáticos en que se utilizó norepinefrina durante el mantenimiento del DO, tuvo una sobrevida al año mayor: 80% vs 65%, sin significación estadística.

Este resultado, de validarse en estudios de mayor casuística sería de una importante contribución en los protocolos de mantenimiento del DO.

Estudios previos han demostrado que el daño cerebral es acompañado de una liberación masiva de citoquinas pro-inflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleuquina 1-beta, estimulando la síntesis y expresión de moléculas de adhesión (E-selectina, ICAM-1, VCAM-1) en el lecho vascular periférico.<sup>190,191</sup> La interacción de las moléculas de adhesión endoteliales con los ligandos correspondientes en la superficie de los leucocitos es la que produce la migración de células inflamatorias como paso inicial de la cascada inflamatoria.<sup>192</sup>

Existen evidencias crecientes en la literatura de que las catecolaminas modulan tanto las células de adhesión como la respuesta inflamatoria del sistema inmune, por lo tanto su uso en el DO puede disminuir la inmunogenicidad del órgano antes del proceso del trasplante, y favorece su sobrevida.<sup>193</sup>

Por otra parte, durante la muerte encefálica se produce una vasoconstricción abdominal, seguida de vasodilatación lo que genera una disminución en la presión de perfusión esplácnica y se ha documentado una disminución de los niveles basales de norepinefrina endógena.<sup>116</sup>

Schnuelle y col diseñaron un estudio para evaluar el efecto de la utilización de aminas en el DO en la sobrevida del órgano trasplantado, fueron evaluados 2428 trasplantes renales, 761 trasplantes hepáticos y 728 trasplantes cardiacos; que demostró un efecto beneficioso en la sobrevida a largo plazo del injerto renal, perjudicial en injertos cardiacos y un escaso beneficio en el injerto hepático sin significación estadística.<sup>192</sup>

Este efecto beneficioso sobre la incidencia de DPI y en la supervivencia a largo plazo del receptor de trasplante hepático solo ha sido reportado por Cuende y col quienes demostraron un efecto protector de la norepinefrina aún al utilizar dosis mayor de 1 µg/kg/min y al ser utilizada sin dopamina asociada.<sup>116</sup>

### **INFECCIÓN:**

La transmisión donante-receptor de bacterias a través del injerto con resultado de pérdida del injerto o muerte del receptor está documentada en la literatura.<sup>194-198</sup> Sin embargo, el tratamiento antibiótico adecuado en el donante y/o en el receptor previene la infección en este último; con esta estrategia los receptores de estos órganos no tienen complicaciones diferentes, ni más complicaciones médicas o quirúrgicas, ni peor supervivencia del injerto y el receptor, comparados con receptores de órganos de donantes sin infección.<sup>131,133,199-201</sup>

El diagnóstico de infección bacteriana en el DO en nuestra serie no representó mayor riesgo para la función inicial del injerto.

Los receptores de trasplante cuyos donantes tenían diagnóstico de infección tuvieron menor supervivencia al año de trasplante: 60% vs 70%, sin existir una relación significativa.

Esta variable tampoco representó un riesgo significativo al emplear un modelo multivariado, resultados similares a la literatura revisada.<sup>131,133,199-201</sup>

## **HIPERNATREMIA:**

La hipernatremia en el donante es debida a la combinación de varios factores, como son, la restricción de líquidos tras la lesión encefálica, la diabetes insípida de origen central y el uso de diuréticos osmóticos.<sup>162</sup>

Varios autores indicaron hace años que la hipernatremia del donante era un factor relacionado con una peor función inicial del injerto hepático.<sup>120,188</sup>

En nuestro estudio no existió relación entre niveles elevados de natremia en el DO y la función inicial del injerto hepático, pudiendo estar asociado a correcciones durante el mantenimiento, como han demostrado otros autores.<sup>202</sup>

La hipernatremia (Na mayor o igual de 155 meq/L) tampoco fue un factor de riesgo en el análisis multivariado de supervivencia, al igual que lo reportado por otros autores.<sup>203,204</sup>

## **CAUSA DE MUERTE:**

Al relacionar la causa de muerte del donante con la función inicial del injerto hepático no se encontró una relación significativa.

Al ser relacionada esta variable con la supervivencia al año del receptor de trasplante hepático encontramos una mejor sobrevida al año (87%) en el grupo de donantes fallecidos por causas distintas (este grupo incluía: encefalopatía hipóxica, accidente vascular cerebral isquémico y meningoencefalitis bacteriana) al TCE y la HIC, y la peor sobrevida al año en receptores de donantes fallecidos por HIC (58%).

Al revisar la literatura respecto a la causa de muerte del donante como factor de riesgo para la DPI los resultados son contradictorios, autores como

Mimeault y Gonzalez relacionan el TCE con mayor incidencia de DPI y Ploeg a la HIC.<sup>99,101,205</sup>

Resultados similares a los nuestros reporta Cuende quien encuentra una mejor sobrevida en los receptores de donantes en muerte encefálica por encefalopatía hipóxica y la peor sobrevida en donantes en muerte encefálica por HIC.<sup>116</sup>

Estos peores resultados al utilizar órganos de donantes fallecidos por HIC posiblemente dependan de una mayor edad del donante y mayor incidencia de enfermedades asociadas con efectos negativos sistémicos, incluyendo al hígado.

En un análisis realizado por el Registro Científico de Receptores de Trasplantes de EU identifican a la HIC como causa de muerte en el donante como un factor de riesgo de disfunción del injerto, sin embargo, plantean que esta sola variable no define a un donante como DCA; sino solo al estar asociada a otro factor de riesgo.<sup>54</sup>

### **ESTADÍA EN UCI:**

La estancia prolongada en cuidados intensivos del DO es reconocida por algunos autores como un factor de riesgo a tener en cuenta.<sup>98,120,121</sup>

Greig demostró que los injertos con estancias superiores a 3 días presentaron en el receptor mayor tasa de DPI (35% vs. 15%) comparados con estancias menores, en su estudio de regresión logística confirmó que la estancia en UCI era un factor de riesgo de mala evolución del injerto.<sup>206</sup>

El donante con estancia en UCI prolongada suele presentar una situación hemodinámica y metabólica límite con frecuentes infecciones, desnutrición

protéica o el fallo de algún órgano. Dicha situación es la que probablemente repercute en la función hepática, propiciando la disfunción que algunos injertos presentan.

En nuestra serie no existió diferencia entre la media de días en UCI del donante cuyo receptor hizo DPI y el que presentó una función inicial adecuada: 2.24 vs 2.54 días.

Al evaluarse la presencia de DPI en receptores de donantes con una estadía en UCI mayor o igual a cinco días no se encontró una relación significativa.

Como variable asociada a la sobrevida, su relación no tuvo significación estadística, traduciendo posiblemente un manejo adecuado del paciente neurocrítico. Estos resultados son similares a los de otros autores.<sup>204</sup>

Es de señalar que el estudio multivariado, esta variable mostró una relación cercana a la significación estadística ( $p = 0.07$ ) por lo que consideramos debe ser analizada su presencia cuando se asocia a otros factores de riesgo conocidos para decidir el uso de un DCA.

#### **INDICE DE RIESGO DEL DONANTE:**

En la literatura reciente comienzan a aparecer trabajos que dan mayor importancia a la utilización de índices de riesgo basados en la asociación de variables que a la valoración de variables aisladas como riesgo para DPI y/o pobre sobrevida de injerto y receptor.<sup>54,117,207,208</sup>

En nuestro grupo utilizamos desde un inicio el IRD para evaluar a los DO.

En este estudio un IRD mayor o igual a 4 no representó un riesgo para una pobre función inicial del injerto hepático.



En nuestra serie es de señalar que no encontramos asociación entre ninguna variable evaluada del DO y DPI, ni en su evaluación aislada ni en asociación, entre ellas, al utilizar el IRD.

La incidencia de DPI en nuestra serie es alta al compararla con la literatura, (aunque como hemos señalado anteriormente, existen criterios no adoptados en consenso para su diagnóstico), por lo que al no encontrarse asociación con variables del donante, se deben realizar estudios que evalúen factores del receptor y del propio acto del trasplante, pues esta complicación es asociada con una menor sobrevida del receptor de trasplante.<sup>209</sup> En un estudio previo de nuestro grupo, la DPI fue asociada a un grado avanzado en la clasificación de Child Pugh en el receptor y a la presencia de hipotensión arterial intraoperatoria en el acto del trasplante.<sup>210</sup>

Avolio y col al igual que en nuestro estudio, relacionan la DPI con factores del receptor y con incidencias transoperatorias en el trasplante, más que con factores del donante.<sup>211</sup>

En cuanto al análisis multivariado por regresión de Cox, un IRD mayor o igual a 4 en el DO, se relacionó significativamente con una pobre supervivencia a largo plazo.

Esto concuerda con lo revisado en la literatura sobre la asociación de factores de riesgo más que factores aislados y su impacto negativo en la sobrevida del receptor de trasplante hepático.<sup>54,117</sup>

Ha sido descrito por varios autores el uso de hígados esteatósicos e hígados añosos; pero controlando otras variables como el estado del receptor, guiados por las clasificaciones de Child Pugh y MELD y el tiempo de isquemia.<sup>212,213</sup>

El trasplante hepático es un proceder que ha demostrado beneficios muy bien establecidos en los pacientes que lo requieran, la probabilidad para receptores con grado avanzado de la enfermedad hepática de morir a la espera de un órgano, es mayor que la probabilidad de un trasplante con pobres resultados al utilizar la estrategia del uso de DCA; pero, a su vez el ofrecer un hígado con un alto riesgo de no función a un receptor en espera sería éticamente inaceptable. Aunque los criterios de distribución actual casi solo consideran la compatibilidad de grupo sanguíneo, cada equipo de trasplante debe tener bien evaluado los receptores en espera mediante modelos adecuados como el MELD y hacer una correcta evaluación del donante mediante índices de riesgo. Además debe controlar otras variables como el tiempo de isquemia, y ofrecer los órganos de los DCA solamente a receptores con probabilidades de éxito al trasplantarse con ellos, al ser controladas otras variables que van desde la etiología del daño hepático, tiempo de isquemia hasta la experiencia del equipo quirúrgico.<sup>214-231</sup>

En la actualidad la metodología de distribución de órganos contempla la prioridad basada en la gravedad de la enfermedad hepática terminal y los modelos empleados se basan en la predicción del riesgo de muerte en la espera, y asumen un riesgo similar para todos los donantes.<sup>232</sup>

En esta tesis se demuestra el riesgo diferenciado de acuerdo a las características del donante, justificando cambios en los criterios de distribución actuales, no solo basados en la probabilidad de morir en la espera; sino en la probabilidad de sobrevivir al trasplantarse con el hígado de un donante determinado.

Para evaluar correctamente en un futuro la utilización de DCA deberíamos además de controlar variables como el tiempo de isquemia, experiencia del grupo, etc, emplear protocolos adecuados post trasplante. Recientemente Casale y col han demostrado que los receptores de DCA tienen perfiles farmacocinéticos diferentes de ciclosporina; hallazgo que debe tenerse en cuenta para evitar concentraciones en sangre subterapéuticas o efectos tóxicos.<sup>233</sup>

Nuestros resultados demuestran el riesgo real de la utilización de un DCA en la sobrevida del receptor de trasplante hepático, por lo tanto, consideramos que su utilización debe llevar un consentimiento informado del receptor sobre esta situación y solo ser ofrecido cuando el riesgo de muerte en la espera de un trasplante sea mayor que el riesgo que implica la utilización de un DO con estas características, como ha sido planteado por otros autores.<sup>54,234</sup>

En resumen, aunque en este estudio no se encontraron variables del DO asociadas a la aparición de DPI; sí existieron variables de riesgo que se asociaron con una peor sobrevida al año y los cinco años del receptor de trasplante hepático, que demuestran la necesidad de tener en cuenta las características del donante para su utilización y distribución en un programa de trasplante hepático.

## CONCLUSIONES

- I. La utilización de donantes con criterios ampliados en nuestro programa de trasplante hepático, representó una alternativa válida para aumentar el número de trasplantes con resultados aceptables.
- II. El donante con criterios ampliados se utilizó con mayor frecuencia que el clásico donante ideal; lo que permitió realizar el trasplante hepático a pacientes en lista de espera.
- III. El factor de riesgo más frecuente fue la presencia de hipotensión arterial durante el mantenimiento, un factor corregible con un correcto protocolo de mantenimiento del donante potencial. En segundo y tercer lugares encontramos la edad del donante mayor o igual a 50 años y la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles.
- IV. La utilización de donantes de órganos con criterios ampliados no se asoció con disfunción primaria del injerto hepático.
- V. La utilización de donantes de órganos con peso corporal mayor o igual a 80 Kg o con Índice de Riesgo del Donante mayor o igual a 4 implicó una menor sobrevida del receptor de trasplante hepático, lo que permite definir estas características del donante como factores de riesgo independientes para la supervivencia.

## **RECOMENDACIONES:**

- I. Se sugiere realizar estudios que evalúen el posible efecto protector del uso de la norepinefrina durante el mantenimiento del donante sobre la función inicial del injerto.**
- II. Se propone realizar estudios sobre factores de riesgo para la incidencia de Disfunción primaria del injerto hepático que contemplen variables del receptor de trasplante y del propio acto del trasplante.**
- III. En donantes de órganos de peso corporal mayor o igual a 80 Kg se debe realizar biopsia hepática antes del trasplante para evaluar el porcentaje de infiltración grasa del órgano.**
- IV. Para la evaluación del donante potencial de órganos se debe generalizar el uso del Índice de Riesgo del Donante.**

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:**

1. Kahan BD: Ghanesa. The primeval Hindu xenograft. *Transplant Proc* 1983; 21 (suppl 1): 1 – 8.
2. Carrell A. La technique operatoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des visceres. *Lyon Med* 1902; 98: 859 – 876.
3. Ullman E. Tissue and organ transplantation. *Ann Surg* 1914; 60: 195 – 215.
4. Medawar PB. The behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J. Anat* 1944; 78: 176-199.
5. Hamilton DNH, Reid WA. Yu Yu Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 289 – 294.
6. Calne RY. The rejection of renal homografts: inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. *Lancet* 1960; 1: 417.
7. Calne RY, Thiru S, Mc Master P. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2: 1323 – 1327.
8. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaula KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-676.
9. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA. Factors determining shortand long-term survival after orthotopic liver homotransplantation in the dog. *Surgery* 1965; 58: 131-155.
10. Starzl TE, Groth CT, Brettsschneider L. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968; 168: 362-415.
11. Abdo A. Trasplantes de órganos en Cuba: Reseña Histórica. *Revista del Personal de la Salud (AMECA)* (en prensa 2008)

12. González L. Orthotopic liver transplantation: case presentation with survival in Cuba. *Rev Cubana Cir* 1989; 28:101.
13. Abdo A, González L, López O, Cepero M, Collera S, Domínguez J, et al: 100 Trasplantes hepáticos en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba en Actualización en Trasplantes 2006; ed. Comisión de Trasplantes. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla, España 2006. pp 402 – 407.
14. Voronoy YY. Sobre el bloqueo del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre la transplatación del riñón cadavérico como método de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicación. *El Siglo Med* 1936; 97: 296 – 298.
15. Mollaret P, Goulon M. Le coma depasse. *Rev Neurol* 1959; 101: 3 – 15.
16. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death: A definition of irreversible coma. *JAMA* 1968; 205: 337 – 340.
17. Alvarez J, Del Barrio MR: Introducción en Alvarez J, Del Barrio MR. Donantes a corazón parado. Experiencia del Hospital Clínico San Carlos (Madrid) ed. Editorial Complutense S. A. Madrid 1997, pp 13 – 38.
18. Friend PJ, Imber CJ. Current status of liver transplantation. *Methods Mol Biol* 2006; 333:29-46.
19. O'Grady JG. Corticosteroid-Free Strategies in Liver Transplantation. *Drugs* 2006; 66(14):1853-1862.
20. Keegan MT, Plevak DJ. Critical care issues in liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin* 2006; 44(4):1-6.

- 21.** Fukudo M, Yano I, Masuda S, Goto M, Uesugi M, Katsura T, et al. Population pharmacokinetic and pharmacogenomic analysis of tacrolimus in pediatric living-donor liver transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2006 Oct; 80(4):331-45.
- 22.** Sugawara Y, Makuuchi M. Liver transplantation for hepatitis B-related cirrhosis: recent advances. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13(5):378-81.
- 23.** De Gottardi A, Morard I, Dumortier J, Majno P, Mentha G, Giostra E. Management of patients after liver transplantation. *Rev Med Suisse* 2006 Sep 6; 2(77):1952-4.
- 24.** Jain A. Microemulsion cyclosporine with C(2) monitoring and tacrolimus in liver transplantation with or without hepatitis C virus infection. *Liver Transpl* 2006 Oct; 12(10):1452-4.
- 25.** Corman SL, Coley KC, Schonder KS. Effect of Long-term Tacrolimus Immunosuppression on Renal Function in Liver Transplant Recipients. *Pharmacotherapy* 2006 Oct; 26(10):1433-7.
- 26.** Kato T, Sato Y, Kurosaki I, Yamamoto S, Hirano K, Nakatsuka H, et al. FK506 may reduce early liver injury following living related liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2006 Jul-Aug; 53(70):580-3.
- 27.** Schiano TD, Charlton M, Younossi Z, Galun E, Pruett T, Tur-Kaspa R, et al. Monoclonal antibody HCV-AbXTL68 in patients undergoing liver transplantation for HCV: results of a phase 2 randomized study. *Liver Transpl* 2006 Sep; 12(9):1381-9.
- 28.** Meine MH, Zanotelli ML, Neumann J, Kiss G, de Jesus Grezzana T, Leipnitz I, et al. Randomized clinical assay for hepatic grafts preservation



- with University of Wisconsin or histidine-tryptophan-ketoglutarate solutions in liver transplantation. *Transplant Proc* 2006 Jul-Aug; 38(6):1872-5.
- 29.** Fishbein TM, Miller CM. Expanding the pool of donor livers. *Current Opinión in Organ Transplantation* 1996; 1: 76 – 81.
- 30.** UNOS. United Network for Organ Sharing. [http:// disponible en: \*\*http://www.UNOS.org\*\*](http://www.UNOS.org) última visita: 18 de septiembre de 2006.
- 31.** Baskin-Bey ES, Kremers W, Stegall MD, Nyberg SL. United Network for Organ Sharing's expanded criteria donors: is stratification useful?. *Clin Transplant* 2005 Jun; 19(3):406-12.
- 32.** Delmonico FL, Sheehy E, Marks WH, Baliga P, McGowan JJ, Magee JC. Organ donation and utilization in the United States. *Am J Transplant* 2005 Apr; 5(4):862-73.
- 33.** Cooper JT, Chin LT, Krieger NR, Fernández LA, Foley DP, Becker YT, Odorico JS, Knechtle SJ, Kalayoglu M, Sollinger HW, D'Alessandro AM. Donation after cardiac death: the university of Wisconsin experience with renal transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(9):1490.
- 34.** Manzarbeitia CY, Ortiz JA, Jeon H, Rothstein KD, Martínez O, Araya VR, Muñoz SJ, Reich DJ. Long-term outcome of controlled, non-heart-beating donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78(2):211.
- 35.** Reddy S, Zilvetti M, Brockmann J, McLaren A, Friend P. Liver transplantation from non-heartbeating donors: current status and future prospects. *Liver Transp* 2004; 10:1123.
- 36.** D'Alessandro AM, Fernandez LA, Chin LT. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience. *Ann Transplant* 2004; 9: 68-71

37. Foley DP, Fernández LA, Levenson G. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg* 2005; 242: 724-731.
38. Abt PL, Desai NM, Crawford MD. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors. *Ann Surg* 2004; 239: 87-92
39. Wang CC, Wang SH, Lin CC, Liu YW, Yong CC, Yang CH, et al. Liver transplantation from an uncontrolled non-heart-beating donor maintained on extracorporeal membrane oxygenation. *Transplant Proc* 2005 Dec; 37(10):4331-3.
40. Bernat JL, D'Alessandro AM, Port FK. Report of a national conference on donation after cardiac death. *Am J Transplant* 2006; 6: 281-291
41. Brown RS, Russo MW, Lai M. A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N Engl J Med* 2003; 348: 818-825
42. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002; 346: 1074-1082
43. Renz J. Outcomes of living donor liver transplantation In: Busutil RW, Eds.; *Transplantation of the Liver*. Elsevier Philadelphia: 2005, p. 713-724
44. Olthoff KM, Merion RM, Ghobrial RM. Outcomes of 385 adult-to-adult living donor liver transplant recipients: a report from the A2ALL consortium. *Ann Surg* 2005; 242: 314-323
45. Shimada M, Fujii M, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Ishibashi H. Living-donor liver transplantation: present status and future perspective. *J Med Invest* 2005; 52(1,2):22.

46. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG, Hisatake GM, McDiarmid SV, Busuttil RW. One hundred in situ split-liver transplantations: a single-center experience. *Ann Surg* 2003; 238(4):496.
47. Renz JF, Yersiz H, Reichert PR. Split-liver transplantation: a review. *Am J Transplant* 2003; 3: 1323-1335
48. Renz JF, Emond JC, Yersiz H, Ascher NL, Busuttil RW. Split-liver transplantation in the United States: outcomes of a national survey. *Ann Surg* 2004; 239: 172-181
49. Washburn K, Half G, Mieles L, Goldstein R, Goss JA. Split-liver transplantation: results of statewide usage of the right trisegmental graft. *Am J Transplant* 2005; 5: 1652-1659
50. Cardillo M, De Fazio N, Pedotti P, De Feo T, Fassati LR, Mazzaferro V, et al. Split and whole liver transplantation outcomes: a comparative cohort study. *Liver Transpl* 2006 Mar; 12(3):402-10.
51. Emond JC, Freeman RB Jr, Renz JF, Yersiz H, Rogiers X, Busuttil RW. Optimizing the use of donated cadaver livers: analysis and policy development to increase the application of split-liver transplantation. *Liver Transpl* 2002 Oct;8(10):863-72.
52. Loinaz C, González EM. Marginal donors in liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:256.
53. Neuberger J. Liver transplantation. *J Hepatol* 2000; 32(1 Suppl):198.
54. New York State Department of Health: Workgroup on expanded criteria organs for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1184-1192
55. Kulkarni S, Cronin II DC: Ethical tensions in solid organ transplantation: The price of success. *World J Gastroenterol* 2006; May 28, 12 (20): 3259 – 3264.

- 56.** Pokorny H, Langer F, Herkner H, Schernberger R, Plochl W, Soliman T, et al: Influence of cumulative number of marginal donor criteria on primary organ dysfunction in liver recipients. *Clin Transplant* 2005; 19: 532–536.
- 57.** Pungpapong S, Krishna M, Abraham SC, Keaveny AP, Dickson RC, Nakhleh RE. Clinicopathologic findings and outcomes of liver transplantation using grafts from donors with unrecognized and unusual diseases. *Liver Transpl* 2006 Feb; 12(2):310-5.
- 58.** Dirección Nacional de Estadística. Anuario Estadístico de Salud 2005. [http:// disponible en \*\*http://www.sld.cu/sitios/dne/\*\*](http://www.sld.cu/sitios/dne/) última visita: 18 de septiembre de 2006.
- 59.** Modan B, Shpilberg O, Baruch Y, Sikuler E, Anis E, Ashur Y, et al. The need for liver transplantation: a nationwide estimate based on consensus review. *Lancet* 1995; 346, 9: 660 – 662.
- 60.** Abdo A, Ugarte JC, González L, Castellanos R, Valdivia J, Suárez O, et al: Proceso donación trasplante en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba. Año 2002 en *Actualización en Trasplantes 2003*; ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla, España 2003. pp 53 – 54
- 61.** Abdo A, González L, Ugarte JC, Fernández D, Castellanos R, Gómez F, et al: Proceso donación trasplante en Cuba y en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Año 2003 en *Actualización en Trasplantes 2004*; ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla, España 2004. pp 63 – 65
- 62.** Abdo A, González L, Ugarte JC, Fernández D, Castellanos R, Gómez F, et al: Proceso donación trasplante en Cuba y en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas durante el año 2004 en *Actualización en Trasplantes*

- 2005; ed. Comisión de Trasplantes. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla, España 2005. pp 71 – 73
- 63.** Abdo A, González L, Ugarte JC, Cepero M, Castellanos R, Gómez F, et al: El proceso donación trasplante en Cuba y en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas durante el año 2005 en Actualización en Trasplantes 2006; ed. Comisión de Trasplantes. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla, España 2006. pp 68 – 70
- 64.** González L, Abdo A, López O, Samada M, Ramos L, Castillo J, et al. Liver Transplantation at the Cuban Center for Medical and Surgical Research. *Transplant Proc* 2005; 37, 1505–1506.
- 65.** Kurtovic J, Riordan SM, Williams R. Fulminant hepatic failure. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005 Dec; 8(6):503-18.
- 66.** Brand DA, Viola D, Rampersaud P, Patrick PA, Rosenthal WS, Wolf DC. Waiting for a liver--hidden costs of the organ shortage. *Liver Transpl* 2004 Aug; 10(8):1001-10.
- 67.** Jacobbi LM, McBride V, Etheredge EE, McDonald JC, Feduska N, Frey DJ, et al. Costs associated with expanding donor criteria: A collaborative statewide prospective study. *Transplant Proc* 1997; 29: 1550 – 1556.
- 68.** Escalante J: Detección y selección de donantes. Importancia del registro de muerte encefálica en Formación continuada de donación y trasplantes de órganos y tejidos, ed. Instituto Nacional de Salud. Madrid, España 1998. pp 75 – 100.
- 69.** Soifer B, Gelb AW. The multiple organ donor: Identification and management. *Ann Inter Med* 1989; 110: 814 – 823.

- 70.** Zamperetti N, Bellomo R, Defanti CA, Latronico N. Irreversible apnoeic coma 35 years later. Towards a more rigorous definition of brain death? *Intensive Care Med* 2004; 30: 1715 – 1722.
- 71.** Espinel E, Deulofeu R, Sabater R, Mañalich M, Domingo P, Rue M. The capacity for organ generation of hospitals in Catalonia, Spain: A multicentre Study. *Transplant Proc* 1989; 21: 1419 – 1421.
- 72.** Machado C, Comisión Nacional para la Determinación y Certificación de la Muerte. Resolución para la determinación y certificación de la muerte en Cuba. *Rev Neurol* 2003; 36 (8): 763-770
- 73.** Gaceta Oficial de la República de Cuba. Resolución N.º 90 de Salud Pública. Edición Ordinaria del 21 de Septiembre del 2001. Ciudad de La Habana: Ministerio de Justicia; 2001.
- 74.** Abdo A, Lage J, Castellanos R, Hernández M, Valdivia J. Manejo del donante potencial de órganos. Criterios para la evaluación de los órganos. *Revista Investigaciones Medicoquirúrgicas* 2001; Vol. III, 1: 8 – 16.
- 75.** Feng S, Buell JF, Cherikh WS. Organ donors with positive viral serology or malignancy: risk of disease transmission by transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 1657-1663
- 76.** Buell JF, Gross T, Alloway RR, Trofe J, Woodle ES. Central nervous system tumors in donors: misdiagnosis carries a high morbidity and mortality. *Transplant Proc* 2005; 37: 583-584.
- 77.** Rutala W, Weber DJ. Creutzfeldt-Jakob disease: recommendations for disinfection and sterilization. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1348-1356.

- 78.** Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Chamaret S, Misset JL, et al. Fatal acute HIV infection with aplastic anaemia, transmitted by liver graft. *Lancet* 1988; 1: 1221-1222.
- 79.** Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Delmonico FL. Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumors. *Transplantation* 2002; 73: 579-582.
- 80.** Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, Roza AM. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation* 2002; 74: 358-362.
- 81.** Morris-Stiff G, Steel A, Savage P, Devlin J, Griffiths D, Portman B, et al. Transmission of donor melanoma to multiple organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004 Mar; 4(3):444-6.
- 82.** Flemming P, Tillmann HL, Barg-Hock H, Kleeberger W, Manns MP, Klempnauer J, et al. Donor origin of de novo hepatocellular carcinoma in hepatic allografts. *Transplantation* 2003 Dec 15; 76(11):1625-7.
- 83.** Valente M, Calabrese F, Angelini A, Castiglione AG, Rigotti P, Ragani M, et al. Role of the pathologist in organ transplantation: the North Italy Transplant program experience. *Transplant Proc* 2006 May;38(4):983-5
- 84.** Howard TK. Selection and management of the brain death cadaver donor. *Current Opinión in Organ Transplantation* 1997; 2: 139 - 145.
- 85.** Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW, Hardesty RL, Rosenthal T, Griffith BP, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstetric* 1984; 158: 223 – 230.
- 86.** Renz J. The donor operation In: Busuttil RW, Eds.; *Transplantation of the Liver*. Elsevier Philadelphia: 2005, p. 545-559

- 87.** Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989; 210: 649 – 652.
- 88.** González MC, Camargo T, Abdo A. Trasplante hepático en Técnicas de enfermería en cuidados intensivos; ed. CIMEQ. Ciudad Habana 2003. pp 109 – 112.
- 89.** Abdo A, González L, López O, Castellanos R, Gómez F, et al: Complicaciones en el post operatorio inmediato del paciente trasplantado de hígado. Experiencia en Cuba tras 2 años de programa en Actualizaciones en Trasplantes 2002; ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla, España 2002. pp 323 – 326.
- 90.** Abdo A, González L, López O, Pérez-Bernal J, Castellanos R. Factores predictivos de las complicaciones neurológicas en el postrasplante hepático inmediato: experiencia en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba. *Rev Neurol* 2003; 37 (1): 18-21.
- 91.** Saner F, Gu Y, Minouchehr S, Ilker K, Fruhauf NR, Paul A, et al. Neurological complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *J Neurol* 2006 May; 253(5):612-7.
- 92.** Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, Haagsma EB. Biliary complications after liver transplantation: a review. *Scand J Gastroenterol* 2006 May; 243:89-101.
- 93.** Karakayali H, Boyvat F, Coskun M, Isiklar I, Sozen H, Filik L, et al. Venous complications after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2006 Mar; 38(2):604-6.



94. Ikegami T, Hashikura Y, Nakazawa Y, Urata K, Mita A, Ohno Y, et al. Risk factors contributing to hepatic artery thrombosis following living-donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006; 13(2):105-9.
95. Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, Mayer D, Buckels JA, Mirza DF, et al. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transpl* 2006 Jan; 12(1):146-51.
96. Hinojosa R, Herruzo A, Serrano J, Amaya R, Perez-Bernal J. Disfunción primaria del injerto en el trasplante hepático en *Actualizaciones en Trasplantes 2002*; ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla, España 2002. pp 313 – 322.
97. Makowka L, Gordon RD, Todo S, Ohkohchi N, Marsh JW, Tzakis AG, et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 2378-2382.
98. Mor E., Klintmalm GB, Gonwa TA, Solomon H, Holman MJ, Gibbs JF, et al. The use of marginal donors for liver transplantation. *Transplantation* 1992; 53: 383-386.
99. Ploeg R.J., D'Alessandro A.M., Knechtle S.J., Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation-a multivariable analysis. *Transplantation* 1993; 55: 807-813.
100. 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.

- 101.** González FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, García-Valdecasas JC, Fuster J, et al. Predictive factors of early graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 565- 573.
- 102.** Bilbao I, Charco R, Hidalgo E, Lazaro JL, Balseáis J. Risk factors for severe ischemic injury after liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 366 – 370.
- 103.** Otero-Ravina F, Rodríguez-Martínez M, Selles CF, Gutierrez MG, Blanco MD, de Rituerto ST, et al. Analysis of survival after liver transplantation in Galicia, Spain. *Transplant Proc* 2005 Nov; 37(9):3913-5.
- 104.** Garner JS, Jarvis Wr, Emori TG. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128 - 140
- 105.** Mora NP, Sánchez M, Gómez E, Ardaiz J, Vicente E: Value of a simple donor risk score (DRS) to predict liver condition before hepatic transplantation. <http://disponible> en <http://www.astp.org/abstracts/kop013.htm> ultima visita: 30 de marzo de 1999.
- 106.** Sotiropoulos GC, Paul A, Gerling T, Molmenti EP, Nadalin S, Napieralski BP, et al: Liver transplantation with "rescue organ offers" within the eurotransplant area: a 2-year report from the University Hospital Essen. *Transplantation* 2006 Aug 15; 82(3):304-9.
- 107.** Scuderi V, Ceriello A, Maida P, Aragiusto G, Arenga G, Carfora T, et al. The marginal donor: a single-center experience in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2006 May; 38(4):1069-73.
- 108.** Cameron A, Busuttil RW. AASLD/ILTS transplant course: is there an extended donor suitable for everyone? *Liver Transpl* 2005 Nov; 11(Suppl 2):S2-5.

109. Schweiger M, Wasler A, Prenner G, Tripolt M, Zink M, Duller D, et al. Improving the rate of organ donation. *Transplant Proc* 2004 Nov; 36(9):2543-5.
110. Chui AK, Wong J, Rao AR, Chan LY, Chan CJ, Chan CJ, et al. "No-Exclusion Criteria" for donor referral and utilization of marginal donors- positive effects on liver transplantation in Hong Kong. *Transplant Proc* 2003; 35:362-363.
111. Renz JF, Kin C, Kinkhabwala M, Jan D, Varadarajan R, Goldstein M, et al. Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. *Ann Surg* 2005 Oct; 242(4):556-63.
112. Feng S, Roberts J. An older liver in the hand, or a (possibly) younger liver in the bush? *Am J Transplant* 2005; 5:425-427.
113. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Gordon SA, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg.* 2006 Jun; 243(6):748-53.
114. Alonso O, Loinaz C, Moreno E, Jiménez C, Abradelo M, Gómez R, et al. Advanced donor age increases the risk of severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transpl Int* 2005 Aug; 18(8):902-7.
115. 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 Apr; 36(3):527-8.

116. Cuende N, Miranda B, Canon JF, Garrido G, Matesanz R. Donor characteristics associated with liver graft survival. *Transplantation* 2005 May 27; 79(10):1445-52.
117. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Greshman JL, Dykstra DM, Punch JD, DebRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006; 6: 783 - 790.
118. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, Vianna R, Fridell JA, Milgrom ML, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg* 2006; 244: 439–450.
119. Tisone G, Manzia TM, Zazza S, De Liguori Carino N, Ciceroni C, De Luca I, et al. Marginal donors in liver transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36:525-526.
120. Briceño J, Marchal T, Padillo J, Solórzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation* 2002 Aug 27; 74:522-526.
121. Rull R, García-Valdecasas JC, Momblan D, Grande L, Vidal O, Fuster J, et al. Evaluation of potential liver donors: expanding donor criteria?. *Transplant Proc* 2002; 34:229-230
122. Powner DJ, Crommett JW. Advanced assessment of hemodynamic parameters during donor care. *Prog Transplant* 2003 Dec; 13(4):249-57.
123. Salim A, Martin M, Brown C, Belzberg H, Rhee P, Demetriades D. Complications of brain death: frequency and impact on organ retrieval. *Am Surg* 2006 May; 72(5):377-81.

- 124.** Rosendale JD, Kauffman HM, Mc Bride. Aggressive pharmacologic management results in more transplanted organs. *Transplantation* 2003; 75: 482.
- 125.** López-Navidad A, Caballero F, Guirado L, Sola R. The medical-nursing team specialized in the maintenance of the brain dead Heart beating organ donor exclusively dedicated to caring for the donor reduces donor loss from asystolia to zero. *Transplant Proc* 2002; 34: 20.
- 126.** Markmann JF, Markmann JW, Markmann D, Bacquerizo A, Singer J, Holt CD, et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact in resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation* 2001; Sept 27; 72:1113-1122.
- 127.** Di Paolo S, Stallone G, Schena A, Infante B, Gesualdo L, Shena FP. Hypertension is an independent predictor of delayed graft function and worse renal function only in kidneys with chronic pathological lesions. *Transplantation* 2002; 72: 623.
- 128.** Port FK, Bragg-Gresham JL, Meztger RA. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002; 74: 1281.
- 129.** Rao YG, Mirza DF. Infections transmitted from donors to recipients following organ transplantation. *Natl Med J India* 2005 Jul-Aug; 18(4):189-94.
- 130.** Caballero F, López-Navidad A, Perea M, Cabrer C, Guirado L, Sola R. Successful liver and kidney transplantation from cadaveric donors with left-sided bacterial endocarditis. *Am J Transplant* 2005 Apr; 5:781-7.

- 131.** Pauly RP, Rayner D, Murray AG, Gilmour SM, Kunimoto DY. Transplantation in the face of severe donor sepsis: pushing the boundaries? *Am J Kidney Dis* 2004 Oct; 44(4):64-7.
- 132.** Kayler LK, Rudich SM, Merion RM. Orthotopic liver transplantation from a donor with a history of schistosomiasis. *Transplant Proc* 2003 Dec; 35(8):2974-6.
- 133.** López-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant* 2003; 17:308-324.
- 134.** Ricchiuti A, Brunati A, Mirabella S, Pierini A, Franchello A, Salizzoni M. Use of hepatitis C virus-positive grafts in liver transplantation: a single-centre experience. *Transplant Proc* 2005 Jul-Aug; 37(6):2569-70.
- 135.** Montalti R, Nardo B, Bertelli R, Beltempo P, Puviani L, Vivarelli M, et al. Donor pool expansion in liver transplantation. *Transplant Proc* 2004 Apr; 36(3):520-2.
- 136.** Arenas JI, Vargas HE, Rakela J. The use of hepatitis C-infected grafts in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003 Nov; 9(11): 48-51.
- 137.** Pumarola T, Moreno A, Blanes M, Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante: Criterios de selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones en Informes y documentos de consenso promovidos por la Organización Nacional de Trasplantes y la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, Eds Editorial Complutense SA, Madrid 2000, pp: 95 – 118.

- 138.** González-Segura C, Pascual M, Garcia Huete L, Cañizares R, Torras J, Corral L, et al. Donors with positive blood culture: could they transmit infections to the recipients? *Transplant Proc* 2005 Nov; 37(9):3664-6.
- 139.** Ruiz D, Francia D. Donante de órganos de edad avanzada en López-Navidad A, Kulisevsky J, Caballero F: El donante de órganos y tejidos. Evaluación y manejo. Eds Springer-Verlag Ibérica, Barcelona 1997, pp 333-343.
- 140.** Gastaca M, Valdivieso A, Pijoan J, Errazti G, Hernandez M, González J, et al. Donors older than 70 years in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005 Nov; 37(9):3851-4.
- 141.** Zapletal Ch, Faust D, Wullstein C, Woeste G, Caspary WF, Golling M, et al. Does the liver ever age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Transplant Proc* 2005 Mar; 37(2):1182-5.
- 142.** Pirenne J, Monbaliu D, Van Gelder F, Van Hees D, Aerts R, Verslype C, et al. Liver transplantation using livers from septuagenarian and octogenarian donors: an underused strategy to reduce mortality on the waiting list. *Transplant Proc* 2005 Mar; 37(2):1180-1.
- 143.** Hackler C, Hester DM. Age and the allocation of organs for transplantation: a case study. *Health Care Anal* 2005 Jun; 13(2):129-36.
- 144.** Santori G, Andorno E, Morelli N, Gianelli Castiglione A, Casaccia M, Saltalamacchia L, et al. Impact of ischemia/reperfusion on transplanted livers procured from elderly cadaveric donors. *Transplant Proc* 2004 Dec; 36(10):2909-13.

145. Kim DY, Cauduro SP, Bohorquez HE, Ishitani MB, Nyberg SL, Rosen CB. Routine use of livers from deceased donors older than 70: is it justified? *Transpl Int* 2005 Jan; 18(1):73-7.
146. Washburn WK, Johnson LB, Lewis WD, Jenkins RL. Graft function and outcome of older (> or = 60 years) donor livers. *Transplantation* 1996 Apr 15; 61(7):1062-6.
147. Zhao Y, Lo CM, Liu CL, Fan ST. Use of elderly donors (> 60 years) for liver transplantation. *Asian J Surg* 2004 Apr; 27(2):114-9.
148. Borchert D, Glanemann M, Mogl M, Langrehr JM, Neuhaus P. Older liver graft transplantation, cholestasis and synthetic graft function. *Transpl Int* 2005 Jun; 18(6):709-15.
149. Quintieri F, Pugliese O, Mattucci DA, Taioli E, Venettoni S, Costa AN. Liver transplantation in Italy: analysis of risk factors associated with graft outcome. *Prog Transplant* 2006 Mar; 16(1):57-64.
150. Koh M, Okamoto E, Yamanaka J, Fujimoto J. Impact of donor age on the growth of young recipient rats after liver transplantation. *Surg Today* 2006; 36(5):457-64.
151. Rifai K, Sebahg M, Karam V, Saliba F, Azoulay D, Adam R, et al. Donor age influences 10-year liver graft histology independently of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2004 Sep; 41(3):446-53.
152. Avolio AW, Chirico AS, Agnes S, Sganga G, Gaspari R, Frongillo F, et al. Prediction of 6-month survival after liver transplantation using Cox regression. *Transplant Proc* 2004 Apr; 36(3):529-32.
153. Santori G, Andorno E, Morelli N, Bottino G, Mondello R, Gianelli Castiglione A, et al. Impact of different cadaveric donor age cut-offs on adult



- recipient survival after liver transplantation: a single-center analysis. *Transplant Proc* 2005 Jul-Aug; 37(6):2576-81.
- 154.** Neipp M, Bektas H, Lueck R, Ceylan D, Becker T, Klempnauer J, et al. Liver transplantation using organs from donors older than 60 years. *Transpl Int* 2004 Sep; 17(8):416-23.
- 155.** Mutimer DJ, Gunson B, Chen J, Berenguer J, Neuhaus P, Castaing D, et al. Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus. *Transplantation* 2006 Jan 15; 81(1):7-14.
- 156.** Carmiel-Haggai M, Fiel MI, Gaddipati HC, Abittan C, Hossain S, Roayaie S, et al. Recurrent hepatitis C after retransplantation: factors affecting graft and patient outcome. *Liver Transpl* 2005 Dec; 11(12):1567-73.
- 157.** Jain A, Orloff M, Abt P, Kashyap R, Mohanka R, Lansing K, Bozorgzadeh A. Transplantation of liver grafts from older donors: impact on recipients with hepatitis C virus infection. *Transplant Proc* 2005 Sep; 37(7):3162-4.
- 158.** Condrón SL, Heneghan MA, Patel K, Dev A, McHutchison JG, Muir AJ. Effect of donor age on survival of liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Transplantation* 2005 Jul 15; 80(1):145-8.
- 159.** Russo MW, Galanko JA, Zacks SL, Beavers KL, Fried MW, Shrestha R. Impact of donor age and year of transplant on graft survival in liver transplant recipients with chronic hepatitis C. *Am J Transplant* 2004 Jul; 4(7):1133-8.
- 160.** Langrehr JM, Puhl G, Bahra M, Schmeding M, Spinelli A, Berg T, et al. Influence of donor/recipient HLA-matching on outcome and recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006 Apr; 12(4):644-51.

161. Watt KD, Lyden ER, Gulizia JM, McCashland TM. Recurrent hepatitis C posttransplant: early preservation injury may predict poor outcome. *Liver Transpl* 2006 Jan; 12(1):134-9.
162. Alkofer B, Samstein B, Guarrera JV, Kin C, Jan D, Bellemare S, et al. Extended donor criteria liver allografts. *Seminars in Liver Disease* 2006; 26; 3: 221 – 233
163. Sanfey H. Gender-specific issues in liver and kidney failure and transplantation: a review. *J Womens Health* 2005 Sep; 14(7):617-26.
164. Sánchez-Pérez B, Santoyo J, Fernández-Aguilar JL, Suárez MA, Pérez JA, Jiménez M, et al. Preoperative factors and models predicting mortality in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005 Apr; 37(3):1499-501.
165. Matinlauri IH, Nurminen MM, Hockerstedt KA, Isoniemi HM. Risk factors predicting survival of liver transplantation. *Transplant Proc* 2005 Mar; 37(2):1155-60.
166. Kwon OJ, Kwak JY, Kang CM. The impact of gender and age matching for long-term graft survival in living donor renal transplantation. *Transplant Proc* 2005 Mar; 37(2):726-8.
167. Kwon OJ, Kwak JY. The impact of sex and age matching for long-term graft survival in living donor renal transplantation. *Transplant Proc* 2004 Sep; 36(7):2040-2.
168. Oh CK, Kim SJ, Kim JH, Shin GT, Kim HS. Influence of donor and recipient gender on early graft function after living donor kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004 Sep; 36(7):2015-7.
169. International Society of Heart and Lung Transplantation Registry; Sato M, Gutierrez C, Kaneda H, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. The effect of

- gender combinations on outcome in human lung transplantation: the International Society of Heart and Lung Transplantation Registry experience. *J Heart Lung Transplant* 2006 Jun; 25(6):634-7.
- 170.** Al-Khalidi A, Oyer PE, Robbins RC. Outcome analysis of donor gender in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006 Apr; 25(4):461-8.
- 171.** Zeier M, Doler B, Opelz G, Ritz E. The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2570-2576.
- 172.** Panatjotopoulos N, Ianhez LE, Neumann J, Sabbaga E, Kalil J. Immunological tolerance in human transplantation. The possible existence of an maternal effect. *Transplantation* 1990; 50: 443
- 173.** Briscoe DM, Sayegh M H. A rendezvous before rejection: Where do T-cells meet transplant antigens? *Nature Medicine* 2002; 8: 220–221.
- 174.** Gu Y, Dirsch O, Dahmen U, Ji Y, He Q, Chi H, et al. Impact of donor gender on male rat recipients of small-for-size liver grafts. *Liver Transpl* 2005 Jun; 11(6):669-78.
- 175.** Kwon CH, Joh JW, Lee KW, Kim SJ, Han YS, Park JW, et al. Safety of donors with fatty liver in liver transplantation. *Transplant Proc* 2006 Sep; 38(7):2106-7.
- 176.** Adani GL, Baccarani U, Sainz-Barriga M, Lorenzin D, Bresadola V, Risaliti A, et al. The role of hepatic biopsy to detect macrovacuolar steatosis during liver procurement. *Transplant Proc* 2006 Jun; 38(5):1404-6.
- 177.** García CE, García RF, Gunson B, Christensen E, Neuberger J, McMaster P, et al. Analysis of marginal donor parameters in liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Exp Clin Transplant* 2004 Jun; 2(1):183-8.

- 178.** Halon A, Patrzalek D, Rabczynski J. Hepatic steatosis in liver transplant donors: rare phenomenon or common feature of donor population? *Transplant Proc* 2006 Jan-Feb;38(1):193-5
- 179.** Afonso RC, Saad WA, Parra OM, Leitao R, Ferraz-Neto BH. Impact of steatotic grafts on initial function and prognosis after liver transplantation. *Transplant Proc* 2004 May; 36(4):909-11.
- 180.** Becker YT, Levenson GE, D'Alessandro AM, Sollinger HW, Becker BN. Diabetic kidneys can safely expand the donor pool. *Transplantation* 2002; 74: 141.
- 181.** Waki K. Impact of diabetes mellitus on transplantation. *Clin Transpl* 2004;357-77.
- 182.** Powner DJ. Factors during donor care that may affect liver transplantation outcome. *Prog Transplant* 2004 Sep; 14(3):241-7.
- 183.** Avolio AW, Agnes S, Nure E, Gasbarrini A, Siciliano M, Pompili M, et al. The nonstandard liver, a hidden resource that cannot be overlooked: implications for the identification of the best recipient. *Transplant Proc* 2006 May; 38(4):1055-8.
- 184.** Stoica SC, Satchithananda DK, Charman S, Sharples L, King R, Rozario C. Swan-Ganz catheter assessment of donor hearts: outcome of organs with borderline hemodynamics. *J Heart Lung Transplant* 2002 Jun; 21(6):615-22.
- 185.** Onumata O, Takahashi T, Ogawa K, Sato K, Kakita A. Effects of hypotension on hepatic circulation and function: comparison of brain death and exanguination models. *Transplant Proc* 2000; 32:2293-2296.
- 186.** Lin H, Okamoto R, Yamamoto Y, Maki A, Ueda J, Tokunaga Y, et al. Hepatic tolerance to hypotension as assessed by the changes in arterial

- ketone body ratio in the state of brain death. *Transplantation* 1989 Mar; 47(3):444-8.
- 187.** Wilson DJ, Fisher A, Das K, Goerlitz F, Holland BK, De La Torre AN, et al. Donors with cardiac arrest: improved organ recovery but no preconditioning benefit in liver allografts. *Transplantation* 2003 May 27; 75(10):1683-7.
- 188.** Totsuka E, Fung U, Hakamada K, Tanaka M, Takahashi K, Nakai M, et al. Analysis of clinical variables of donors and recipients with respect to short-term graft outcome in human liver transplantation. *Transplant Proc* 2004 Oct; 36(8):2215-8.
- 189.** Bilbao I, Armadans L, Lazaro JL, Hidalgo E, Castells L, Margarit C. Predictive factors for early mortality following liver transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17: 1 – 11.
- 190.** Carlos TM, Clarks RS, Franicola-Higgins D, Schiding JK, Kochanek PM. Expresión of endotelial adhesión molecules and recruitment of neutrophils after traumatic brain injury in rats. *J Leukocyte Biol* 1997; 61: 279.
- 191.** Stanimirovic DB, Wong J, Shapiro A, Durkin JP. Increase in surface expression of ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in human cerebrovascular endothelial cells subjected to ischemia-like insults. *Acta Neurochir* 1997; 70: 12.
- 192.** Schnuelle P, Berger S, de Boer J, Persijn G, van der Woude FJ. Donor employment of vasopressors and its impact on allograft survival after transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1282 – 1283.

- 193.** Lu CY, Penfield JG, Kielar MI, Vázquez MA, Jeyarajah DR. Hypothesis: is renal allograft rejection initiated by the response to injury sustained during the transplant process? *Kidney Int* 1999; 55: 2157.
- 194.** Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, Serra R, Lepore M, Fop F, et al. Bacterial and fungal positive cultures in organ donors: clinical impact in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006 Aug; 12(8):1253-9.
- 195.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). West Nile virus infections in organ transplant recipients. New York and Pennsylvania, August-September, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005 Oct 14; 54(40):1021-3.
- 196.** Kusne S, Smilack J. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *Liver Transpl* 2005 Oct; 11(10):1295-7.
- 197.** Dietzschold B, Koprowski H. Rabies transmission from organ transplants in the USA. *Lancet* 2004 Aug 21-27; 364(9435):648-9.
- 198.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: investigation of rabies infections in organ donor and transplant recipients. Alabama, Arkansas, Oklahoma, and Texas, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004 Jul 16; 53(27):615-6.
- 199.** Lee KW, Joh JW, Kim SJ, Park JH, Chon SE, Choi SH, et al. Living donor liver transplantation using graft infested with clonorchis sinensis: two cases. *Transplant Proc* 2003 Feb; 35(1):66-7.
- 200.** Issa NC, Patel R. Potential for expansion of the donor pool using liver allografts from donors with bacterial meningitis. *Liver Transpl* 2002 Oct; 8(10):977-9.

- 201.** Singh N. Impact of donor bacteremia on outcome in organ transplant recipients. *Liver Transpl* 2002 Oct; 8(10):975-6.
- 202.** Busuttil RW, Tanaka J. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 651-663
- 203.** Jawan B, Goto S, Lai CY, de Villa VH, Luk HN, Eng HL, et al. The effect of hypernatremia on liver allografts in rats. *Anesth Analg* 2002 Nov;95(5):1169-72
- 204.** Rocha MB, Boin IF, Escanhoela CA, Leonardi LS. Can the use of marginal liver donors change recipient survival rate? *Transplant Proc* 2004 May; 36(4):914-5.
- 205.** Mimeault R, Grant DR, Ghent CN, Duff JH, Wall WJ. Analysis of donor and recipients variables and early graft function after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 3355.
- 206.** Greig PD, Forster J, Superina RA. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 2072-2073.
- 207.** Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006 Sep 1;12(11):1594-1606
- 208.** Lewsey JD, Dawwas M, Copley LP, Gimson A, Van der Meulen JH. Developing a prognostic model for 90-day mortality after liver transplantation based on pretransplant recipient factors. *Transplantation* 2006 Oct 15; 82(7):898-907.

- 209.** Moore DE, Feurer ID, Speroff T, Gorden DL, Wright JK, Chari RS, et al. Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg* 2005 Mar;140(3):273-7
- 210.** Abdo A, Pérez-Bernal J, González L, López O, Fernández A. Factores asociados a la Disfunción primaria del injerto en el trasplante hepático. *Revista Andaluza de Medicina Intensiva, Urgencias y Coronarias* 2002; 5: 11 – 14.
- 211.** Avolio AW, Agnes S, Chirico AS, Castagneto M. Primary dysfunction after liver transplantation: donor or recipient fault? *Transplant Proc* 1999 Feb-Mar; 31(1-2):434-6.
- 212.** Yoo HY, Molmenti E, Thuluvath PJ. The effect of donor body mass index on primary graft nonfunction, retransplantation rate, and early graft and patient survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003 Jan; 9(1):72-8.
- 213.** Grazi GL, Ravaioli M, Zanello M, Ercolani G, Cescon M, Varotti G, et al. Using elderly donors in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005 Jul-Aug; 37(6):2582-3.
- 214.** Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005 Feb; 5(2):307-13.
- 215.** Davies DB, Harper A. The OPTN waiting list, 1988-2003. *Clin Transpl* 2004; 27-40.
- 216.** Santori G, Andorno E, Valente R, Ghirelli R, Pensalfini F, Castiglione AG, et al. Innovative strategies to expand cadaveric donor pool for liver transplantation (SITF project): a network between Italian transplantation



- centers supported by the Ministry of Health. *Transplant Proc* 2005 Jul-Aug; 37(6):2415-6.
- 217.** Avolio AW, Agnes S, Gasbarrini A, Nure E, Siciliano M, Castagneto M. Prognostic value of MELD score and donor quality in liver transplantation: implications for the donor recipient match. *Transplant Proc* 2006 May; 38(4):1059-62.
- 218.** Avolio AW, Nardo B, Agnes S, Montalti R, Pepe G, Cavallari A, et al. The mismatch choice in liver transplantation: a suggestion for the selection of the recipient in relation to the characteristics of the donor. *Transplant Proc* 2005 Jul-Aug; 37(6):2584-6.
- 219.** Coombes JM, Trotter JF. Development of the allocation system for deceased donor liver transplantation. *Clin Med Res* 2005 May; 3(2):87-92.
- 220.** Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA Jr, Freeman RB Jr, Cheng SJ, Pratt DS, et al. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis. *Liver Transpl* 2004 Dec; 10(12):1468-75.
- 221.** Lucey MR. How will patients be selected for transplantation in the future? *Liver Transpl* 2004 Oct; 10(Suppl 2):S90-2.
- 222.** Schnitzler MA, Whiting JF, Brennan DC, Lentine KL, Desai NM, Chapman W, et al. The life-years saved by a deceased organ donor. *Am J Transplant* 2005 Sep; 5(9):2289-96.
- 223.** Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl* 2006 Mar; 12(3):440-7.

- 224.** Ojo AO. Expanded criteria donors: process and outcomes. *Semin Dial* 2005 Nov-Dec; 18(6):463-8.
- 225.** Teixeira AC, Souza FF, Mota GD, Martinelli AD, Sankarankutty AK, Castro-Silva OD. Liver transplantation: expectation with MELD score for liver allocation in Brazil. *Acta Cir Bras* 2006; 21:12-14.
- 226.** Kim DJ, Lee SK, Jo JW, Kim SJ, Kwon CH, Park JW, et al. Prognosis after liver transplantation predicted by preoperative MELD score. *Transplant Proc* 2006 Sep; 38(7):2095-6.
- 227.** Graziadei I. Liver transplantation organ allocation between Child and MELD. *Wien Med Wochenschr* 2006 Jul; 156(13-14):410-5.
- 228.** Northup PG, Pruett TL, Stukenborg GJ, Berg CL. Survival after adult liver transplantation does not correlate with transplant center case volume in the MELD era. *Am J Transplant* 2006 Oct; 6(10):2455-62.
- 229.** Lee YM, Fernández M, Da Costa M, Lee KH, Sutedja DS, Tai BC, et al. MELD may not be the better system for organ allocation in liver transplantation patients in Singapore. *Singapore Med J* 2006 Jul; 47(7):592-4.
- 230.** Sachdev M, Hernández JL, Sharma P, Douglas DD, Byrne T, Harrison ME, et al. Liver transplantation in the MELD era: a single-center experience. *Dig Dis Sci* 2006 Jun; 51(6):1070-8.
- 231.** Merion RM, Goodrich NP, Feng S. How can we define expanded criteria for liver donors? *J Hepatol* 2006 Oct; 45(4):484-8.
- 232.** Burra P, Porte RJ. Should donors and recipients be matched in liver transplantation? *J Hepatol* 2006 Oct; 45(4):488-94.

- 233.** Casale F, Lupo F, Passera R, Liddo G, Moscato D, Mosso R, et al.  
Pharmacokinetics of cyclosporine in recipients of marginal versus standard  
liver transplants. *Pharmacol Res* 2006 Oct; 54(4):287-92.
- 234.** Sells RA. Informed consent from recipients of marginal donor organs.  
*Transplant Proc* 1999; 31: 1324-1325.

## ANEXO I

### NIVEL DE PRESENTACIÓN Y DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Trabajos previos sobre el tema y resultados parciales de esta tesis han sido presentados en eventos y publicaciones nacionales e internacionales.

<b>Año</b>	<b>ACTIVIDAD CIENTIFICA Y TRABAJOS</b>
1999	<ul style="list-style-type: none"><li>-XVI Conferencia Científica CIMEQ: Mesa redonda: Actualización en trasplante hepático</li> <li>-Avances recientes en anestesia: Conferencia: Coordinación de trasplantes</li></ul>
2000	<ul style="list-style-type: none"><li>-Reunión de la Sociedad Cubana de Gastroenterología: Conferencia: Experiencia en el trasplante hepático en el CIMEQ</li><li>-III Simposio sobre el coma y la muerte: Poster: 1. Resultados del trabajo de coordinación de trasplantes en el CIMEQ y 2. Donantes de órganos para trasplante hepático</li><li>-Seminario Nacional sobre hepatopatía: Mesa redonda: Trasplante hepático</li><li>- I Congreso de Hospitales Militares: Mesa redonda: Resultados del programa de trasplante hepático del CIMEQ en su primer año de trabajo</li><li>- I Congreso Sociedad Andaluza de trasplante de órganos y tejidos (España): 1. Trasplante hepático en Cuba. Análisis del primer año del programa 2. Complicaciones post-operatorias del trasplante hepático en terapia intensiva. Experiencia en Cuba 3. Características clínico epidemiológicas de un grupo de donantes multiorgánicos utilizados para trasplante de órganos en Cuba</li></ul>

2001	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Enfermería Intensiva. 2001: Mesa redonda: El donante de órganos en el proceso de donación-trasplante</li> <li>-I Simposium Internacional de Nefrología. NEFROCIMEQ: Mesa redonda: Criterios de selección para la donación de órganos.</li> <li>- Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología (Argentina) Experiencia cubana del trasplante hepático en adolescentes</li> <li>- I Encuentro Luso-Cubano de trasplante hepático. Conferencia: Complicaciones en el post trasplante hepático en la UCI del CIMEQ</li> <li>- Sepsis y Antibióticoterapia. Conferencia: Infección en el donante potencial de órganos</li> <li>- XXIII Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (España) 1. Factores asociados a la disfunción primaria del injerto en el trasplante hepático 2. Complicaciones en el postoperatorio inmediato del paciente trasplantado de hígado: Experiencia en Cuba tras dos años de programa 3. Donantes marginales: Su impacto en la etapa inicial de un Programa de Trasplante Hepático</li> <li>- Avances recientes en anestesia. Conferencia: Criterios de manejo del donante potencial de órganos en cuidados intensivos</li> </ul>
2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>- II Simposio Internacional sobre trasplante hepático. Conferencia: Manejo del donante potencial de órganos</li> </ul>

2002	<p>-II Congreso de la Sociedad Andaluza de trasplante de órganos y tejidos (España) 1. Factores asociados a la disfunción primaria del injerto en el trasplante hepático 2. Complicaciones en el postoperatorio inmediato del paciente trasplantado de hígado: Experiencia en Cuba tras dos años de programa. 3. Donantes marginales: Su impacto en la etapa inicial de un Programa de Trasplante Hepática 4. Función tiroidea en el donante potencial de órganos</p> <p>- XIV Forum de Ciencia y Técnica. MININT. La coordinación intrahospitalaria de trasplantes</p> <p>- Reunión de desarrollo de la trasplantología en Centro América y del Caribe</p> <p>- XVI Congreso latinoamericano de microbiología. VI Congreso cubano de microbiología y parasitología. III Congreso cubano de medicina tropical: Evaluación de las enfermedades infecciosas en el donante de órganos para trasplante</p>
2003	<p>-VII Congreso de la Sociedad catalana de trasplante (España) 1. El proceso donación trasplante en el CIMEQ (1999-2002) 2. Sonografía doppler transcraneal en la insuficiencia hepática aguda grave</p> <p>- II Encuentro Luso cubano de trasplante hepático. Conferencia: Complicaciones neurológicas en el post trasplante hepático</p>

2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>- III Simposio internacional de Trasplante hepático. Conferencia: Coordinación de trasplantes</li> <li>- VII Congreso Sociedad Mexicana de Trasplantes (México)</li> <li>Micofenolato mofetilo en el receptor de trasplante hepático: Experiencia en el CIMEQ</li> <li>- Sepsis y antibióticoterapia. Conferencia: Utilización de órganos para trasplante provenientes de donantes con infecciones</li> </ul>
2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IV Simposio internacional sobre el coma y la muerte: Función tiroidea en los donantes en muerte encefálica</li> <li>- III Congreso Internacional de Urgencias Emergencias y Medicina Intensiva URGRAV 2004. Conferencia: Experiencia en la recepción del paciente trasplantado en UCI</li> </ul>
2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 8 Congreso de la Sociedad Catalana de Trasplantes</li> </ul>
2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IV Taller Satélite sobre Donación y Extracción de Órganos</li> <li>- V Simposio Internacional de Enfermedades Cerebrovasculares ICTUS 2006: Conferencia: El donante de órganos</li> <li>- IV Congreso Internacional de Urgencias, Emergencias y Cuidados Intensivos: Conferencia: Trasplante hepático</li> </ul>

## PUBLICACIONES

TÍTULO	FECHA	REVISTA O LIBRO	Participación
Características clínico epidemiológicas de un grupo de donantes multiorgánicos utilizados para trasplantes de órganos en Cuba.	2001	Revista de Neurología Española. Rev. Neurol 2001; 33(12): 1117-1119	Primer autor
Trasplante Hepático en Cuba. Resultados de nuestro primer año de trabajo.	2001	Libro: Actualizaciones en Trasplante. 2001 España	Primer autor
Manejo del Donante potencial de órganos	2001	Revista de Investigaciones Médico Quirúrgicas Vol. III, no. 1, 2001	Primer autor
Trasplante Hepatorenal simultáneo: Presentación del primer caso realizado en Cuba.	2002	Revista de Investigaciones Médico Quirúrgicas	Coautor
Donación de órganos en Cuba	2002	Revista Avances Médicos de Cuba. Año 9, Número 31, 2002.	Coautor



Evaluación de las enfermedades infecciosas en el donante de órganos para trasplante	2002	Revista Latinoamericana de Microbiología. Vol. 44, N. 4, suplemento 2002	Primer autor
-Resumen de la actividad donación-trasplante en el CIMEQ durante el año 2001  -Complicaciones en el postoperastorio inmediato del paciente trasplantado	2002	Libro: Actualizaciones en Trasplante. 2002 España	Primer autor
Factores asociados a la disfunción primaria del injerto en el trasplante hepático	2002	Revista Andaluza de Medicina Intensiva, Urgencias y Coronarias. Numero 5, p 11-14, Noviembre 2002	Primer autor
Síndrome post reperfusión. Su incidencia durante el trasplante hepático ortotópico	2002	Revista de Investigaciones Médico Quirúrgicas Vol. I, 2, 2002,16-18	Coautor

Sonografía Doppler transcraneal en el diagnóstico de la muerte encefálica	2003	Revista de Investigaciones Médico Quirúrgicas Vol. V, 1, 2003,35-38	Primer autor
Factores predictivos de las complicaciones neurológicas en el post trasplante hepático inmediato: Experiencia en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba	2003	Revista de Neurología Española. Rev. Neurol; 37: 18-21, 2003	Primer autor
The transplantation donation process in the Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba: 1999–2002	2003	Transplantation Proceedings Volume 35, Issue 5 , August 2003 , Pages 1636-1637	Primer autor
Transcranial Doppler sonography in fulminant hepatic failure.	2003	Transplantation Proceedings Volume 35, Issue 5 , August 2003 , Pages 1859-1860	Primer autor

Características clínico-epidemiológicas de un grupo de donantes multiorgánicos utilizados para trasplantes de órganos en Cuba: Actualización del tema.	2003	Revista de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. <a href="http://www.siicsalud.com/dato/dat034/03o16000.htm">http://www.siicsalud.com/dato/dat034/03o16000.htm</a>	Primer autor
-Proceso donación-trasplante en el Centro de investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba. Año 2002. -Complicaciones neurológicas en el Post trasplante hepático.	2003	Libro: Actualizaciones en Trasplante. 2003 España	Primer autor
Transcraneal Doppler sonography in brain death diagnosis	2003	Restorative Neurology and Neuroscience Vol 21 Num 5,6 2003	Primer autor

<p>-Proceso donación- trasplante en Cuba y en el Centro de investigaciones Médico Quirúrgicas. Año 2003.</p> <p>-Tratamiento sustitutivo hormonal en el donante potencial de órganos.</p>	2004	<p>Libro: Actualizaciones en Trasplante. 2004</p> <p>España</p>	Primer autor
<p>Una alternativa a la vida: el trasplante</p>	2004	<p>Avances Médicos de Cuba Año XI No. 37/2004</p>	Primer autor
<p>Valoraciones éticas en la selección de pacientes adultos para trasplante hepático</p>	2005	<p>Libro: Bioética y Derechos Humanos: Implicaciones sociales y jurídicas. 2005</p> <p>España</p>	Coautor
<p>100 trasplantes hepáticos en el CIMEQ de Cuba.</p>	2005	<p>Avances Médicos de Cuba 2005; IV trimestre, pp 3 – 6.</p>	Primer autor
<p>Leucoencefalopatía posterior reversible en un receptor de trasplante hepático</p>	2005	<p>Salud i Ciencia 2005; Año XIV, Vol.14, N° 1, pp 50 – 53</p>	Primer autor

<p>-Proceso donación- trasplante en Cuba y en el Centro de investigaciones Médico Quirúrgicas. Año 2004. -Técnicas de precondicionamiento en el trasplante de órganos</p>	<p>2005</p>	<p>Libro: Actualizaciones en Trasplante. 2005 España</p>	<p>Primer autor</p>
<p>Liver Transplantation at the Cuban Center for Medical and Surgical Research</p>	<p>2005</p>	<p>Transplantation Proceedings Volume 37, Issue 3 , April 2005 , Pages 1505-1506</p>	<p>Coautor</p>
<p>Extracción multiorgánica</p>	<p>2006</p>	<p>Rev Cubana Cir 2006; 45 (2)</p>	<p>Coautor</p>

<p>-El proceso donación – trasplante en Cuba y en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas durante el año 2005</p> <p>-100 Trasplantes hepáticos en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba</p>	2006	<p>Libro: Actualizaciones en Trasplantes 2006; ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla, España 2006</p>	Primer autor
<p>First 100 Liver Transplants at the Medico-Surgical Research Center (CIMEQ).</p>	2006	<p>Transplantation Proceedings, 38, 2473–2474 (2006)</p>	Coautor
<p>Trasplantes de órganos en Cuba: Reseña Histórica</p>	2007	<p>Revista del Personal de la Salud (AMECA) (en prensa 2007)</p>	Primer autor

Donantes con criterios ampliados: Repercusión en la función inicial del injerto y la supervivencia del receptor de trasplante hepático.	2007	Libro: Actualizaciones en Trasplantes 2007; ed. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla, España 2007 (en prensa)	Primer autor
---	------	--	--------------

### DISTINCIONES CIENTÍFICO TÉCNICAS

<b>DISTINCIONES</b>	<b>FECHA</b>	<b>INSTITUCION</b>	<b>ACTIVIDADES O TAREAS REALIZADAS</b>
Premio SAYCO	2001	SAMIUC, España	Mejor Comunicación Científica del XXIII Congreso de la SAMIUC: Factores asociados a la disfunción primaria del injerto en el trasplante hepático
Diploma de Oro por resultados del trabajo científico	2002	MININT	Trasplante Hepático en el CIMEQ
Columnista Experto de Salud y Ciencia	2003	Sociedad Iberoamericana de Información Científica	Coordinación de Trasplantes

## ANEXO II

# CIMEQ

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas

---

Yo, \_\_\_\_\_ he recibido una información completa acerca del TRASPLANTE HEPATICO, que después de haber sido analizado(a) y discutido(a) mi caso de forma colegiada por el equipo de trasplante, se me plantea que es la única y ultima opción terapéutica eficaz para mi enfermedad hepática. Se me explicaron los objetivos, los beneficios esperados, y sobre todo los riesgos e inconvenientes a los que estaré sometido, así como las investigaciones para monitorear y salvaguardar mis funciones vitales.

Luego de haber analizado todos los aspectos, he decidido ejercer mi derecho a aceptar que se me realice este proceder y para que así conste firmo el presente.

Firma del paciente  
Fecha

Firma del médico  
Fecha

Firma del Testigo  
Fecha:



## HOJA DE INFORMACIÓN DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Como usted ya conoce, le ha sido diagnosticada una enfermedad hepática avanzada, que puede desarrollar múltiples complicaciones y limitar tanto su supervivencia como su calidad de vida.

El tratamiento reconocido como más útil en la actualidad es la realización de un **trasplante hepático**. Éste constituye una actuación quirúrgica compleja, dado que se realiza sobre pacientes portadores de una enfermedad que secundariamente puede afectar a prácticamente todo el organismo e implica la realización de múltiples anastomosis (uniones) entre venas, arterias y conductos biliares.

En la realización del acto quirúrgico es posible que surjan dificultades que incluso impidan la realización del trasplante. Éstas pueden relacionarse con dificultades en la extracción del hígado o porque se presenten alteraciones anatómicas que dificulten la realización de las uniones de las diferentes estructuras.

Para realizar el trasplante se requiere de la donación de un órgano. La carencia actual de donantes de órganos es una de las principales limitantes al trasplante y como estrategia ha surgido la flexibilización de los criterios para ser donante. Estos donantes con criterios ampliados pueden representar una mayor posibilidad de disfunción inicial del órgano y menor sobrevida a largo plazo, pero siempre que se utilicen brindarán mayor beneficio que si no se realiza el trasplante.

Además de lo anterior, el trasplante puede conllevar una serie de **complicaciones**

a las que se añaden las derivadas de la medicación que obligadamente debe administrársele para que su organismo “tolere” el nuevo hígado y disminuya la posibilidad de que se produzca rechazo (drogas inmunosupresoras).

Las complicaciones que más precozmente presenta el trasplante hepático son derivadas de la realización de la propia cirugía del trasplante, de las anastomosis, las producidas por la existencia de un órgano “extraño” dentro del organismo (también denominadas inmunológicas) y las infecciosas, facilitadas por la administración de las drogas inmunosupresoras.

Cada una de las complicaciones puede ser tratada con éxito pero, en ocasiones, el tratamiento es complejo pudiendo facilitar la aparición de otras, lo que puede hacer difícil su corrección, u ocasionando incluso el fallecimiento del paciente. Éste se aproxima al 20% al final del primer año del trasplante.

Existen igualmente una serie de complicaciones de aparición más tardía, generalmente con menor importancia clínica, derivadas del propio trasplante o de la medicación necesaria para su control.

Entre éstas se encuentra el aumento de la tensión arterial, el aumento de peso, el incremento de los niveles de colesterol y los triglicéridos (aumento del riesgo de enfermedad de las arterias y del corazón), diabetes, osteoporosis, etc.

Para combatir las complicaciones anteriormente referidas, es muy importante que siga adecuadamente las indicaciones que se le vayan administrando, en relación con la fase del trasplante en que se encuentre. Igualmente debe ser estricto en la toma de la medicación que se le indique dado que de ello dependerá en gran medida su futuro y el del trasplante.

En su caso se han realizado todas las determinaciones y se han consultado a los profesionales médicos que se ha estimado oportuno, para intentar disminuir las complicaciones que puedan aparecer, pero esto en gran medida no puede predecirse.

La realización del trasplante lógicamente conlleva la necesidad de anestesia general

al igual que administrar sangre o productos derivados de ella (plasma, concentrado de plaquetas, hematíes, etc.) y, como consecuencia de las complicaciones que pueden aparecer, en algunas ocasiones se precisa de nueva cirugía y, consecuentemente, de nuevas anestésicas, bien generales, regionales o locales.

Para poder estudiar y valorar muchas de las complicaciones que aparecen en el postrasplante, es preciso la realización de una biopsia hepática (extracción de un pequeño fragmento de tejido hepático, previa anestesia local, para su análisis al microscopio).

Tras la cirugía, será trasladado al Servicio de UCI, donde permanecerá mientras precise de respiración asistida. Posteriormente, ingresará en la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital. Su alta dependerá de las complicaciones que desarrolle. Tras el alta el seguimiento será ambulatorio tal y como se le explicará en el momento oportuno.

Es posible que tras el alta deba ingresar de nuevo, bien para el estudio o tratamiento de algunas de las complicaciones que pueden desarrollarse.

El trasplante será realizado en su totalidad por profesionales (cirujanos, anestésicos, hepatólogos, hematólogos, enfermeras, etc.) del Hospital, con gran experiencia en cada una de sus especialidades.

El beneficio que se deriva de la realización de un trasplante hepático no puede ser obtenido con ninguna otra actuación ni con ningún otro tratamiento, dado que lo que se pretende es aproximarse a la calidad de vida y supervivencia de una persona sin enfermedad hepática crónica.

Cuantas dudas, tanto del procedimiento quirúrgico como del seguimiento, le surjan le rogamos nos las comunique para poder aclarárselas.

Servicio de Trasplantes  
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas

Dr.: .....