



Revisión de conjunto

La máquina de perfusión normotérmica en el trasplante hepático con injertos provenientes de donación en asistolia



Mihai-Calin Pavel*, Constantino Fondevila Campo, David Calatayud Mizrahi, Joana Ferrer Fabrega, Santiago Sanchez Cabus, Víctor Molina Santos, Josep Fuster Obregon y Juan Carlos Garcia-Valdecasas Salgado

Servicio de Cirugía Hepática y Trasplante Hepático, Hospital Clinic de Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de mayo de 2015

Aceptado el 18 de mayo de 2015

On-line el 30 de junio de 2015

Palabras clave:

Donación en asistolia

Trasplante hepático

Perfusión normotérmica

Isquemia caliente

RESUMEN

La diferencia cada vez mayor entre el número de pacientes en espera para un trasplante hepático y el número de donantes disponibles ha generado un gran interés en la utilización de órganos «no ideales» como es el caso de los provenientes de donantes en asistolia. Sin embargo, la sensibilidad de estos hígados a la isquemia hace que su tasa de utilización sea baja y las tasas de complicaciones y retrasplante mayores que en el trasplante convencional. Las máquinas de perfusión normotérmica exvivo (MPN) surgen como una opción para intentar mantener la viabilidad de estos órganos e incluso mejorar su función. Esta revisión se centra en los resultados actuales obtenidos en el trasplante hepático con órganos provenientes de donantes en asistolia y el papel que puede tener la MPN en este campo.

© 2015 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Normothermic perfusion machine in liver transplant with cardiac death donor grafts

ABSTRACT

The increasing difference between the number of patients in waiting lists for liver transplantation and the number of available donors has generated a great interest in the use of non-ideal organs, like grafts obtained from cardiac death donors (DCD). However, the extreme sensibility to ischemia of these livers results in a low utilization rate and a high percentage of post-transplant complications and re-transplantation. Normothermic perfusion machines (NMP) emerged as an alternative that tries to maintain the viability of the organ and even to improve its function. This review focuses on current results of DCD liver transplantation and on the role that NMP may have in this field.

© 2015 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Donation after cardiac death

Liver transplantation

Normothermic perfusion

Warm ischemia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mikepav2003@yahoo.com (M.-C. Pavel).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2015.05.003>

0009-739X/© 2015 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

El éxito del trasplante hepático (TH) ha tenido como efecto secundario un importante desequilibrio entre el número de pacientes que están en lista de espera (LE) para TH y la cantidad de órganos disponibles. Según los últimos datos de la UNOS, 15.290 pacientes se encontraban en LE para TH en EE. UU. al final del año 2012, mientras que en todo el año se habían realizado solo 6.256 trasplantes¹. La situación es parecida en España, con 1.093 TH realizados en el año 2013, pero con 1.997 pacientes en LE².

Una de las opciones disponibles para aumentar el número de injertos es la utilización de órganos provenientes de donantes en asistolia (DA). Sin embargo, debido al mayor tiempo de isquemia caliente (TIC) que generalmente se asocia a DA, el uso de este tipo de órganos está acompañado de mayores tasas de pérdida del injerto y otras complicaciones. La utilización de una máquina de perfusión normotérmica ex vivo (MPN) sería muy interesante en el TH, donde la sensibilidad extrema del hígado a la isquemia hace que el índice de utilización de los órganos provenientes de DA sea muy bajo. Esta revisión se centra en la situación actual en la DA en el TH y el papel de las MPN en su futuro desarrollo.

Perspectiva histórica y situación legal actual en España de la donación en asistolia

A pesar de que los donantes utilizados al principio de los programas de trasplante eran DA, su uso no se ha generalizado después de la definición de la muerte encefálica de Harvard de 1967, debido a los malos resultados obtenidos³. Sin embargo, la poca disponibilidad de donantes considerados ideales y el éxito del trasplante renal de DA han hecho que esta tendencia se replantea en los años 90.

En el año 1995, la reunión de consenso de Maastricht establece la clasificación de la DA (tabla 1)⁴.

La división de los DA en «controlados» y «no controlados» se añadió posteriormente y refleja la importancia del TIC en el pronóstico del respectivo órgano una vez trasplantado. En los donantes «controlados», el fallecimiento es esperado y, como consecuencia, el TIC es conocido (y, en la mayoría de los casos, menor). En cambio, el DA «no controlado» implica una parada cardiorrespiratoria no esperada. En estos casos el TIC suele resultar más difícil de calcular (y generalmente es mayor)⁵.

Tanto en EE. UU. como en Europa se han desarrollado guías clínicas para concretar los puntos claves de la DA (la definición de muerte cardiaca, TIC y tiempo de isquemia fría [TIF], niveles máximos de transaminasas, etc.)^{6,7}. Aunque la utilización de

estos criterios estrictos para seleccionar los donantes ha ayudado a bajar las tasas de complicaciones postrasplante, la proporción de TH con injertos provenientes de DA no ha aumentado en la última década^{6,8}. A diferencia del trasplante renal de DA, un número importante de hígados queda descartado.

En España, la situación legal actual hace que la donación de DA sea todavía más interesante. Hasta hace poco, el único tipo de DA permitido en España era el no controlado⁹. Como consecuencia, nuestro grupo ha realizado un intenso trabajo experimental centrado en el DA tipo 2 para demostrar la utilidad de la oxigenación normotérmica por membrana extracorpórea¹⁰⁻¹⁵ y posteriormente ha realizado el protocolo de TH de DA tipo 2 con utilización sistemática de la perfusión regional normotérmica (PRN), cuyos resultados no son estadísticamente inferiores a los del TH de la donación de muerte encefálica (DME)^{7,16-18}. La publicación del RD 1723/2012¹⁹, que incluye la donación de tipo 3, supone un cambio importante de las perspectivas de la donación, sobre todo para centros con experiencia en DA.

Resultados actuales en la donación en asistolia

Los resultados del TH de DA a nivel mundial siguen siendo inferiores a los obtenidos en el TH con DME. Aunque en la mayoría de los estudios no hay una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la supervivencia de los pacientes (supervivencia a los 3 años 66,9-77% en DA vs. 77-80% en DME)²⁰⁻²³, la supervivencia del injerto es claramente inferior en la DA (48,8-65 vs. 72-80% en DME con un OR de fallo de injerto de 1,59-1,87 para los DA)^{20,24-28}.

Estas diferencias registradas en la supervivencia del injerto son resultado de las mayores tasas de fallo primario de injerto^{20,24,28}, pero sobre todo del índice de colangiopatía isquémica (CI), mucho mayor en injertos de DA. La CI aparece como resultado de la sensibilidad del epitelio biliar a la lesión isquémica y está descrita en el 15-37% de los receptores de DA²⁴. Se traduce en la aparición de varias zonas de estenosis biliares a nivel intrahepático. Como consecuencia clínica, los pacientes con CI presentan cuadros de colangitis y abscesos hepáticos recurrentes. Cuando se analizan las causas de retrasplante en los receptores de hígados de DA, la CI es la causa más frecuente²⁸.

En cuanto a los factores relacionados con la tasa mayor de fallo de injerto, el TIC y el TIF son unos de los factores más importantes relacionadas con la mala evolución postrasplante. La mayoría de los centros abogan por un TIC menor a 20 min²². Un TIF mayor a 8 h de asocia con un 30,4% de fallo de injerto, mientras que para un TIF de más de 10 h, el fallo del injerto se produce en un 58,3% de los casos²⁰.

Estos resultados han tenido como efecto secundario una cierta cautela a la hora de decidir si un hígado de DA es válido para TH. En el análisis de los datos de UNOS, Orman observa que la proporción de injertos hepáticos descartados para el TH por ser provenientes de DA aumentó de el 9% en 2004 hasta el 28% en 2010²⁹.

Todos estos datos indican una extrema sensibilidad de los hígados provenientes de DA a isquemia (tanto fría como caliente). En este contexto, la utilización de la MPN, sobre todo

Tabla 1 – Clasificación de DA de Maastricht

I	Fallecido fuera del hospital	No controlado	Poco frecuente
II	Resucitación infructuosa	No controlado	Muy frecuente
III	A la espera del paro cardiaco	Controlado	Frecuente
IV	Paro cardiaco en muerte encefálica	Controlado	Poco frecuente

en combinación con la PRN, mantendría en un mínimo la exposición de los injertos a isquemia.

Máquina de perfusión normotérmica en estudios experimentales

La utilización de MPN no es una tecnología nueva. En la primera mitad del siglo XX se había intentado la perfusión de varios órganos con suero oxigenado normotérmico, demostrando su viabilidad durante varios días³⁰. En el primer TH humano, realizado por Starzl, el injerto fue preparado previamente al trasplante en una máquina de perfusión con sangre diluida y oxigenada³¹. Después de la aparición de las soluciones de preservación y del éxito de la preservación de los injertos en frío, la utilización de la MPN se consideró como una herramienta muy compleja y poco útil, sobre todo en el contexto de la ausencia de una presión de la LE, como era el caso al principio del TH. Sin embargo, por la necesidad de utilizar órganos provenientes de donantes con criterios expandidos, la opción de la perfusión normotérmica como intento de mejorar la calidad de estos injertos se volvió a plantear a finales del siglo XX.

Desde los primeros trabajos se observó que la utilización de una MPN podría traer ventajas en el TH en general y sobre todo en el campo de DA. Aparte del beneficio evidente de poder analizar la viabilidad del hígado durante su perfusión normotérmica *ex vivo*³², la MPN en ámbito experimental produce una mejoría de la calidad del injerto previo al TH (la [tabla 2](#) resume estos estudios experimentales).

Efectos de la normotermia en modelos sin isquemia caliente

El grupo de Schön demostró en 2001 que la utilización de la normotermia durante solo 4 h antes del TH producía una mejoría de la función de síntesis hepática, cuando se comparaba con 4 h de preservación fría³³. Los resultados fueron confirmados por el grupo de Oxford, que concluyó que la utilización de MPN es superior a la preservación fría en cuanto a la producción de bilis, síntesis proteica, lesión isquémica y aspecto histológico³².

En cuanto al tiempo que la MPN puede mantener en estado de funcionamiento los órganos, Butler consiguió mantener su viabilidad durante 72 h³⁴. El único parámetro que tuvo una evolución desfavorable en la última parte del estudio fue la disminución de la secreción de bilis, pero Imber demostró que este efecto está relacionado con la imposibilidad de rellenar el depósito hepático de sales biliares. El hígado tiene la capacidad de absorción y utilización de los ácidos biliares exógenos. Una vez añadidos a la solución de perfusión, se puede restablecer la secreción normal de bilis³⁵.

Efectos de la normotermia en modelos de DA

Si en modelos de DME la normotermia consigue mantener durante mucho tiempo la viabilidad del órgano, en el caso de DA la situación es diferente. Se trata de órganos que ya han sufrido una lesión isquémica importante, con las reservas de ATP disminuidas de forma significativa. Por este motivo, añadir isquemia fría (IF) en el momento de la preservación

significa añadir todavía más lesión isquémica que muchos órganos no toleran bien^{36,37}.

En su estudio de 2001, Schön estudió también el TH en un modelo de DA con una hora de isquemia caliente³³. La perfusión mediante MPN se acompañaba de menos lesión isquémica, mejor aspecto histológico y una importante mejoría de la supervivencia (100% a los 7 días), cuando en el grupo de control (TIC de una hora + preservación en frío) todos los animales trasplantados fallecían menos de 18 h después por fallo primario del injerto. Cuando el experimento se repitió en un circuito de reperfusión que simula el TH, se observó además que los órganos preservados mediante MPN y «trasplantados» presentaban una secreción de bilis continua y de buena calidad, a diferencia de los órganos preservados en frío³⁸.

La mejoría de la secreción biliar tras la perfusión normotérmica parece relacionada con los cambios a nivel del epitelio biliar. Liu demuestra que la utilización de la MPN se asocia con mejor aspecto del epitelio biliar e incluso observa signos indirectos de proliferación colangiocítica³⁹. Estos cambios a nivel histológico se acompañan de una mejoría de la calidad de la bilis secretada por el injerto, con mayores concentraciones de bilirrubina, ácidos biliares y fosfolípidos⁴⁰.

Sin embargo, todos estos estudios preliminares utilizaron modelos animales sin IF. Desde el punto de vista logístico, la mayoría de los TH no puede transcurrir sin preservación en frío, simplemente porque es el método de transporte del injerto entre el centro del donante y el hospital del receptor. En el contexto de la utilización de la MPN en DA, solo existen 2 opciones lógicas: transporte con preservación en frío para posterior colocación del órgano en normotermia o colocación inmediata en perfusión normotérmica (condicionada por el transporte de la MPN hasta el hospital del donante).

El grupo de Oxford estudió extensamente la primera opción^{41,42}. Cuando al TIC de una hora se añade un TIF de 4 h antes de iniciar la perfusión normotérmica, los órganos no consiguen preservar su función de síntesis. Sin embargo, si el TIF se reduce a una hora la secreción de bilis y los niveles de factor V son parecidos a los pacientes sin IF, aunque la lesión isquémica sigue siendo notable, tanto a nivel sérico como histológico. La viabilidad de los órganos se puede mantener incluso con 2 h de TIF, consiguiéndose una regeneración de las reservas de ATP hasta un 80% de los niveles previos al fallecimiento⁴³. Es evidente que respetar tiempos de una hora de IF o incluso 2 h es imposible en muchos de los casos, por lo cual la opción más razonable es una MPN transportable para poder reperfundir el injerto directamente después de la extracción.

Si la IF se consigue mantener al mínimo, incluso perfusiones normotérmicas prolongadas se asocian con altas tasas de funcionamiento del injerto, como demuestra Brockmann⁴⁴. En el mismo estudio se realiza un modelo de algoritmo sobre los parámetros de perfusión que pueden indicar una buena evolución del injerto. Este modelo incluye el flujo biliar, el exceso de base, AST, ALT, ácido hialurónico, la presión y la resistencia portal en las primeras 4 h de perfusión.

En cuanto a los resultados a medio plazo tras la utilización de la MPN, Tolboom reporta una supervivencia a 4 semanas de 92% en un modelo de DA en ratas, con resultados postoperatorios comparables a los del grupo de DME con preservación

Tabla 2 – Trabajos experimentales sobre MPN

Año	Autor	Modelo	TH	DA (TIC)	Conclusiones
2001	Schön	Cerdo	Sí	60 min	Mejoría de la supervivencia, lesión isquémica, función de síntesis hepática y aspecto histológico con MPN
2002	Imber	Cerdo	Circuito de reperfusión simulando TH (24 h)	No	Superioridad de la MPN comparada con la preservación en frío en la función de síntesis hepática, lesión isquémica y aspecto histológico
2002	Butler	Cerdo	No (solo MPN)	No	Se demuestra la viabilidad de los órganos tras 72 h de MPN
2002	Imber	Cerdo	No (solo MPN)	No	Añadiendo ácido taurocólico al líquido de perfusión se consigue mantener la secreción continua de bilis
2002	St. Peter	Cerdo	Circuito de reperfusión simulando TH (24 h)	60 min	Mejoría de los injertos tras MPN desde punto de vista de la lesión isquémica (sérico e histológico) y funcional
2004	Reddy	Cerdo	Circuito de reperfusión simulando TH (24 h)	60 min	4 h de IF provocan lesiones isquémicas en los hígados de DA de tal forma que la MPN no puede resucitarlos
2005	Reddy	Cerdo	Circuito de reperfusión simulando TH (24 h)	60 min	Los injertos con una hora de IF permanecen funcionales aunque registran lesiones isquémicas
2009	Brockmann	Cerdo	Sí	40-60 min	Evitando la IF, tiempos de hasta 20 h de MPN consiguen mantener el funcionamiento del injerto Se identifican factores que pueden prever el buen funcionamiento del injerto durante la MPN
2009	Toolboom	Rata	Sí	60 min	Supervivencia a 4 semanas del grupo de DA con preservación normotérmica comparable con la de DME con preservación en frío
2011	Fondevila	Cerdo	Sí	60 min	Demuestra la superioridad de la utilización combinada de PRN y MPN
2013	Op den Dries	Hígados humanos descartados	No (solo MPN)	12-17 min	Con TIF entre 4 y 9 h, todos los injertos presentaron mejoría de los flujos arterial y portal, producción constante de bilis (y de mejor calidad) e histología mantenida entre antes y después de la MPN
2013	Xu	Cerdo	No (solo MPN)	60 min	Los injertos con 2 h de IF permanecen funcionales
2013	Boehnert	Cerdo	Circuito de reperfusión simulando TH (12 h)	60 min	La utilización de la MPN se asocia con mejor calidad de la bilis (mayor concentración de bilirrubina, ácidos biliares y fosfolípidos)
2014	Liu	Cerdo	Circuito de reperfusión simulando TH (24 h)	60 min	Mejoría de los flujos arterial y portal con la MPN Menos lesión biliar e incluso presencia de proliferación colangiocítica tras normotermia
2014	Sutton	Hígados humanos descartados	Sí (10 de 12)	No precisado	Existe una relación entre la calidad y la cantidad de bilis producida durante la MPN y la calidad del injerto

CI: colangiopatía isquémica; DA: donación (donantes) en asistolia; DME: donación (donantes) en muerte encefálica; IC: isquemia caliente (ver TIC); IF: isquemia fría (ver TIF); LE: lista de espera; MPH: máquina de perfusión hipotérmica; MPN: máquina de perfusión normotérmica; PRN: perfusión regional normotérmica, método de preservación de los órganos provenientes de DA previo a su extracción mediante recirculación normotérmica; TH: trasplante hepático; TIC: tiempo de isquemia caliente, el tiempo que pasa desde la interrupción de la circulación del órgano donado hasta el momento en que es perfundido con la solución hipotérmica de preservación; TIF: tiempo de isquemia fría, período que transcurre desde que el órgano es preservado en un estado hipotérmico hasta su trasplante en el receptor; UNOS: United Network for Organ Sharing, la organización que administra la red de trasplante en EE. UU.

en frío⁴⁵. Sin embargo, estos resultados se tienen que analizar con precaución, porque el modelo experimental de rata es bastante diferente al trasplante humano convencional.

Nuestro grupo publicó en el año 2011 un estudio que combina la experiencia previa adquirida en la PRN con la utilización de la MPN en un modelo de TH de DA con 90 min TIC⁴⁶. La utilización combinada de PRN y MPN se relaciona con una mejoría de la supervivencia a los 5 días, además de menor lesión isquémica y menor elevación de los parámetros inflamatorios y de lesión endotelial. El estudio confirma la importancia de la PRN en iniciar el proceso de reparación celular y de regeneración de las reservas energéticas en modelos de trasplante DA, pero también demuestra que la MPN ofrece las condiciones fisiológicas y el sustrato para continuar la mejoría de la calidad de este tipo de injerto.

Estudios sobre la MPN en órganos descartados para TH

En los últimos años se han publicado 2 estudios sobre la perfusión normotérmica de hígados humanos descartados para trasplante. El primero, realizado por el grupo de Groningen, analiza 4 órganos provenientes de DA con TIC entre 12 y 17 min y TIF entre 4 y 9 h⁴⁷. Todos los injertos presentaron una mejoría de los flujos arterial y portal a los 30 min, con una producción constante de bilis y con mejoría de sus características bioquímicas a lo largo del tiempo. El segundo, publicado por Sutton, establece una relación entre la calidad y la cantidad de la bilis secretada durante la MPN y la calidad del órgano⁴⁸. Además, propone que un tiempo de 2,5 h de perfusión en MPN podría ser suficiente para valorar la potencial trasplantabilidad del órgano.

Aunque los resultados obtenidos en estos trabajos son prometedores, el estudio sobre órganos descartados representa un modelo teórico del comportamiento que tiene un hígado una vez trasplantado. Un análisis más detallado a nivel molecular podría ofrecer más información sobre los cambios que aparecen en estos tipos de injertos y su reversibilidad mediante MPN.

MPN en estudios clínicos

En contraste con la multitud de estudios experimentales, la experiencia clínica con la MPN es todavía muy limitada. El grupo de Oxford presentó en el año 2014 en el congreso ILTS de Londres el primer estudio clínico en TH utilizando la MPN organómetra en un grupo de 20 pacientes⁴⁹. De estos, 10 pacientes recibieron injertos con criterios expandidos, 3 eran órganos provenientes de DA tipo 3. Los injertos se mantuvieron en perfusión normotérmica durante una media de 12 h aproximadamente antes del implante. Durante este tiempo, los órganos presentaron un buen aspecto macroscópico, una producción constante de bilis de aproximadamente 10 ml/hora y se consiguió mantener un pH constante del líquido de perfusión. No hubo diferencias en el comportamiento clínico de los órganos provenientes de DME y de DA. Todos los pacientes presentaron una recuperación postoperatoria correcta, con una supervivencia a los 30 días de 100% y con unas tasas de fallo primero del injerto y de disfunción primaria del injerto de 0 y 15%, respectivamente. Cuando se compararon los resultados de este grupo de 20 pacientes con un grupo histórico de control con un ratio de 1/2, el único dato que registró diferencias estadísticas fue el pico de transaminasas en los primeros 7 días. Aunque el seguimiento fue limitado a solo 3 meses, no se reportaron complicaciones a medio plazo. Sin embargo, los resultados necesitaban una confirmación en un estudio prospectivo aleatorizado con un número mayor de pacientes.

Como siguiente paso en la utilización de la normotermia en el ámbito clínico, actualmente se está desarrollando el Trial COPE-WP2, un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico internacional que compara los resultados del TH utilizando la MPN vs. la preservación en frío⁵⁰. Coordinado por el grupo de Oxford, el estudio cuenta con la participación de los más importantes centros de TH de Inglaterra, de los centros de Leuven y Essen y del Hospital Clínic de Barcelona. El estudio prevé la inclusión de 260 pacientes, aleatorizados con un ratio de 1/1 para recibir un injerto preservado en perfusión normotérmica o en frío. El objetivo principal es valorar el efecto de la MPN comparada con la preservación en frío en la prevención de las lesiones relacionadas con la preservación y de la disfunción primaria del injerto. El proyecto ofrece perspectivas muy interesantes para el estudio del comportamiento real de los órganos durante la perfusión normotérmica, ya que está prevista la recogida de un volumen importante de datos y de muestras séricas e histológicas.

Como el trabajo prevé incluir también TH con injertos provenientes de DA tipo 3, los resultados a largo plazo serán muy interesantes de cara a las complicaciones características de este tipo de donación (CI) y el efecto de la MPN en este contexto. Datos como la calidad y la cantidad de la secreción

biliar, la biopsia de la vía biliar previa al implante o la realización de una colangio-resonancia magnética a los 6 meses post-TH específicamente dirigida a valorar posibles estenosis intrahepáticas podrían ofrecer nuevas garantías sobre la utilización de la normotermia en DA.

Aunque en el COPE-WP2 no está prevista la utilización de órganos provenientes de DA tipo 2, la aplicabilidad de la normotermia en este tipo de donación puede ser interesante. El éxito actual de la DA en el campo del TH está íntimamente relacionado con la utilización de unos criterios muy estrictos, lo que hace que la tasa de trasplantabilidad de estos hígados sea muy baja. La utilización de la MPN podría mejorar la calidad de estos órganos y aumentar su grado de utilización. Sin embargo, el paso del uso actual muy restrictivo de estos hígados a la utilización de unos criterios más liberales, asociado a la utilización de la MPN, se debe hacer mediante un estudio clínico prospectivo y validado posteriormente en series grandes de pacientes.

Conclusiones

En conclusión, la utilización de la MPN en el TH ofrece nuevas e interesantes perspectivas. Sobre todo en el campo de la DA, donde actualmente el factor limitante es la calidad del injerto, la perfusión normotérmica puede aumentar el número de injertos disponibles y a la vez ofrecer órganos de mayor calidad. La opinión de nuestro grupo es que la utilización combinada de la PRN y de la MPN es la opción ideal en estos injertos. Sin embargo, se necesitan todavía estudios clínicos para validar los buenos resultados obtenidos en el campo experimental.

Conflicto de intereses

Declaro que no existen conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. OPTN/SRTR 2011 Annual data report: liver [consultado 2 Mar 2014]. Disponible en: <http://optn.transplant.hrsa.gov/data/annualreport.asp>. http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/pdf/03_liver_12.pdf.
2. ONT report - Liver transplantation 2013 [consultado 10 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20hepatico%202013.pdf>
3. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Brettschneider L. Homotransplantation of the liver. *Transplantation*. 1967;5:790-803.
4. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. 1995;27:2893-4.
5. Monbaliu D, Pirenne J, Talbot D. Liver transplantation using donation after cardiac death donors. *J Hepatol*. 2012;56:474-85.
6. Reich DJ, Mulligan DC, Abt PL, Pruett TL, Abecassis MM, D'Alessandro A, et al. ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9:2004-11.
7. Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, Calatayud D, Ferrer J, Charco R, et al. Liver transplant using donors after

- unexpected cardiac death: Novel preservation protocol and acceptance criteria. *Am J Transplant*. 2007;7:1849-55.
8. Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, van Leiden H, Neuberger J, Coene L, Morel P, et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int*. 2011;24:676-86.
 9. Real Decreto 2070/1999, de 30 de diciembre. Donación y trasplante de órganos y tejidos. [consultado 3 Dic 2014]. Disponible en: <http://online.lexnova.es/servicesLXOL/visordoc?signatura=8362275E94A285C3B8C2F6FF0A7B0721>.
 10. González FX, García-Valdecasas JC, López-Boado MA, Tabet J, Net M, Grande L, et al. Adenine nucleotide liver tissue concentrations from non-heart-beating donor pigs and organ viability after liver transplantation. *Transplant Proc*. 1997;29:3480-1.
 11. Valero R, García-Valdecasas JC, Tabet J, Taurá P, Rull R, Beltran J, et al. Hepatic blood flow and oxygen extraction ratio during normothermic recirculation and total body cooling as viability predictors in non-heart-beating donor pigs. *Transplantation*. 1998;66:170-6.
 12. García-Valdecasas JC, Tabet J, Valero R, Taurá P, Rull R, García F, et al. Liver conditioning after cardiac arrest: The use of normothermic recirculation in an experimental animal model. *Transpl Int*. 1998;11:424-32.
 13. García-Valdecasas JC, Tabet J, Valero R, Deulofeu R, Taurá P, Rull R, et al. Evaluation of ischemic injury during liver procurement from non-heart-beating donors. *Eur Surg Res*. 1999;31:447-56.
 14. Net M, Valero R, Almenara R, Rull R, Gonzalez FJ, Taurá P, et al. Hepatic xanthine levels as viability predictor of livers procured from non-heart-beating donor pigs. *Transplantation*. 2001;71:1232-7.
 15. Net M, Valero R, Almenara R, Barros P, Capdevila L, López-Boado MA, et al. The effect of normothermic recirculation is mediated by ischemic preconditioning in NHBD liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:2385-92.
 16. Fondevila C, García-Valdecasas JC. Liver transplantation from donors after cardiac death. *Dig Liver Dis Suppl*. 2009;3:82-7.
 17. Hessheimer AJ, Billault C, Barrou B, Fondevila C. Hypothermic or normothermic abdominal regional perfusion in high-risk donors with extended warm ischemia times: Impact on outcomes? *Transpl Int*. 2014.
 18. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, Ruiz A, Mestres N, Calatayud D, et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12:162-70.
 19. Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad - 184911 - Lex. [consultado 3 Dic 2014]. Disponible en: <http://portaljuridico.lexnova.es/legislacion/JURIDICO/184911/real-decreto-1723-2012-de-28-de-diciembre-por-el-que-se-regulan-las-actividades-de-obtencion-util>.
 20. Abt PL, Desai NM, Crawford MD, Forman LM, Markmann JW, Olthoff KM, et al. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors. *Ann Surg*. 2004;239:87-92.
 21. Doshi MD, Hunsicker LG. Short- and long-term outcomes with the use of kidneys and livers donated after cardiac death. *Am J Transplant*. 2007;7:122-9.
 22. De Vera ME, Lopez-Solis R, Dvorchik I, Campos S, Morris W, Demetris AJ, et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: Long-term follow-up from a single center. *Am J Transplant*. 2009;9:773-81.
 23. Jay C, Ladner D, Wang E, Lyuksemburg V, Kang R, Chang Y, et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant - an analysis of the national registry. *J Hepatol*. 2011.
 24. Selck FW, Grossman EB, Ratner LE, Renz JF. Utilization, outcomes, and retransplantation of liver allografts from donation after cardiac death: Implications for further expansion of the deceased-donor pool. *Ann Surg*. 2008;248:599-607.
 25. Merion RM, Pelletier SJ, Goodrich N, Englesbe MJ, Delmonico FL. Donation after cardiac death as a strategy to increase deceased donor liver availability. *Ann Surg*. 2006;244:555-62.
 26. Mateo R, Cho Y, Singh G, Stapfer M, Donovan J, Kahn J, et al. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: An analysis of OPTN/UNOS data. *Am J Transplant*. 2006;6:791-6.
 27. Hoen S, Mazoit J-X, Asehnoune K, Brailly-Tabard S, Benhamou D, Moine P, et al. Hydrocortisone increases the sensitivity to alpha1-adrenoceptor stimulation in humans following hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:2737-43.
 28. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Anderson M, Mezrich J, Sollinger HW, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: An analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center. *Ann Surg*. 2011;253:817-25.
 29. Orman ES, Barritt AS, Wheeler SB, Hayashi PH. Declining liver utilization for transplantation in the United States and the impact of donation after cardiac death. *Liver Transpl*. 2013;19:59-68.
 30. Carrel A. The culture of whole organs: I. Technique of the culture of the thyroid gland. *J Exp Med*. 1937;65:515-26.
 31. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Moon JB, Fulginiti VA, Cotton EK, et al. Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantation of the human liver. *Surgery*. 1968;63:549-63.
 32. Imber CJ, St Peter SD, Lopez de Cenarruzabeitia I, Pigott D, James T, Taylor R, et al. Advantages of normothermic perfusion over cold storage in liver preservation. *Transplantation*. 2002;73:701-9.
 33. Schön MR, Kollmar O, Wolf S, Schrem H, Matthes M, Akkoc N, et al. Liver transplantation after organ preservation with normothermic extracorporeal perfusion. *Ann Surg*. 2001;233:114-23.
 34. Butler AJ, Rees MA, Wight DG, Casey ND, Alexander G, White DJG, et al. Successful extracorporeal porcine liver perfusion for 72 hr. *Transplantation*. 2002;73:1212-8.
 35. Imber CJ, St Peter SD, de Cenarruzabeitia IL, Lemonde H, Rees M, Butler A, et al. Optimisation of bile production during normothermic preservation of porcine livers. *Am J Transplant*. 2002;2:593-9.
 36. García-Valdecasas JC, Fondevila C. In-vivo normothermic recirculation: An update. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010;15:173-6.
 37. Hessheimer AJ, Fondevila C, García-Valdecasas JC. Extracorporeal machine liver perfusion: Are we warming up? *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17:143-7.
 38. St Peter SD, Imber CJ, Lopez I, Hughes D, Friend PJ. Extended preservation of non-heart-beating donor livers with normothermic machine perfusion. *Br J Surg*. 2002;89:609-16.
 39. Liu Q, Nassar A, Farias K, Buccini L, Baldwin W, Mangino M, et al. Sanguineous normothermic machine perfusion improves hemodynamics and biliary epithelial regeneration in donation after cardiac death porcine livers. *Liver Transpl*. 2014;20:987-99.
 40. Boehnert MU, Yeung JC, Bazerbachi F, Knaak JM, Selzner N, McGilvray ID, et al. Normothermic acellular ex vivo liver perfusion reduces liver and bile duct injury of pig livers retrieved after cardiac death. *Am J Transplant*. 2013;13:1441-9.
 41. Reddy SP, Bhattacharjya S, Maniakin N, Greenwood J, Guerreiro D, Hughes D, et al. Preservation of porcine non-heart-beating donor livers by sequential cold storage and warm perfusion. *Transplantation*. 2004;77:1328-32.

42. Reddy S, Greenwood J, Maniakin N, Bhattacharjya S, Zilvetti M, Brockmann J, et al. Non-heart-beating donor porcine livers: The adverse effect of cooling. *Liver Transpl.* 2005;11:35-8.
43. Xu H, Berendsen T, Kim K, Soto-Gutiérrez A, Bertheium F, Yarmush ML, et al. Excorporeal normothermic machine perfusion resuscitates pig DCD livers with extended warm ischemia. *J Surg Res.* 2012;173:e83-8.
44. Brockmann J, Reddy S, Coussios C, Pigott D, Guirriero D, Hughes D, et al. Normothermic perfusion: A new paradigm for organ preservation. *Ann Surg.* 2009;250:1-6.
45. Tolboom H, Pouw RE, Izamis M-L, Milwid JM, Sharma N, Soto-Gutierrez A, et al. Recovery of warm ischemic rat liver grafts by normothermic extracorporeal perfusion. *Transplantation.* 2009;87:170-7.
46. Fondevila C, Hessheimer AJ, Maathuis M-HJ, Muñoz J, Taurá P, Calatayud D, et al. Superior preservation of DCD livers with continuous normothermic perfusion. *Ann Surg.* 2011;254:1000-7.
47. Op den Dries S, Karimian N, Sutton ME, Westerkamp AC, Nijsten MWN, Gouw ASH, et al. Ex vivo normothermic machine perfusion and viability testing of discarded human donor livers. *Am J Transplant.* 2013;13:1327-35.
48. Sutton ME, Op den Dries S, Karimian N, Weeder PD, de Boer MT, Wiersema-Buist J, et al. Criteria for viability assessment of discarded human donor livers during ex vivo normothermic machine perfusion. *PLoS One.* 2014;9:e110642.
49. Rayikumar R, Coussios CC, Holroyd D, Heaton N, Friend PJ. Human liver transplantation using normothermic machine preservation. *Liver Transplant.* 2014;(Suppl1 S1-S399):S103.
50. OrganOx - Home. [consultado 4 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.organox.com/>.