



## Selección del donante de hígado mayor de 70 años

Carlos Jiménez Romero\*, Marta Clemares de Lama, Alejandro Manrique Municio, Rose Marie López Sterup, Félix Cambra Molero y Enrique Moreno González

Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

El éxito del trasplante hepático en todo el mundo ha aumentado considerablemente su demanda, de manera que, en la actualidad, hay una marcada discrepancia entre el número de candidatos en lista de trasplante y el significativamente menor número de donantes disponibles para realizar dicha técnica. Para aumentar el número de donantes se han expandido los criterios de utilización de los injertos hepáticos, con reconsideración de los órganos rechazados hace unos años, etiquetándose actualmente como donantes marginales o subóptimos. Se considera un donante marginal el que presenta un riesgo inmediato de disfunción o fallo primario postrasplante, o a medio o largo plazo debido a la transmisión al receptor de una infección o tumor. No hay un claro consenso en cuanto a la consideración de donante marginal, pero diferentes autores tienen en cuenta una serie de características relacionadas con disfunción o fallo primario del injerto: donantes añosos (mayores de 55 años), donantes obesos, injertos con macroesteatosis moderada-grave, estancia prolongada en unidad de cuidados intensivos (UCI), inestabilidad hemodinámica, utilización de fármacos inotrópicos, tiempo prolongado de isquemia fría o caliente<sup>1</sup>, reutilización de injertos hepáticos procedentes de receptores con muerte cerebral<sup>2</sup>, donantes en asistolia, donantes portadores del virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC) (injertos implantados a receptores portadores de estos virus)<sup>3</sup> u otra patología infecciosa asociada<sup>4,5</sup>. Otras técnicas utilizadas para aumentar el número de trasplantes, aunque realizadas en pocos casos en la mayoría de las series, han sido la técnica de *split liver* o bipartición hepática, injerto hepático de donante vivo y trasplante en dominó (utilización como injerto el hígado extraído a un enfermo con polineuropatía amiloidótica familiar que, a su vez, ha sido trasplantado con otro injerto hepático). No obstante, la fuente fundamental para obtener un mayor número de donantes será la ampliación del límite superior de edad de éstos, límite que en la actualidad algunos grupos ya no consideran, salvo que existan otros factores de riesgo asociados<sup>5,6</sup>. A esto hay que añadir que la edad media de los donantes en España ha aumentado significativamente a lo largo de los años, como se demuestra en la estadística proporcionada por la Organización Nacional de Trasplantes: el 11,2% de donantes mayores de 70 años ofertados para trasplante hepático en el año 1999 frente al 23,4% en el año 2008<sup>7</sup>. De aquí, la importancia de desarrollar estrategias para un mejor aprovechamiento de estos donantes de edad avanzada para así disminuir la mortalidad en lista de espera.

### Cambios del hígado asociados a la edad

El aspecto macroscópico del hígado de edad avanzada es de color pardo por acumulación de granos de lipofucsina, y presenta un engrosamiento fibroso de la cápsula de Glisson. Las personas libres de enfermedad hepática no presentan alteraciones bioquímicas significativas en relación con el resto de la población de menor edad<sup>8</sup>. No obstante, el tamaño y la masa funcional hepática y el flujo sanguíneo a través del hígado están reducidos en la población envejecida, presentando, asimismo, una mayor labilidad ante factores externos, como alteraciones nutricionales o tabaco, de manera que la respuesta de este órgano puede ser inadecuada ante situaciones de sobrecarga en forma de enfermedad (infección) o demandas metabólicas aumentadas<sup>9,10</sup>. A pesar de todo, las grandes ventajas del hígado con respecto a otros órganos es que mantiene una buena reserva funcional, la capacidad regenerativa y un buen aporte sanguíneo, que permiten su uso como injerto incluso cuando procede de un donante añoso<sup>10</sup>. En experimentos en ratas, el proceso de envejecimiento no ha aumentado la susceptibilidad a la lesión hepática de hipoxia-reoxigenación<sup>11</sup>. Sin embargo, se ha observado que los injertos hepáticos de donantes añosos son más susceptibles a la lesión celular endotelial provocada por la isquemia fría, apreciándose un descenso de la síntesis de trifosfato de adenosina posreperfusión que puede disminuir la capacidad regenerativa y de síntesis hepática<sup>12</sup>. Asimismo, el tiempo de isquemia caliente aumenta la lesión de isquemia fría, de manera que el tiempo prolongado de isquemia caliente se comporta como un factor de riesgo independiente de la pérdida del injerto<sup>13</sup>.

### Donantes añosos menores de 70 años

La edad del donante hepático ha ido aumentando progresivamente a lo largo de los años a medida que se ha ido ganando experiencia con el manejo del donante, utilización de soluciones de preservación más eficaces y mejora en las técnicas de extracción y de implante en el receptor.

En un principio, se consideraron donantes añosos y de riesgo los mayores de 50 años. Sin embargo, en diversas series comparativas con donantes de menor edad, se observó que no había diferencias significativas con respecto a las tasas de fallo primario, retrasplante y supervivencia del paciente y del injerto al año, concluyendo, por tanto, que estos injertos se podían utilizar con las mismas garantías de éxito que otros de menor edad<sup>14-16</sup>.

En las 2 primeras series de trasplante hepático con donantes mayores de 60 años<sup>17,18</sup>, la supervivencia del injerto al año<sup>18</sup> o a los 2 años<sup>17</sup> fue significativamente menor en los receptores de donantes mayores de 60 años, y ello se atribuyó a las lesiones de isquemia más

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.jimenez@inforboe.es (C. Jiménez Romero).

frecuentes entre donantes añosos<sup>17</sup>. En otras 2 series comparativas, más recientes, de donantes mayores y menores de 60 años<sup>19,20</sup> los resultados fueron similares en cuanto a la supervivencia del paciente y del injerto, disfunción y fallo primario del injerto. Se observa que el tiempo de isquemia fría de estas 2 últimas series oscila entre 5 y 6,3 h<sup>19,20</sup>, mientras que en las 2 primeras el tiempo de isquemia era de 10,6 y 12,8 h, respectivamente<sup>17,18</sup>. El tiempo de isquemia prolongado empeora el funcionamiento del injerto, y se ha observado que cuando éste es mayor de 14 h la lesión de preservación aumenta el doble<sup>21</sup>.

En 2 series comparativas de donantes mayores y menores de 65 años<sup>22,23</sup>, la supervivencia del injerto fue menor en el grupo de donantes mayores de 65 años en ambas series, siendo mayor la tasa de disfunción del injerto cuando los injertos presentaban esteatosis.

### Donantes mayores de 70 años

En relación con varias experiencias en la utilización de donantes mayores de 70 años, la mayor parte de los autores establece que la edad per se, es decir, sin factores de riesgo asociados, no es un argumento para desechar los órganos septuagenarios<sup>24-27</sup>. No obstante, en 2 series<sup>28,29</sup> se muestran resultados significativamente peores cuando se han utilizado estos injertos hepáticos procedentes de donantes mayores de 70 años. Para obtener buenos resultados con la utilización de donantes septuagenarios es imprescindible una buena selección de éstos, evitando en lo posible los fundamentales criterios de marginalidad asociados a disfunción o fallo primario del injerto, ya referidos con anterioridad. También se deben evitar los factores de riesgo dependientes del receptor (edad avanzada, obesidad, insuficiencia renal, indicación de retrasplante) que se asocian con la pérdida del injerto y mortalidad del receptor. Así, la tendencia actual es implantar los injertos hepáticos marginales en receptores estables, no graves, donde los resultados puedan ser satisfactorios<sup>15</sup>.

### Manejo y selección de donantes

Una definición de donante óptimo sería el que presenta una edad menor de 50 años, estancia en UCI menor de 5 días, hemodinámicamente estable, sin episodios de hipotensión o parada cardíaca, necesidad de dosis mínimas de fármacos vasopresores, enzimas hepáticas por debajo del doble de los valores normales<sup>30,31</sup>, esteatosis mínima y tiempo de isquemia fría lo más corto posible. Habida cuenta de que la adición de factores de riesgo o criterios de marginalidad a los donantes mayores de 70 estará penalizada con una mayor tasa de disfunción o fallo primario del injerto, hay que evitarlos en lo posible si se quieren obtener unos resultados similares a los conseguidos con donantes de menor edad.

### Mantenimiento del donante

Entre el 76 y el 88% de los donantes mayores de 70 años, cuyo injerto hepático se ha utilizado para trasplante, fallecen por accidente cerebrovascular<sup>6,24,26,27,31</sup>. Una vez constatada la muerte cerebral, el objetivo es mantener la estabilidad hemodinámica y una buena homeostasis corporal, garantizar la correcta oxigenación y perfusión celulares, y prevenir y tratar las complicaciones relacionadas con la muerte cerebral. Para mantener una buena función hepática, la presión arterial sistólica (PAS) debe ser > 80-100 mmHg<sup>32</sup>, considerándose como factor de riesgo la presencia de PAS < 60-80 mmHg mantenida durante más de 1 h<sup>21,24</sup>. Cuando se precisa un fármaco vasoactivo, inicialmente se utiliza la dopamina, que aumenta el flujo renal y mesentérico, partiendo de una dosis inicial de 2-5 µg/kg/min. Cuando la dosis supera 10 µg/kg/min, la función renal se deteriora y puede aparecer necrosis tubular aguda. Algunos autores consideran la dosis de dopamina > 15 µg/kg/min como un factor de riesgo o de

marginalidad del donante<sup>1,21,24</sup>. La presencia de PAS < 90 mmHg asociada a la administración de dopamina a dosis > 15 µg/kg/min da lugar a una incidencia significativamente elevada de lesión hepatocelular del hígado trasplantado<sup>1</sup>.

La parada cardíaca del donante durante 15 min no influye de manera significativa en la disfunción o fallo primario del hígado<sup>33</sup>, por tanto, no constituye un criterio de exclusión en la utilización del injerto<sup>34</sup>.

La estancia prolongada del donante en UCI puede modificar la función del hígado trasplantado debido a alteraciones hemodinámicas, metabólicas, hormonales, nutricionales (valores bajos de glucógeno) y las producidas por fármacos vasopresores<sup>35</sup>. Con una estancia media del donante en UCI mayor de 3 días, la incidencia de disfunción y fallo primario del injerto ha sido más alta<sup>30</sup>, mientras que otros autores, con esta misma estancia, sólo apreciaron una mayor incidencia de lesión hepatocelular (valores de transaminasas > 2.000 UI/l), sin que por ello se alterara significativamente la supervivencia del injerto<sup>1</sup>. En otra serie, la estancia en UCI mayor de 4 días se ha considerado como un criterio de marginalidad, que influyó significativamente sobre la aparición de lesión de preservación moderada-grave del injerto trasplantado<sup>21</sup>. Según diferentes equipos de trasplante<sup>6,24,27</sup>, la estancia media en UCI de los donantes mayores de 70 años ha sido de entre 14 h y 3,5 días. En nuestra serie de 50 donantes mayores de 70 años la estancia media fue significativamente menor que en los menores de 70 años (32 frente a 71 h)<sup>31</sup>.

La presencia de hipernatremia (Na > 155 mEq/l) en el donante, debida fundamentalmente a la diabetes insípida y al uso de diuréticos, se ha asociado a una disfunción marcada del hígado trasplantado<sup>36,37</sup> e incluso, de manera significativa e independiente, a una mayor tasa de pérdida del injerto durante el primer mes postrasplante<sup>38</sup>. Se piensa que el efecto deletéreo de la hipernatremia sobre el injerto se debe a la inflamación celular y exacerbación de la lesión de reperusión. Estas alteraciones pueden neutralizarse mediante la perfusión de dextrosa al 5% en agua a través de la vena mesentérica inferior al inicio del proceso de la extracción de órganos<sup>39</sup>. No obstante en 3 series de donantes mayores de 70 años<sup>6,27,31</sup>, las cifras medias de Na en plasma fueron normales.

La elevación de enzimas hepáticas, producida por un proceso de citólisis o colestasis, puede indicar la presencia de una hepatopatía crónica o simplemente una alteración unida a la causa de muerte o proceso de isquemia por hipoperfusión o parada cardíaca, habiéndose referido una elevación de hasta 400 UI/l durante períodos cortos de isquemia o asistolia<sup>32</sup>. No se ha demostrado que el valor de transaminasas glutámicooxalacéticas (GOT) > 150 UI/l y el de transaminasa glutámico pirúvica (GPT) > 100 UI/l se asocien a la disfunción o supervivencia del hígado trasplantado<sup>1</sup>. Por otro lado, se han considerado como criterios de donantes marginales los valores de GPT > 170 UI/l y de GOT > 140 UI/l<sup>21</sup> o valores de gammaglutamil transpeptidasa (GGT) > 100 UI/l en donantes mayores de 70 años<sup>24</sup>. En diferentes series con utilización de donantes mayores de 70 años, los valores medios de GOT, GPT y GGT antes de la extracción se situaban dentro de los límites normales<sup>5,6,27,31</sup>. Aunque no hay estudios que establezcan de forma exacta o aproximada la cifra máxima de transaminasas hasta la cual puedan utilizarse los injertos hepáticos con garantías de un buen funcionamiento, es deseable que éstos sean normales, sobre todo cuando se utilizan donantes mayores de 70 años.

La hiperbilirrubinemia total del donante, en ausencia de enfermedad hepatobiliar, suele deberse a hemólisis, y no se ha observado que los valores > 2 mg/dl se asocien a una menor supervivencia o disfunción del injerto con respecto a los receptores de injertos con cifras menores<sup>1</sup>. Los valores medios de bilirrubina total de los donantes mayores de 70 años se han referido entre 0,7 y 0,95 mg/dl<sup>24,27,31</sup>. De modo general, en estudios comparativos, los donantes mayores de 70 años presentan un perfil hepático más favorable que los de menor edad, lo cual denota una más estricta selección entre los donantes de mayor edad<sup>5,6,27,31</sup>.

En donantes añosos, es importante no sólo realizar un estudio detallado de laboratorio sino también efectuar, en la medida de lo posible, una prueba de imagen, habitualmente una ecografía, para descartar patología hepatobiliar benigna o maligna, esteatosis hepática (frecuente en donantes obesos), lesiones ováricas, etc. En donantes añosos, sobre todo en mayores de 70 años, somos partidarios de realizar una biopsia hepática por congelación salvo que la situación del donante, previa a la extracción, sea la ideal y la exploración macroscópica del hígado sea normal dentro del proceso habitual de envejecimiento (coloración normal, consistencia blanda, cápsula de Glisson engrosada)<sup>5</sup>. Otros autores han utilizado también la biopsia hepática de forma sistemática<sup>26</sup> o casi sistemática<sup>6</sup>, o cuando la han creído necesaria por la sospecha de esteatosis o fibrosis<sup>27</sup>. El hígado de aspecto aparentemente normal antes de la perfusión puede mostrar una esteatosis hepática u otra lesión después de la perfusión con solución de preservación, demostrables mediante un estudio histológico de la biopsia por congelación, hallazgos que nos pueden ayudar a tomar la decisión más acertada.

Durante el proceso de extracción también es de suma importancia realizar una exploración exhaustiva de las cavidades abdominal y torácica para descartar la presencia de patología tumoral que, como es sabido, es más frecuente en esta población de donantes de edad avanzada<sup>6</sup>. Como soluciones de preservación se han utilizado, de forma indistinta, tanto la de Celsior como la de Wisconsin, con similares resultados.

#### *Esteatosis hepática*

Se considera un hígado esteatósico cuando los lípidos constituyen más del 5% de su peso, refiriéndose una incidencia de entre el 9 y el 26% en los donantes hepáticos<sup>40,41</sup>. La esteatosis es más frecuente entre los donantes de edad avanzada y se atribuyen como factores causales los antecedentes de alcoholismo, obesidad, malnutrición y diabetes<sup>15,42,43</sup>. La experiencia del cirujano es importante a la hora de valorar la esteatosis del donante, y durante el proceso de extracción hepática los signos de sospecha de macroesteatosis son color amarillento, bordes romos, hepatomegalia, dureza a la palpación y reperusión irregular del órgano<sup>15,43</sup>, mientras que los órganos con microesteatosis no suelen reflejar la coloración amarillenta referida<sup>43</sup>. El grado de esteatosis se ha clasificado en: leve (afectados menos del 30% de los hepatocitos), moderada (afectados entre el 30 y el 60% de los hepatocitos) y grave o masiva (afectados más del 60% de los hepatocitos)<sup>42</sup>. Hasta hace poco, en trasplante hepático sólo se habían considerado los acúmulos grasos en vacuolas grandes o macroesteatosis. Sin embargo, recientemente se ha referido otro tipo de depósito graso en forma de microvacuolas o microesteatosis, que podría tener otra patogenia diferente<sup>43,44</sup>. La macroesteatosis en grado moderado-masivo constituye un factor de riesgo en la aparición de disfunción inicial del hígado<sup>33,40,45</sup>, definida por nosotros<sup>33</sup> como la presentación de una GOT > 1.500 UI/l y actividad de protrombina < 60% durante los días segundo a séptimo postrasplante y con posterior recuperación. La macroesteatosis es también un factor de riesgo del fallo primario del injerto<sup>33,42,43</sup>. Los injertos hepáticos con esteatosis son más sensibles a la preservación, por ello se deben evitar tiempos de isquemia prolongados<sup>15</sup>, algo que nosotros hemos comprobado, aunque las diferencias no han llegado a ser significativas<sup>43</sup>. Durante el período de isquemia fría, los cambios estructurales atribuibles a la interrupción de la microcirculación hepática provocada por el depósito de las gotas de grasa y la inflamación hepatocelular dan lugar a la oclusión de los sinusoides<sup>39</sup>.

Se ha señalado que la esteatosis moderada-masiva se ha relacionado con una mayor mortalidad al mes en relación con los que no la presentaban<sup>15</sup>, aunque otros grupos no han constatado este hallazgo<sup>40,41</sup>. En nuestra experiencia con 72 donantes de todas las edades, hemos observado una supervivencia del injerto significativamente menor, a los 3 y 6 meses, cuando se han utilizado injertos con macroesteatosis<sup>46</sup>.

Los injertos hepáticos con microesteatosis, cualquiera que sea su grado, pueden utilizarse para trasplante, ya que, a pesar del riesgo de disfunción inicial, no se modifican ni la supervivencia del paciente ni la del injerto<sup>44,46</sup>.

Hay un acuerdo unánime en cuanto al desecho de los injertos hepáticos con macroesteatosis > 60%<sup>39,43,47</sup> y en la utilización de los injertos hepáticos con macroesteatosis < 30% siempre que no haya factores de riesgo graves asociados<sup>39,43,47</sup>. En una serie se ha observado que la macroesteatosis > 25% se asocia a un riesgo significativamente mayor de disfunción del injerto hepático<sup>48</sup>. La disyuntiva se plantea cuando el grado de macroesteatosis se halla entre el 30-60%. Estos injertos deben evaluarse de forma cuidadosa y pueden utilizarse siempre que no concurren otros factores de riesgo como: edad avanzada del donante, tiempo prolongado del donante en UCI, utilización de altas dosis de vasopresores, tiempo prolongado de isquemia fría o caliente, indicación de trasplante urgente o retrasplante, gravedad del receptor<sup>46,47,49</sup>. En un estudio que incluye 20 donantes con esteatosis masiva mixta (macro y micro), en biopsias seriadas a lo largo del seguimiento, se ha observado un descenso significativo del grado de esteatosis global partiendo de la biopsia intraoperatoria (desde el 90 al 15%)<sup>49</sup>.

En cuanto a las series de donantes mayores de 70 años, la incidencia de esteatosis se halló entre el 16 y el 50% de los casos, siendo microvesicular, mixta o microvesicular aislada pero siempre < 30% en todos los casos<sup>6,24,26,27,31</sup>.

#### *Tiempo de isquemia*

El tiempo prolongado de isquemia fría origina una lesión microvascular, también denominada de isquemia-preservación, que aparece con cualquier solución de preservación, aunque parece ser que más tardíamente con la solución de Wisconsin<sup>47</sup>. El tiempo prolongado de isquemia fría constituye un factor de riesgo relativo para el funcionamiento inicial del hígado trasplantado, y es difícil establecer a partir de qué intervalo de tiempo aparece dicha complicación. Se fija un límite máximo de 12 h de isquemia fría como un factor de riesgo relativo para la aparición de una disfunción inicial del injerto<sup>45,50</sup>, sobre todo en injertos hepáticos de mayores de 50 años, ya que en los receptores de éstos se han observado valores más altos de transaminasas, actividad de protrombina más baja y menor producción de bilis que en los receptores de donantes menores de 50 años<sup>51</sup>. En otro estudio comparativo de donantes mayores y menores de 50 años, pero con un tiempo de isquemia alrededor de 9 h en ambos grupos, se confirmó la presencia de lesiones de isquemia-preservación más intensas y de más lenta recuperación en los receptores de donantes mayores de 50 años<sup>16</sup>. Analizando la experiencia de Pittsburgh<sup>17</sup>, donde el tiempo de isquemia medio en los donantes mayores de 60 años era de 12,8 h y similar al de los menores de 60 años, también se ha observado una tasa de lesiones de isquemia significativamente más alta en el primer grupo, factor de mal pronóstico al correlacionarse con la tasa de supervivencia del paciente y del injerto. Cuando el tiempo de isquemia de los injertos, tanto en los donantes mayores como menores de 60 años, es de alrededor de 6 h, los resultados (funcionamiento y supervivencia) no difieren entre los grupos de receptores de estos órganos<sup>19</sup>. En nuestra experiencia con donantes de todas las edades, el tiempo prolongado de isquemia fría fue una variable con alta significación estadística al considerarla como un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción primaria. Por otro lado, el grado de lesión de preservación, alteración relacionada con múltiples episodios (inestabilidad hemodinámica del donante, proceso de extracción hepática, tiempos de isquemia fría y caliente, presencia de esteatosis, reperusión hepática), pero fundamentalmente con períodos largos de isquemia, se correlacionó de forma significativa con el desarrollo de disfunción primaria<sup>33</sup>.

En experiencias con donantes mayores de 70 años, el tiempo medio de isquemia fría de 5 series osciló entre 5 y 7,6 h<sup>6,25,26,29,31</sup>, mien-

**Tabla 1**

Utilización de injertos hepáticos de donantes mayores de 70 años. Revisión de la bibliografía

Autor (año)	Número de casos	Edad media donante (años)	Estancia UCI (días)	Esteatosis, n (% pacientes)	Tiempo de isquemia fría (h)	Edad media receptor (años)	Fallo primario del injerto (%)	Supervivencia del paciente	Supervivencia del injerto
Emre et al (1996)	36	73,5	3,5	18 (50)	9	55	5,5	1 año: 91%	1 año: 85%
Cescon et al (2001)	36	–	–	–	–	–	2,8	1 año: 77,4%	1 año: 73,3%
Nardo et al (2004)*	30	82,3	3	13 (43)	7,5	52,5	0	1 año: 80%	1 año: 77%
Kim et al (2005)	25	74	–	5 (20)	7,6	49	8	1 año: 95,4%; 3 años: 89,8%	1 año: 82,7%; 3 años: 71,7%
Gastaca et al (2005)	55	–	2,4	9 (16,3)	5	–	0	1 año: 93,8%; 3 años: 90,6%	1 año: 92,6%; 3 años: 89,4%
Hospital 12 de Octubre (2005)	50	75,7	1,3	20 (39,1%)	6,1	51	0	1 año: 76%; 3 años: 69,7%; 5 años: 59,3%	1 año: 73,9%; 3 años: 69,1%; 5 años: 58,3%
Fouzas et al (2008)	17	73	–	–	7,2	57	11,8	1 año: 69,7%; 3 años: 57,5%; 5 años: 46,2%	–

UCI: unidad de cuidados intensivos.

\*Serie de donantes mayores de 80 años.

tras que sólo 1 serie presentó un tiempo medio de 9 h<sup>24</sup>. En 2 de estas experiencias el tiempo medio de isquemia en los donantes mayores de 70 años ha sido significativamente inferior que en los de menor edad<sup>6,27</sup>. El tiempo de isquemia caliente, referida sólo en 3 series, ha oscilado entre 51 y 57 min<sup>6,24,31</sup>. Como se ve, cuando se utilizan donantes mayores de 70 años, la tendencia es a reducir los tiempos de isquemia fría, que en la mayoría de las series es menor de 8 h, pauta de actuación fundamental para reducir la lesión de preservación y, por tanto, la incidencia de disfunción o fallo primario del injerto.

#### Asignación de los donantes mayores de 70 años a candidatos de trasplante hepático

La incidencia y gravedad de la recidiva de la hepatopatía por VHC después del trasplante hepático se ha correlacionado, entre otros factores de riesgo, con la edad del donante (mayor de 40 años)<sup>52-54</sup>. En un estudio reciente, se ha observado que la utilización de donantes de 41-50 años en pacientes con cirrosis por VHC supuso un aumento del 67% de riesgo de pérdida del injerto, incrementándose hasta el 86% cuando la edad de los donantes se hallaba entre 51 y 60 años y llegando hasta más del doble cuando la edad del donante era mayor de 60 años<sup>55</sup>. Por tanto, lo ideal sería utilizar los injertos hepáticos de donantes menores de 40 años para trasplantar a candidatos con cirrosis por VHC<sup>52-55</sup> y emplear los injertos hepáticos añosos para implantarlos en receptores que no presenten cirrosis por VHC o VHB, pero la realidad es otra bien diferente por la escasez de donantes jóvenes y un porcentaje de candidatos con cirrosis por VHC alrededor del 45% en muchas listas de espera de trasplante. No obstante, en la medida de lo posible, se debe intentar implantar los injertos hepáticos añosos en receptores estables sin hepatopatía viral, consiguiendo con esto buenos resultados<sup>15</sup>. Según diferentes series de donantes mayores de 70 años, estos injertos se han implantado en receptores con edades medias comprendidas entre 49 y 57 años<sup>6,24-27,29,31</sup>, donde la indicación por cirrosis debida a VHC ha oscilado entre el 23,5 y el 47%<sup>26,27,29,31</sup>.

#### Resultados

En cuanto al funcionamiento de los injertos hepáticos de mayores de 70 años, se ha observado que los valores de GOT, los días 2 y 4, los de GPT, el séptimo día, y los de bilirrubina total, los días 4, 10 y 12, fueron significativamente más altos que en los receptores de hígados menores de 40 años<sup>25</sup>. En otra serie, el patrón de colostasis, no relacionada con el rechazo, fue significativamente más frecuente en los receptores de injertos hepáticos mayores de 70 años en comparación

con los de menor edad<sup>27</sup>. En nuestra experiencia, en los receptores de hígados mayores de 70 años, los valores plasmáticos de GOT, GPT, GGT y bilirrubina total, al mes del trasplante, fueron similares a los receptores de donantes de menor edad<sup>31</sup>. En una serie de receptores de donantes mayores de 80 años, el valor de bilirrubina total se mantuvo, durante el primer mes postrasplante, significativamente más alto con respecto al grupo control de receptores de donantes menores de 40 años, al igual que sucedió con los valores de transaminasas pero sólo al tercer día del trasplante<sup>6</sup>. La incidencia de fallo primario del injerto se ha referido entre el 2,7 y el 8% en 3 series de donantes mayores de 70 años<sup>24-26</sup> y nula en otras 3<sup>6,27,31</sup>. La estancia en UCI y la estancia hospitalaria no han diferido entre los receptores de donantes mayores y menores de 70 años<sup>6,25</sup>, refiriéndose entre 4 y 7 días la estancia en UCI y entre 20 y 25 días la estancia hospitalaria<sup>27,29,31</sup>. La incidencia de rechazo agudo ha sido similar entre los receptores de injertos hepáticos mayores y menores de 70 años<sup>6,25,27</sup>.

La supervivencia a 1 año de los pacientes trasplantados con donantes mayores de 70 años ha oscilado entre el 69 y el 95,4%<sup>6,24-27,29,31</sup>, entre el 57,5 y el 90,6% a 3 años<sup>26,27,29,31</sup> y entre el 46,2 y el 59,3% a los 5 años<sup>29,31</sup>. Por otro lado, la supervivencia del injerto al año oscila entre el 92,6 y el 73,3%<sup>6,24-27,31</sup> y a los 3 años entre el 69,1 y el 89,4%<sup>26,27,31</sup> (tabla 1).

Aunque no hay un criterio unánime en cuanto a la utilización de injertos hepáticos mayores de 70 años, por lo referido en la bibliografía y por nuestra experiencia, concluimos que los injertos hepáticos pueden utilizarse para trasplante sin límite de edad y con ciertas garantías de buen funcionamiento, si las condiciones del donante antes de la extracción son buenas (estabilidad hemodinámica, uso de vasopresores a dosis < 10-15 µg/kg/min), la estancia en UCI es menor de 3-4 días, los valores de transaminasas están en el límite de la normalidad o levemente aumentados, el hígado tiene una consistencia normal, el tiempo de isquemia fría (lo más corto posible) es menor de 8-9 h, el tiempo de isquemia caliente es menor de 60 min, el grado de macroesteatosis es < 30% y los valores de sodio en plasma son < 155 mEq/l. Se debe tener en cuenta que estos injertos se asocian a un riesgo de peor funcionamiento a corto plazo si se implantan a receptores inestables con hepatopatía muy avanzada, o a medio-largo plazo cuando se implantan en receptores con cirrosis por VHC o VHB por la tendencia a la recidiva, a veces precoz y agresiva, de la infección viral.

#### Bibliografía

1. Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, Solomon H, Holman MJ, Gibbs JF, et al. The use of marginal donors for liver transplantation. Transplantation. 1992;53:383-6.

2. Moreno E, Gómez R, González-Pinto I, Loinaz C, García I, Maffettone V, et al. Reuse of liver grafts after delay death on the first recipient. *World J Surg*. 1996;20:309-13.
3. Wiesner RH, Rakela J, Ishitani MB, Mulligan DC, Spivey JR, Steers JL, et al. Recent advances in liver transplantation. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:197-210.
4. Delmonico FL, Snydman DR. Organ donor screening for infectious disease. Review of practice and implications for transplantation. *Transplantation*. 1998;65:603-10.
5. Jiménez C, Moreno E, Colina F, Palma F, Loinaz C, Rodríguez F, et al. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation*. 1999;68:572-6.
6. Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filippini F, et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant*. 2004;4:1139-47.
7. Ont.es (página web de internet). Datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Disponible en: [http://www.ont.es/esp/estadisticas/f\\_estadisticas.htm](http://www.ont.es/esp/estadisticas/f_estadisticas.htm)
8. Mooney H, Roberts R, Cooksley WGE, Halliday JW, Powell LW. Alterations in the liver with ageing. *Clin Gastroenterol*. 1985;14:757-71.
9. James OFW. Gastrointestinal and liver function in old age. *Clin Gastroenterol*. 1983;12:671-89.
10. Winne HA, James OFW. The ageing liver. *Comentary. Age Ageing*. 1990;19:1-3.
11. Le Couteur DG, Rivory LP, Pond SM. The effects of aging nutritional state on hypoxia-reoxygenation injury in the perfused rat liver. *Transplantation*. 1994;54:531-6.
12. Tsukamoto I, Nakata R, Kojo S. Effect of ageing on rat liver regeneration after partial hepatectomy. *Biochem Mol Biol Int*. 1993;30:773-8.
13. Piratvisuth T, Tredger JM, Hayllar KA, Williams R. Contribution of true cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1995;1:296-301.
14. Wall WJ, Mimeault R, Grant DR, Bloch M. The use of older donor livers for hepatic transplantation. *Transplantation*. 1990;49:377-81.
15. Adam R, Astarcioglu I, Azoulay D, Morino M, Bao YM, Castaing D, et al. Age greater than 50 years is not a contraindication for liver donation. *Transplant Proc*. 1991;23:2602-3.
16. Yersiz H, Shaked A, Olthoff K, Imagawa D, Shackleton C, Martin P, et al. Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation*. 1995;60:790-4.
17. Marino IR, Doyle HR, Doria C, Aldrighetti L, Gayowski T, Scotti-Foglieni C, et al. Outcome of liver transplantation using donors 60 to 79 years of age. *Transplant Proc*. 1995;27:1184-5.
18. Washburn WK, Johnson LB, Lewis WD, Jenkins RL. Graft function and outcome of older ( $\geq 60$  years) donor livers. *Transplantation*. 1996;61:1062-6.
19. Grande L, Rull A, Rimola A, García-Valdecasas JC, Manyalic M, Cabrer C, et al. Outcome of patients undergoing orthotopic liver transplantation with elderly donors (over 60 years). *Transplant Proc*. 1997;29:3289-90.
20. Rodríguez F, Jiménez C, Romano D, Loinaz C, Marqués E, Pérez B, et al. Orthotopic liver transplantation with 100 hepatic allografts from donors over 60 years old. *Transplant Proc*. 2002;34:233-4.
21. Briceno J, Marchal T, Padillo J, Solórzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation*. 2002;74:522-6.
22. Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, Baquerizo A, Singer J, Holt CD, et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation*. 2001;72:1113-22.
23. Rull R, Vidal O, Momblan D, González FJ, López-Boado MA, Fuster J, et al. Evaluation of potential liver donors: limits imposed by donor variables in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:389-93.
24. Emre S, Schwartz ME, Altaca G, Sethi P, Fiel MI, Guy SR, et al. Safe use of hepatic allograft from donors older than 70 years. *Transplantation*. 1996;62:62-5.
25. Cescon M, Mazziotti A, Grazi GL, Ravaioli M, Pierangeli F, Ercolani G, et al. Evaluation of the use of graft livers procured from old donors (70 to 87 years) for hepatic transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33:34-5.
26. 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? *Transplant Int*. 2005;18:73-7.
27. Gastaca M, Valdivieso A, Pijoan J, Errazti G, Hernández M, González J, et al. Donors older than 70 years in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37:3851-4.
28. Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E, et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation*. 2001;71:1765-71.
29. Fouzas I, Sgourakis G, Nowak KM, Lang H, Cicinnati VR, Molmenti EP, et al. Liver transplantation with grafts from septuagenarians. *Transpl Proc*. 2008;40:3198-200.
30. Greig PD, Forster J, Superina RA, Strasberg SM, Mohamed M, Blendis LM, et al. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplant Proc*. 1990;22:2072-3.
31. Clemares M. Estudio sobre la influencia de los donantes mayores de sesenta años en los resultados del trasplante hepático. Tesis Doctoral. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2005.
32. Klintmalm GBC. The liver donor: especial considerations. *Transplant Proc*. 1988;20 Suppl 7:9-11.
33. Moreno C, Jiménez C, Moreno E, García I, Seoane J, Loinaz C, et al. Disfunción primaria del injerto en el trasplante hepático. ¿Es posible predecir esta complicación? *Rev Esp Enferm Dig*. 1999;91:401-10.
34. Busuttil RW, Shaked A, Millis JM, Jurim O, Colquhoun SD, Shackleton CR, et al. One thousand liver transplants. The lessons learned. *Ann Surg*. 1994;219:490-9.
35. Novitzky D, Cooper DKC, Wicomb WN. Endocrine changes and metabolic responses. *Transplant Proc*. 1988;20 Suppl 7:33-8.
36. Avolio AW, Agnes S, Magalini SC, Foco M, Castagneto M. Importance of donor blood chemistry data (AST, serum sodium) in predicting liver transplant outcome. *Transplant Proc*. 1991;23:2451-2.
37. González FX, Rimola A, Grande L, Antolín M, García-Valdecasas JC, Fuster J, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology*. 1994;20:565-73.
38. Figueras J, Busquets J, Grande L, Jaurrieta E, Pérez-Ferreiro J, Mir J, et al. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. *Transplantation*. 1996;61:410-3.
39. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transplant*. 2003;9:651-63.
40. Markin RS, Wisecarver JL, Radio SJ, Stratta RJ, Langnas AN, Hirst K, et al. Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. *Transplantation*. 1993;56:1403-9.
41. Karayalcin K, Mirza DF, Harrison RF, Da Silva RF, Hubscher SG, Mayer AD, et al. The role of dynamic and morphological studies in the assessment of potential liver donors. *Transplantation*. 1994;57:1323-7.
42. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffman RM, Reed A, Knechtle SJ, et al. The predictive value of donor liver biopsies on the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1991;51:157-63.
43. García Ureña MA, Colina F, Jiménez C, Moreno C, Loinaz C, García I, et al. Factores relacionados con la aparición de esteatosis en el hígado donante del trasplante hepático. *Cir Esp*. 1998;64:96-104.
44. Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, Cubukcu O, Guy SR, Schwartz ME, et al. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation*. 1997;64:248-51.
45. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffman RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993;55:807-13.
46. Ureña MA, Colina F, Moreno E, Loinaz C, Jiménez C, García I, et al. Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. *Transplant Proc*. 1998;30:3288-91.
47. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1994;20:829-38.
48. Zamboni F, Franchello A, David E, Rocca G, Ricchiuti A, Lavezzo B, et al. Effect of macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant*. 2001;15:53-7.
49. McCormack L, Petrowsky H, Jochun W, Mullhaupt B, Weber M, Clavien PA. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation. A matched case-control study. *Ann Surg*. 2007;246:940-8.
50. Adam R, Sánchez C, Astarcioglu I, Bismuth H. Deleterious effect of extended cold ischemia time on the posttransplant outcome of aged livers. *Transplant Proc*. 1995;27:1181-3.
51. Furukawa H, Todo S, Imvertaza O, Casavilla A, Wu YM, Scotti-Foglieni C, et al. Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution. *Transplantation*. 1991;51:1000-4.
52. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Martínez F, Carrasco D, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology*. 2002;36:202-10.
53. Wali M, Harrison RF, Gow PJ, Mutimer D. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut*. 2002;51:248-52.
54. Machicao VI, Bonatti H, Krishna M, Aqel BA, Lukens FJ, Nguyen JH, et al. Donor age affects fibrosis progression and graft survival after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation*. 2004;77:84-92.
55. Lake JR, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD, Wiessner RH. Differential effects of donor age in liver transplant recipients infected with hepatitis B, hepatitis C and without viral hepatitis. *Am J Transplant*. 2005;5:549-57.