

Calidad del donante y resultado inmediato en el trasplante hepático

F. Pardo

Departamento de Cirugía General. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

INTRODUCCIÓN

El enorme desarrollo de los programas de trasplante hepático desde hace 25 años ha hecho que aumenten considerablemente las indicaciones. Como consecuencia de ello, y a pesar del aumento de las donaciones de órganos, las listas de espera de trasplante crecen a un ritmo mucho mayor que la disponibilidad de órganos. Esto ha llevado a todos los equipos a ampliar los criterios para la aceptación de órganos.

Afortunadamente ha disminuido la donación debida a muerte cerebral por traumatismo craneoencefálico y, sin embargo, ha aumentado el número de trasplantes y especialmente en nuestro país. La tasa de donación de órganos en España es la más alta del mundo y también lo es la tasa de trasplantes hepáticos. Este crecimiento se realiza por tanto a expensas de «liberalizar» los criterios de donación. La aceptación de estos donantes «marginales» supone, por un lado, que la tasa de órganos rechazados *in situ* aumente, llegando en la actualidad a un 20% (con el consiguiente aumento de costes), y, por otro, que se someta a los receptores a un aumento del riesgo del trasplante debido a las características del donante.

La «calidad» del injerto influye decisivamente en los resultados del trasplante hepático no sólo a corto plazo, en el postoperatorio, sino también en la supervivencia a largo plazo.

La preocupación actual es no sólo tratar de identificar los órganos marginales con pocas posibilidades de funcionar, sino qué medidas se pueden tomar para evitar el fallo del injerto o disminuirlo.

DISFUNCIÓN TEMPRANA DEL INJERTO

La recuperación del injerto después del implante es gradual y lenta. La velocidad de recuperación es importante

para el resultado final del trasplante. El fracaso de esta recuperación supone el retrasplante o la muerte del paciente por fallo hepático fulminante. Este dramático cuadro no es frecuente. Lo normal es que la función se recupere con mayor o menor dificultad. Se identifican así injertos de recuperación lenta, que engloban el grupo de trasplantes con disfunción temprana, mala función inicial o función inicial pobre¹.

Muchos estudios han tratado de definir esta situación basándose habitualmente en 2 parámetros: el pico máximo de transaminasas postrasplante y la recuperación de la coagulación en los primeros días. También se ha valorado otro dato de función temprana como es la producción de bilis, pero este dato ha perdido valor porque nunca se recoge toda la bilis a través del Kehr y éste se utiliza cada vez por menos grupos.

Un estudio multicéntrico europeo, con 296 trasplantes en 277 pacientes, ha encontrado que la disfunción temprana aparece en un 15,2% de los casos y que la supervivencia del injerto en estos casos a los 3 meses es del 58% frente al 91% para los injertos con buena función inicial². Es decir, la disfunción inicial del injerto tiene un impacto altamente significativo en su supervivencia. Este dato ha quedado confirmado en numerosos estudios. Así, por ejemplo, en un estudio conjunto de 3 grandes hospitales americanos sobre 710 trasplantes, la incidencia de disfunción temprana fue del 23% y estos pacientes con disfunción del injerto tuvieron una estancia mayor y una supervivencia a los 3 años 15 puntos menor que los enfermos con buena función inicial³.

En general, todos los estudios publicados refieren una tasa de disfunción similar y un impacto de ésta tanto en la mortalidad postoperatoria como en la supervivencia de injertos y pacientes a largo plazo^{1,4-10}.

FACTORES CAUSANTES DE DISFUNCIÓN DEL INJERTO

Desde que se produce la muerte cerebral del donante hasta que el injerto comienza a funcionar en el receptor, la cantidad de factores que pueden influir en esta función del in-

Correspondencia: Dr. F. Pardo.
Departamento de Cirugía General. Clínica Universitaria de Navarra.
Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: fpardo@unav.es

jerto es enorme. Por un lado, hay factores propios del donante, algunos invariables como su edad, peso, sexo, grupo y antecedentes, y otros variables como la causa de muerte, la inestabilidad hemodinámica o incluso la parada cardíaca, el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), su estado nutricional, el equilibrio hidroelectrolítico o la analítica hepática. Durante la extracción y preservación hay otros factores que pueden influir en la posterior función del injerto: la técnica quirúrgica, el líquido de preservación, la temperatura de conservación, el tiempo de isquemia tanto fría como caliente (cuando el órgano está en el campo quirúrgico mientras se realizan las anastomosis vasculares), la cirugía de banco, etc. Por último, una vez colocado y revascularizado el injerto, se produce el daño de isquemia-reperusión, en el que van a influir no sólo las características del injerto sino también múltiples factores propios del receptor (estadio Child-Pugh, función renal, desnutrición, entre otros), el mantenimiento anestésico, la técnica quirúrgica, la necesidad de hemoderivados e incluso la inmunodepresión empleada.

FACTORES DEL DONANTE

Edad

Inevitablemente, la edad media de los donantes va aumentando, y los grupos de trasplante, acuciados por la mortalidad en lista de espera y animados sin duda por publicaciones puntuales sobre utilización de injertos de pacientes de edad avanzada, han ido ampliando sus criterios respecto a la edad donante aceptable. Poco a poco se fueron publicando trabajos con donantes de edad creciente, a partir de los 45 años¹¹⁻²¹, y todavía no sabemos si hay un límite: el «récord» publicado está en 93 años^{22,23}.

Evidentemente, la selección de estos donantes de edad avanzada es mucho más cuidadosa y estricta, a fin de evitar la coincidencia de más factores de riesgo. Esto hace que a veces los resultados sean similares a los de donantes más jóvenes. Incluso en un mismo grupo los resultados cambian al analizar más casos^{24,25} pero, en general, se reconoce hoy que la edad del donante tiene una influencia importante en la supervivencia de los injertos y pacientes a largo plazo.

En un estudio multicéntrico español²⁶, sobre 649 trasplantes, la edad por sí sola no resultó variable pronóstica independiente de supervivencia, pero sí asociada a otros factores. El grupo del Hospital de Bellvitge ha estudiado 400 trasplantes en 348 pacientes y en el análisis multivariado tan sólo la edad del donante mayor de 70 años se asoció con una supervivencia menor de injertos y pacientes²⁷. Otros estudios con análisis multivariado también han demostrado que la edad es significativamente importante en la aparición de disfunción y, por tanto, en la supervivencia^{28,29}.

Por otra parte, es importante resaltar los resultados de un estudio americano sobre costes, en el que de 7 factores con impacto significativo en el coste del trasplante sólo uno de ellos corresponde al donante: la edad³⁰.

En España, el aumento del número de trasplantes hepáticos en los últimos 10 años se ha realizado prácticamente

a expensas de los donantes de más de 65 años³¹. El 31% de los donantes tiene más de 65 años, frente a un 7,9% en Estados Unidos o un 5,8% en Gran Bretaña. Como consecuencia lógica, hay un 20% de órganos rechazados *in situ* o tras su recepción por el equipo implantador, con el consiguiente impacto en los costes del proceso global de trasplante, mientras que esta cifra es de un 5% en Estados Unidos³². Por otra parte, según datos del Registro Español de Trasplante Hepático, la supervivencia de receptores con hepatopatía por virus C que reciben injertos procedentes de donantes mayores de 75 años no llega al 20% a los 5 años³³, lo cual obliga a pensar que la utilización de estos órganos debe ser más «dirigida».

La importancia de la edad del donante se ha puesto de manifiesto también en estudios con biopsias intraoperatorias para valorar la lesión isquémica. La edad del donante es la única variable predictiva de la gravedad de la lesión isquémica³⁴.

Esteatosis

Con el aumento de la edad de los donantes ha ido aumentando también la incidencia de esteatosis, de mayor o menor grado, en los injertos, y con la misma intención de aceptar más órganos para disminuir la mortalidad en lista se han ido también liberalizando los criterios de aceptación.

El gran problema de la esteatosis no es tanto su presencia como su cuantificación. El cirujano es el que tiene la responsabilidad de valorar macroscópicamente el hígado, teniendo en cuenta su aspecto, consistencia, color (y color tras la perfusión), etc. La biopsia en esta situación no suele ser muy fiable y a veces confunde más. Por un lado, la esteatosis no suele ser homogénea en todo el parénquima y, dependiendo del lugar de la biopsia, los porcentajes de esteatosis pueden ser muy distintos. Por otro lado, la preparación de urgencia y su interpretación por el patólogo de guardia no es la mejor situación diagnóstica y entraña una importante cuota de subjetividad. Una de las aproximaciones más reales a la esteatosis del donante es el índice de masa corporal; estudios con donante vivo han puesto de manifiesto que, con un índice superior a 28 kg/m², el 76% de los donantes tenían esteatosis en mayor o menor grado³⁵. Sería recomendable la realización de biopsia a partir de este índice de masa corporal. Quizá el futuro nos depare la utilización de sistemas informáticos de interpretación de biopsias, que serán más objetivos y no tendrán tantos factores diversos de error³⁶.

La esteatosis macrovesicular parece ser la que realmente tiene importancia en la función del injerto, siendo mejor tolerada la microvesicular³⁷. Sin embargo, no hay acuerdo sobre el límite porcentual aceptable para no tener impacto negativo en los resultados del trasplante^{9,38-41}. En un estudio sobre 860 trasplantes⁴², la esteatosis macrovesicular superior al 15% fue la única variable asociada independientemente a una menor supervivencia del injerto (el 80 frente al 57% a los 3 años, respectivamente) y del paciente (el 86 frente al 61% a los 3 años).

Otro estudio reciente valora la esteatosis como leve cuando es inferior al 30%, moderada entre el 30 y el 60% y

grave por encima del 60%. En esta serie, de 443 trasplantes, los injertos con esteatosis leve presentaron una incidencia del 17% de mala función temprana, frente al 35% de los injertos con esteatosis moderada o grave. La tasa de retrasplante en los primeros 3 meses fue baja (el 1,6 y el 6%, respectivamente), pese a lo cual la supervivencia del injerto al año en el grupo de esteatosis mayor del 30% fue inferior al 60%⁴³.

En definitiva, la esteatosis macrovesicular inferior al 25-30% no parece suficiente para descartar un hígado, pero desde luego no se debe asociar a tiempos de isquemia largos o a otros factores adversos²⁸. Por encima de ese porcentaje de esteatosis hacen falta mecanismos de protección aún no establecidos para poder utilizar esos injertos con cierta seguridad⁴⁴.

Concentración de sodio en plasma

Los hígados procedentes de donantes con hipernatremia sufren un mayor daño isquémico. El sodio plasmático del donante es una variable independiente de función temprana^{4,45}, y en el estudio multicéntrico español se asoció independientemente en el análisis multivariado con la pérdida del injerto en el primer mes²⁶.

Si bien está demostrado que la hipernatremia influye en la función temprana, esta influencia desaparece con su corrección previa a la extracción, y los injertos que han sufrido hipernatremia, pero no en el momento de la extracción, funcionan igual que si no la hubieran tenido⁴⁶.

Sexo

Varios trabajos han encontrado una peor supervivencia en injertos de donantes mujeres para varones^{14,47-49}, lo cual se ha confirmado en un análisis multivariado de los datos de la United Network of Organ Sharing (UNOS)⁵⁰.

Agentes inotrópicos

Los episodios de hipotensión prolongados o incluso la parada cardíaca no tienen excesiva repercusión en la función del injerto, a no ser que se asocien a otros factores del donante como la edad o la esteatosis. La utilización de fármacos vasoactivos sí puede tener un efecto adverso sobre la función inicial del hígado^{29,51,52}.

Estado nutricional

Las concentraciones de adenosintrifosfato del injerto son un factor importante para su posterior función temprana. Este hecho se ha demostrado en múltiples estudios experimentales⁵³⁻⁵⁷ y también en la práctica clínica^{45,58}. El glucógeno bajo es uno de los factores del donante relacionado con un mayor grado de necrosis en la biopsia posreperfusión⁵⁹. En donantes que llevan poco tiempo en

la UCI esto no es un problema grave, pero al cabo de 2 o 3 días el balance nutricional de un donante mantenido apenas con suero fisiológico alcanza niveles muy negativos. Sin duda éste es uno de los factores que contribuyen a que peor sea la función del injerto cuanto mayor tiempo haya permanecido en la UCI el donante. Esta circunstancia debería tenerse en cuenta en las UCI ante un posible donante de órganos.

FACTORES DE LA EXTRACCIÓN-PRESERVACIÓN-IMPLANTE

Al daño del injerto antes de la extracción se van a sumar otros factores que influyen en su calidad y que son debidos al procedimiento quirúrgico de la extracción, a la perfusión, enfriamiento y conservación del órgano, a la cirugía de banco, al recalentamiento durante la realización de las anastomosis y, por último, pero de gran importancia, al daño de reperfusión.

La técnica quirúrgica de extracción del injerto también influye en su posterior función. A menor disección del pedículo hepático en el donante y menor manipulación del órgano, mejor función temprana⁶⁰. La manipulación del injerto es un desencadenante de la activación de las células de Kupffer⁶¹.

El tiempo de isquemia fría es otro de los factores que cobran especial trascendencia en la función inicial del injerto, especialmente cuando éste ya no es de muy buena calidad por otros motivos. Con la introducción de la solución de Wisconsin pareció que se había conseguido ampliar «cómodamente» el tiempo de isquemia sin efectos nocivos⁷. Pronto se vio que esto no es así: hay una relación directa entre el tiempo de isquemia y la tasa de disfunción primaria y retrasplantes⁶², en especial cuando hablamos de donantes de edad avanzada, con esteatosis, etc.⁵².

Una vez perfundido y extraído el órgano, la temperatura de preservación es crucial, y se han descrito daños tanto por calentamiento como por excesivo enfriamiento, y no sólo durante su transporte sino también durante la cirugía de banco⁶³.

FACTORES DEL RECEPTOR

Hay factores propios del receptor, algunos no modificables (edad, estadio Child-Pugh, nutrición, función renal, enfermedad de base) y otros variables (mantenimiento anestésico, transfusión de hemoderivados, etc.).

La edad del receptor, el grado de insuficiencia hepática (estadio Child-Pugh), la función renal, la transfusión y el retrasplante han demostrado influir en la aparición de disfunción temprana en estudios multivariados^{1,4,29,44}.

La inmunodepresión adquiere relevancia también en donantes marginales. La incidencia de rechazo agudo y crónico y la pérdida de injertos por retrasplante no debido a fallo primario son mayores en los pacientes tratados con ciclosporina que en los tratados con tacrolimus⁶⁴. El hígado de un donante marginal obligaría de alguna manera a utilizar una inmunodepresión determinada.

VALORACIÓN GLOBAL DEL DONANTE

Dada la cantidad de factores que influyen en la función inicial del injerto, es de gran importancia aplicar una puntuación a cada uno de ellos y así aceptar o rechazar un injerto en función de esta puntuación. Esto permitiría no sólo mejorar los resultados, sino que la publicación de éstos fuese homogénea entre todos los grupos. En este sentido, Briceño et al⁵² han definido una puntuación de utilidad práctica sencilla de aplicar⁵². Puntuando una serie de datos del donante y la extracción (edad, bilirrubina, hipotensión, estancia en la UCI, transaminasas, dopamina, sodio e isquemia fría), observan que con una puntuación de 3 o superior la supervivencia de injertos y pacientes es significativamente menor. Quizá sea difícil en el contexto de la urgencia del trasplante rechazar órganos dudosos, puesto que se piensa que la alternativa es la muerte en lista, pero lo que definitivamente no es bueno es utilizar injertos marginales para receptores en mal estado. Sin embargo, habría que estudiar desde el punto de vista ético si estos injertos deben ser «dirigidos» a receptores en mejor situación clínica o más jóvenes.

PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN TEMPRANA

Dado que la utilización de donantes con factores de riesgo es inevitable, son muchos los estudios realizados para tratar de disminuir el daño del injerto y mejorar su función inicial. La corrección del sodio en el donante se ha demostrado eficaz, pero si esto no es posible puede ser útil la perfusión del órgano con dextrosa antes de la extracción⁴⁴. Por otro lado, la utilización de N-acetilcisteína en el donante y el receptor para mejorar la función del injerto ha sido eficaz en algunos estudios⁶⁵⁻⁶⁷, pero no en otros⁶⁸. Para disminuir la necesidad de hemoderivados durante la intervención se ha demostrado la eficacia de la aprotinina en estudios aleatorizados⁶⁹⁻⁷¹.

Numerosos estudios se han volcado en la utilización de distintos fármacos para tratar de disminuir el daño de reperusión de los injertos, sin que hasta ahora ninguno de ellos haya sido particularmente eficaz. El tacrolimus ya había demostrado experimentalmente sus efectos beneficiosos en la isquemia-reperusión, por múltiples mecanismos⁷²⁻⁷⁵. Utilizado en el lavado del injerto antes de revascularizar, ha sido eficaz en la disminución de este daño⁷⁶, pero son necesarios más estudios clínicos para confirmarlo⁷⁷. También parece que es útil en los donantes a corazón parado, para mejorar la función de estos injertos, realmente marginales⁷⁸.

El preconditionamiento isquémico, consistente en someter el hígado a un corto período de isquemia seguido de reperusión, antes de proceder a su preservación, se ha estudiado ampliamente en condiciones experimentales⁷⁹⁻⁸³ y se ha visto su utilidad en la cirugía hepática resectiva con períodos de isquemia más o menos prolongados^{84,85}. Su utilidad en la extracción del hígado está por demostrar, pero es de suponer que cuando se avance más en el conocimiento de este fenómeno se hallen vías farmacológicas para conseguir los mismos resultados.

CONCLUSIÓN

El impacto de los donantes «marginales» en los resultados del trasplante hepático está ampliamente demostrado. El objetivo actual es encontrar los mecanismos que permitan mejorar la función inicial de estos injertos y disminuir la tasa de disfunción inicial. Mientras tanto, los esfuerzos deben ir encaminados a una correcta gestión de la lista de espera, de forma que no se sumen factores negativos en un mismo receptor. Esto tiene implicaciones éticas evidentes, que hacen necesario un amplio debate abierto a la sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brokelman W, Stel AL, Ploeg RJ. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation in the University of Wisconsin solution era. *Transplant Proc* 1999;31:2087-90.
2. Porte RJ, Ploeg RJ, Hansen B, Van Bockel JH, Thorogood J, Persijn GG, et al. Long-term graft survival after liver transplantation in the UW era: late effects of cold ischemia and primary dysfunction. European Multicentre Study Group. *Transpl Int* 1998;11(Suppl 1):164-7.
3. Deschenes M, Belle SH, Krom RA, Zetterman RK, Lake JR. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Transplantation* 1998;66:302-10.
4. Pokorny H, Gruenberger T, Soliman T, Rockenschaub S, Langle F, Steininger R. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2000;13(Suppl 1):154-7.
5. Avolio AW, Agnes S, Chirico AS, Montemagno S, Castagneto M. Preoperative recipient data and immunosuppression levels are predictive of early patient survival after liver transplantation. *Transpl Int* 1998;11(Suppl 1):224-30.
6. Maring JK, Klompaker JJ, Zwaveling JH, Kranenburg K, Ten Vergert EM, Slooff MJ. Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affect outcome? An analysis of 125 adult primary transplantations. *Clin Transplant* 1997;11:373-9.
7. 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.
8. De Carlis L, Sansalone CV, Rondinara GF, Colella G, Slim AO, Rossetti O, et al. Is the use of marginal donors justified in liver transplantation? Analysis of results and proposal of modern criteria. *Transpl Int* 1996;9(Suppl 1):414-7.
9. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation – a multivariate analysis. *Transplantation* 1993;55:807-13.
10. 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.
11. 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.
12. Hoofnagle JH, Lombardero M, Zetterman RK, Lake J, Porayko M, Everhart J, et al. Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1996;24:89-96.
13. Oh CK, Sanfey HA, Pelletier SJ, Sawyer RG, McCullough CS, Pruett TL. Implication of advanced donor age on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant* 2000;14:386-90.
14. Marino IR, Doyle HR, Aldrighetti L, Doria C, McMichael J, Gayowski T, et al. Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1995;22:1754-62.
15. Grande L, Matus D, Rimola A, Manyalic M, Cabrer C, García-Valdecasas JC, et al. Expanded liver donor age over 60 years for hepatic transplantation. *Clin Transpl* 1998:297-301.

16. Gómez R, Moreno E, Loinaz C, González-Pinto I, García I, Marcello M, et al. Trasplante hepático con donantes mayores de 65 años. *Rev Esp Enferm Dig* 1995;87:217-20.
17. Loinaz C, González EM. Marginal donors in liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2000;47:256-63.
18. Rodríguez González F, Jiménez Romero C, Rodríguez Romano D, Loinaz Seguro C, Marqués Medina E, Pérez Saborido B, et al. Orthotopic liver transplantation with 100 hepatic allografts from donors over 60 years old. *Transplant Proc* 2002;34:233-4.
19. Karatzas T, Olson L, Ciancio G, Burke GW III, Spiers G, Cravero L, et al. Expanded liver donor age over 60 years for hepatic transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:2830-1.
20. Janssen H, Malago M, Erhard J, Lange R, Testa G, Vester U, et al. Donor age in liver transplantation: is there a limit? *Transplant Proc* 2001;33:1504.
21. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Pierangeli F, D'Errico A, et al. A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation. *Am J Transplant* 2001;1:61-8.
22. 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.
23. Filippini F, Romagnoli J, Urbani L, Catalano G, Costa A, Mosca F. Transplantation of a ninety-three-year-old donor liver. Case report. *Hepatogastroenterology* 2003;50:510-1.
24. 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.
25. Rull R, Vidal O, Momblán D, González FX, 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.
26. Figueras J, Busquets J, Grande L, Jaurieta E, Pérez-Ferreiroa J, Mir J, et al. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 1996;61:410-3.
27. Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurieta 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.
28. De Carlis L, Colella G, Sansalone CV, Aseni P, Rondinara GF, Slim AO, et al. Marginal donors in liver transplantation: the role of donor age. *Transplant Proc* 1999;31:397-400.
29. Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, Bacquerizo A, Singer J, Holt CD, et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive liver transplants. *Transplantation* 2001;72:1113-22.
30. Showstack J, Katz PP, Lake JR, Brown RS Jr, Dudley RA, Belle S, et al. Resource utilization in liver transplantation: effects of patient characteristics and clinical practice. *NIDDK Liver Transplantation Database Group. Jama* 1999;281:1381-6.
31. Chan GJ, Mahanty HD, Ascher NL, Roberts PR. Expanding the donor pool: can the Spanish model work in the United States? *Am J Transplant* 2003;3:1259-63.
32. López-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transpl* 2003;17:308-24.
33. Registro Español de Trasplante Hepático. 6.ª Memoria. 1984-2002.
34. Deschenes M, Forbes C, Tchervenkov J, Barkun J, Metrakos P, Tector J, et al. Use of older donor livers is associated with more extensive ischemic damage on intraoperative biopsies during liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999;5:357-61.
35. Rinella ME, Alonso E, Rao S, Whittington P, Fryer J, Abecassis M, et al. Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. *Liver Transpl* 2001;7:409-14.
36. Marsman H, Matsushita T, Dierkhising R, Kremers WK, Rosen C, Burgart LJ, et al. Assessment of donor liver steatosis: pathologist or automated software? *Human Pathology* 2004;35:430-5.
37. Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, Cubukcu O, Guy SR, Schwartz ME. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation* 1997;64:248-51.
38. Adam R, Reynes M, Johann M, Morino M, Astarcioglu I, Kafetzis I, et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:1538-40.
39. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ, et al. The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991;51:157-63.
40. 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.
41. Marsman WA, Wiesner RH, Rodriguez L, Batts KP, Porayko MK, Hay JE, et al. Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. *Transplantation* 1996;62:1246-51.
42. Salizzoni M, Franchello A, Zamboni F, Ricchiuti A, Cocchis D, Fop F, et al. Marginal grafts: finding the correct treatment for fatty livers. *Transpl Int* 2003;16:486-93.
43. Verran D, Kusyk T, Painter D, Fisher J, Koorey D, Strasser S, et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:500-5.
44. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:651-63.
45. 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.
46. Totsuka E, Dodson F, Urakami A, Moras N, Ishii T, Lee MC, et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hyponatremia. *Liver Transpl Surg* 1999;5:421-8.
47. Doyle HR, Marino IR, Morelli F, Doria C, Aldrighetti L, McMichael J, et al. Assessing risk in liver transplantation. Special reference to the significance of a positive cytotoxic crossmatch. *Ann Surg* 1996;224:168-77.
48. Francavilla R, Hadzic N, Heaton ND, Rela M, Baker AJ, Dhanwan A, et al. Gender matching and outcome after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:602-5.
49. Kahn D, Gavalier JS, Makowka L, Van Thiel DH. Gender of donor influences outcome after orthotopic liver transplantation in adults. *Dig Dis Sci* 1993;38:1485-8.
50. Rustgi SD, Marino G, Halpern MT, Umana WO, Tolleris C, Rustgi VK. Impact of donor age on graft survival among liver transplant recipients: analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Transplant Proc* 2002;34:3295-7.
51. Mimeault R, Grant D, Ghent C, Duff J, Wall W. Analysis of donor and recipient variables and early graft function after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989;21:3355.
52. Briceño J, Marchal T, Padillo J, Solórzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation* 2002;74:522-6.
53. Sumimoto K, Inagaki K, Yamada K, Kawasaki T, Dohi K. Reliable indices for the determination of viability of grafted liver immediately after orthotopic transplantation. Bile flow rate and cellular adenosine triphosphate level. *Transplantation* 1988;46:506-9.
54. Morimoto T, Kusumoto K, Isselhard W. Impairment of grafts by short-term warm ischemia in rat liver transplantation. *Transplantation* 1991;52:424-31.
55. Nishihara M, Sumimoto R, Fukuda Y, Southard JH, Asahara T, Kawaiishi H, et al. TNF-alpha and heat-shock protein gene expression in ischemic-injured liver from fasted and non-fasted rats. Role of donor fasting in the prevention of reperfusion injury following liver transplantation. *Transpl Int* 1998;11(Suppl 1):417-20.
56. Sadamori H, Tanaka N, Yagi T, Inagaki M, Orita K. The effects of nutritional repletion on donors for liver transplantation in pigs. *Transplantation* 1995;60:317-21.
57. Lindell SL, Hansen T, Rankin M, Danielewicz R, Belzer FO, Southard JH. Donor nutritional status - a determinant of liver preservation injury. *Transplantation* 1996;61:239-47.
58. Lanir A, Jenkins RL, Caldwell C, Lee RG, Khettry U, Clouse ME. Hepatic transplantation survival: correlation with adenine nucleotide level in donor liver. *Hepatology* 1988;8:471-5.
59. Bao YM, Adam R, Sebahg M, Reynes M, Bismuth H. Risk factors of preservation injury and prognostic value of reperfusion biopsy in outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 1996;28:123-5.

60. Imagawa DK, Olthoff KM, Yersiz H, Shackleton CR, Colquhoun SD, Shaked A, et al. Rapid en bloc technique for pancreas-liver procurement. Improved early liver function. *Transplantation* 1996;61:1605-9.
61. Schemmer P, Schoonhoven R, Swenberg JA, Bunzendahl H, Thurman RG. Gentle in situ liver manipulation during organ harvest decreases survival after rat liver transplantation: role of Kupffer cells. *Transplantation* 1998;65:1015-20.
62. Furukawa H, Todo S, Imventarza O, Casavilla A, Wu YM, Scotti-Foglieni C, et al. Effect of cold ischemia time on early outcome of human hepatic allograft preserved with UW solution. *Transplantation* 1991;51:1000-4.
63. Kennedy EM, Wood RP, Shaw BWJ. Primary nonfunction. Is there a contribution from back table? *Transplantation* 1990;49:739-43.
64. Mueller AR, Platz KP, Krause P, Steinmueller T, Glanemann M, Neumann U, et al. Is the use of marginal liver grafts justified? *Transplant Proc* 1999;31:401-2.
65. Weigand MA, Plachky J, Thies JC, Spies-Martin D, Otto G, Martin E, et al. N-acetylcysteine attenuates the increase in alpha-glutathione S-transferase and circulating ICAM-1 and VCAM-1 after reperfusion in humans undergoing liver transplantation. *Transplantation* 2001;72:694-8.
66. Thies JC, Teklote J, Clauer U, Tox U, LKlar E, Hofmann WJ, et al. The efficacy of N-acetylcysteine as a hepatoprotective agent in liver transplantation. *Transpl Int* 1998;11(Suppl 1):390-2.
67. Bucuvalas JC, Ryckman FC, Krug S, Alonso MH, Balistreri WF, Kotagal U. Effect of treatment with prostaglandin E1 and N-acetylcysteine on pediatric liver transplant recipients: a single-center study. *Pediatr Transplant* 2001;5:274-8.
68. Steib A, Freys G, Collin F, Launoy A, Mark G, Boudjema K. Does N-acetylcysteine improve hemodynamics and graft function in liver transplantation? *Liver Transpl Surg* 1998;4:152-7.
69. Molenaar IQ, Legnani C, Groenland TH, Palareti G, Begliomini B, Terpstra OT, et al. Aprotinin in orthotopic liver transplantation: evidence for a prohemostatic, but not a prothrombotic, effect. *Liver Transpl* 2001;10:896-903.
70. Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, Groenland TH, Januszkievicz A, Lindgren L, et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomised double-blind study. *EMSALT Study Group. Lancet* 2000;355:1303-9.
71. Molenaar IQ, Begliomini B, Martinelli G, Putter H, Terpstra OT, Porte RJ. Reduced need for vasopressors in patients receiving aprotinin during orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 2001;94:433-8.
72. Soda Y, El-Assal ON, Yu L, Nagasue N. Suppressed endothelin-1 production by FK506 and cyclosporin A in ischemia/reperfusion of rat small intestine. *Surgery* 1999;125:23-32.
73. Kawano K, Kim YI, Goto S, Kai T, Shimada T, Kamada N, et al. FK 506 ameliorates normothermic liver ischemia in rats by suppressing production of tumor necrosis factor. *Transpl Int* 1992;5(Suppl 1):665-9.
74. Crenesse D, Laurens M, Heurteaux C, Cursio R, Saint-Paul MC, Schmid-Alliana A, et al. Rat liver ischemia-reperfusion-induced apoptosis and necrosis are decreased by FK506 pretreatment. *Eur J Pharmacol* 2003;473:177-84.
75. Kaibori M, Inoue T, Tu W, Oda M, Kwon AH, Kamiyama Y, et al. FK506, but not cyclosporin A, prevents mitochondrial dysfunction during hypoxia in rat hepatocytes. *Life Sci* 2001;69:17-26.
76. St. Peter SD, Post DJ, Rodríguez-Dávalos MI, Douglas DD, Moss AA, Mulligan DC. Tacrolimus as a liver flush solution to ameliorate the effects of ischemia/reperfusion injury following liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:144-9.
77. St. Peter SD, Moss AA, Mulligan DC. Effects of tacrolimus on ischemia-reperfusion injury. *Liver Transpl* 2003;9:105-16.
78. Sasaki K, Miyake H, Kinoshita T, Ikeyama S, Tashiro S. Protective effect of FK506 and thromboxane synthase inhibitor on ischemia-reperfusion injury in non-heart-beating donor in rat orthotopic liver transplantation. *J Med Invest* 2004;51:76-83.
79. Serafin A, Roselló-Catafau J, Prats N, Xaus C, Gelpi E, Peralta C. Ischemic preconditioning increases the tolerance of fatty liver to hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat. *Am J Pathol* 2002;161:587-601.
80. Donckier V, Loi P, Closset J, Nagy N, Quertinmont E, Le Moine O, et al. Preconditioning of donors with interleukin-10 reduces hepatic ischemia-reperfusion injury after liver transplantation in pigs. *Transplantation* 2003;75:902-4.
81. Fernández L, Heredia N, Peralta C, Xaus C, Roselló-Catafau J, Rimola A, et al. Role of ischemic preconditioning and the portosystemic shunt in the prevention of liver and lung damage after rat liver transplantation. *Transplantation* 2003;76:282-9.
82. Jiang Y, Gu XP, Qiu YD, Sun XM, Chen LL, Zhang LH, et al. Ischemic preconditioning decreases C-X-C chemokine expression and neutrophil accumulation early after liver transplantation in rats. *World J Gastroenterol* 2003;9:2025-9.
83. Net M, Valero R, Almenara R, Deulofeu R, López-Boado MA, Capdevila L, et al. Hepatic preconditioning after prolonged warm ischemia by means of S-adenosyl-L-methionine administration in pig liver transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation* 2003;75:1970-7.
84. Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg* 2000;232:155-62.
85. Belghiti J, Noun R, Malafosse R, Jagot P, Sauvanet A, Pierangeli F, et al. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection. A controlled study. *Ann Surg* 1999;229:369-75.